Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben und mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt worden sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 08.07.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **8**
Abkürzungsverzeichnis ... **12**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **16**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 17
4.2 Methodik ... 39
4.2.1 Fragestellung ... 39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 40
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 45
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 49
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 71
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 73
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 90
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 90
4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben ... 91
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben ... 94
4.3.1.3.1.3 Morbidität: Tumoransprechen ... 102
4.3.1.3.1.4 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie ... 107

4.3.1.3.1.5 Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 ... 121
4.3.1.3.1.6 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ... 145
4.3.1.3.1.7 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse ... 163
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 191
4.3.1.3.2.1 Mortalität: Gesamtüberleben ... 207
4.3.1.3.2.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben ... 208
4.3.1.3.2.3 Morbidität: Tumoransprechen ... 209
4.3.1.3.2.4 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie ... 209
4.3.1.3.2.5 Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 ... 210
4.3.1.3.2.6 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ... 217
4.3.1.3.2.7 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse ... 221
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 227
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 237
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 237
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 237
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 237
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 238
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 238
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 241
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 241
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 241
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 241
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 242
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 242
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 243
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 244
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 244
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 244
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 244
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 244
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 245
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 246
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 247
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 247
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 249
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 273

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 274
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 274
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 274
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 274
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 274
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 276
4.7 Referenzliste 277
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 283
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 287
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 289
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 290
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 311
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 325
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen 346

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte 31
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 42
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-12: Operationalisierung von Gesamtüberleben 91
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-15: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben 94
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-17: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-18: Ergebnisse für symptomatischer Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Tumoransprechen 102
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Tumoransprechen (ORR und DCR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn des Ansprechens (TTOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie ... 107

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 110

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113

Tabelle 4-28: Auflistung der Wirkstoffe der ersten und zweiten Folgetherapie aus RCT ... 116

Tabelle 4-29: Operationalisierung von patientenberichteter Morbidität ... 121

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123

Tabelle 4-31: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 126

Tabelle 4-33: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verbesserung um ≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 133

Tabelle 4-34: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Veränderung des mittleren Scores, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 139

Tabelle 4-35: Operationalisierung von patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität ... 145

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 147

Tabelle 4-37: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149

Tabelle 4-38: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verbesserung um ≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 154

Tabelle 4-39: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Veränderung des mittleren Scores, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 158

Tabelle 4-40: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 163

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE nach Schweregrad, Nicht schwere und schwere UE, UESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166

Tabelle 4-43: Übersicht der statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Gesamtraten (basierend auf dem Hazard Ratio) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT der Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 194

Tabelle 4-46: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der OlympiAD Studie 200

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (OS) aus RCT 207

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT 208

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT 209

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalysen patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte) aus RCT 210

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verbesserung um ≥10 Punkte) aus RCT 213

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Veränderung des mittleren Scores, MMRM) aus RCT 216

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte) aus RCT 217

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verbesserung um ≥10 Punkte) aus RCT 218

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Veränderung des mittleren Scores, MMRM) aus RCT 220

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse aus RCT .. 221

Tabelle 4-57: Betrachtung der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen der OlympiAD Studie: Anzahl erwarteter statistisch signifikanter Interaktionstests versus Anzahl tatsächlich statistisch signifikanter Interaktionstests 225

Tabelle 4-58: Übersicht der statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 238
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 238
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 239
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 239
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 240
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 242
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 242
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 243
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 245
Tabelle 4-68: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte 252
Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 273
Tabelle 4-70 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 01.05.2019.. 284
Tabelle 4-71 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis 03.05.2019..... 285
Tabelle 4-72 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials März 2019 286
Tabelle 4-73 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel 290
Tabelle 4-74 (Anhang): Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Olaparib.. 290
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für OlympiAD Studie (D0819C00003)..... 311
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OlympiAD..... 326

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 94

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 9.12.2016)..... 99

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatischer Progress (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 9.12.2016)..... 100

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 101

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für TTOR (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 106

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für TFST (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 112

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für TFSC (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 113

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für TSST (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 114

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für TSSC (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 115

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 127

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 128

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017).... 128

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 129

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Einzelsymptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 129

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Einzelsymptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) 130

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Einzelsymptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) 130

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Einzelsymptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) 131

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Einzelsymptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 131

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) 132

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 134

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017).... 135

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 135

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des Einzelsymptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) 136

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des Einzelsymptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 136

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des Einzelsymptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 137

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des Einzelsymptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017).. 137

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des Einzelsymptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) 138

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 138

Abbildung 30: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 140

Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017).... 141

Abbildung 32: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 141

Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des Einzelsymptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) 142

Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des Einzelsymptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 142

Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des Einzelsymptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 143

Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des Einzelsymptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017).. 143

Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des Einzelsymptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) 144

Abbildung 38: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 144

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 150

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 151

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 151

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 152

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 152

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 153

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 155

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 155

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 156

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)..... 156

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 157

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 157

Abbildung 51: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 159

Abbildung 52: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 160

Abbildung 53: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 160

Abbildung 54: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 161

Abbildung 55: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 161

Abbildung 56: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 162

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE (Gesamtpopulation, Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 169

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE (Gesamtpopulation, Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 169

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patienten mit mindestens einem nicht schweren UE (Gesamtpopulation, Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 170

Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE (Gesamtpopulation, Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 170

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patienten mit Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtpopulation, Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 25.09.2017) ... 171

Abbildung 62: Flow-Chart der OlympiAD Studie (Datenschnitt: 25.09.2017) ... 324

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARD	Absolute Risikodifferenz
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review)
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene)
BRCAwt	BRCA-Wildtyp (BRCA Wild-Type)
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events)
CTD	Common Technical Document
CTSQ-16	Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire 16
CYP	Cytochrom P450
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

Abkürzung	Bedeutung
eCRF	Elektronische Case Report Form
EFR	Beurteilbar für das Ansprechen Analyse-Set (Evaluable for Response-Analysis-Set)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ER	Estrogenrezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union (European Union)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation (germline BRCA)
GCP	Good Clinical Practice
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID	Inzidenzdichte
IDV	Inzidenzdichteverhältnis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Abkürzung	Bedeutung
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference)
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
NC	Nicht berechenbar (Not Calculated)
NE	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival) 2
PgR	Progesteronrezeptor
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome)
PT	Preferred Term
QLQ-C30	30-item Core Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)

Abkürzung	**Bedeutung**
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFSC	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Time to First Subsequent Chemotherapy)
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-negative Breast Cancer)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSSC	Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie (Time to Second Subsequent Chemotherapy)
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)
TTOR	Zeit bis zum Beginn des Ansprechens (Time to Onset of Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem
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 Olaparib angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben und die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt wurden im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin.

Population

Als geeignet wurden ausschließlich Patienten betrachtet, welche gemäß zugelassener Indikation mit Olaparib behandelt werden dürften. Diese umfasst Anthrazyklin- und Taxan-vorbehandelte Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs und Mutationen in BRCA 1 und 2. Die Patienten mit Hormonrezeptor-positiven (HR-positiven) Tumoren hatten zuvor eine adäquate endokrine Therapie erhalten oder waren dafür nicht geeignet.

Intervention

Es wurden Studien berücksichtigt, in denen Olaparib gemäß aktueller Fachinformation verabreicht wurde.

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen eines Beratungsgespräches am 10.01.2018 (Beratungsanforderung 2017-B-251) Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie als zVT bestimmt.

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olaparib anhand der Zulassungsstudie OlympiAD untersucht. In dieser randomisierten kontrollierten Studie (RCT) erhielten die Patienten im Vergleichsarm Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Ermessen des behandelnden Arztes. Ein direkter Vergleich zwischen Olaparib und der vom G-BA benannten zVT war somit möglich.

Endpunkte

Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgte mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in onkologischen Indikationen sind folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert und wurden für die Zusatznutzenbewertung von Olaparib berücksichtigt:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben (OS)

- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
    - Ergänzende Analyse: Symptomatischer Progress
  - Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)
  - Tumoransprechen (Objektive Ansprechrate (ORR) einschließlich bestes Tumoransprechen (Vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)), Krankheitskontrollrate (DCR) einschließlich bestes Tumoransprechen (CR, PR oder stabile Erkrankung (SD) für mindestens elf Wochen vor der ersten Progression)
    - Weitere Analysen: Zeit bis zum Beginn des Ansprechens (TTOR) und Dauer des Ansprechens (DOR)
  - Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)
    - Ergänzende Analyse: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (TFSC)
  - Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)
    - Ergänzende Analyse: Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie (TSSC)
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand der Symptomskalen und Einzelsymptome des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 30-item Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) (Zeit bis zur Verschlechterung, Zeit bis zur Verbesserung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analyse)
    - Ergänzende Analyse: Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
  - Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung, Zeit bis zur Verbesserung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse))
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE) (Gesamtrate, sowie SOC (Systemorganklasse) und PT (Preferred Term))
  - Nicht schwere und schwere UE (Gesamtrate CTCAE (allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse)-Grad 1+2 sowie, SOC und PT; Gesamtrate CTCAE-Grad ≥3 sowie SOC und PT)
  - Schwerwiegende UE (SUE) (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtrate sowie SOC und PT)

- UE, die zum Tod führen (Gesamtrate)
- UE von speziellem Interesse (UESI; Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, Neue primäre Malignität, Pneumonitis).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach vollpublizierten oder vollberichteten RCT gesucht. Die a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Olaparib und der vom G-BA benannten zVT sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Datenquellen

In den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) wurde eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen durchgeführt. Zudem wurde in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, dem EU Clinical Trials Register (EU-CTR), dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und der Datenbank Klinische Prüfungen PharmNet.Bund zu in Deutschland genehmigten klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht. Weitere Informationsquellen waren darüber hinaus interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der OlympiAD Studie erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage unter sowohl endpunktübergreifenden als auch endpunktspezifischen Gesichtspunkten.

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

Für Ergebniszeitanalysen wurde das Hazard Ratio (HR) und für dichotome Effektvariablen das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (ARD) berechnet. Aufgrund stark unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib-Arm und dem Chemotherapie-Arm wurden für die Endpunktkategorie Sicherheit jeweils zusätzlich Ereigniszeitanalysen berechnet, so dass eine potenzielle Verzerrung hierdurch adäquat berücksichtigt wurde. Für die Endpunkte patientenberichtete Morbidität und patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde außerdem die standardisierte Differenz der mittleren Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels MMRM. Alle Effektmaße werden mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem entsprechenden p-Wert angegeben.

Potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, die die Effekte beeinflussen, wurden untersucht und auftretende variierende Effekte zwischen Subgruppen mittels Interaktionstests

bewertet. Diese wurden aus Ereigniszeitanalysen bzw. einer Log-Binomial-Regression, die Interaktionsterme beinhalten, berechnet. Interaktionen mit einem p-Wert <0,05 wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das Gesamtfazit diskutiert. Die Ergebnisse der relevanten OlympiAD Studie wurden in einer qualitativen Evidenzsynthese zusammengefasst.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die direkt vergleichende RCT OlympiAD identifiziert und vollumfänglich für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Die OlympiAD Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte Phase-III-Studie. In die OlympiAD Studie wurden erwachsene Patienten mit BRCA-mutiertem (Keimbahn), HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen. Alle Patienten mussten mindestens mit einem Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt worden sein, außer es lag eine Kontraindikation vor. Die Anthrazyklin/Taxan-Gabe konnte in der neoadjuvanten, adjuvanten oder metastasierten Situation erfolgt sein. Bei HR-positivem Brustkrebs mussten die Patienten mit mindestens einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden sein und unter dieser eine Krankheitsprogression erfahren haben, es sei denn es lag eine Kontraindikation vor. Die OlympiAD Studie wurde weltweit in 19 Ländern und 206 Studienzentren durchgeführt.

Insgesamt wurden 302 Patienten mittels interaktivem Sprach- und Webdialogsystem (Interaktives Sprachdialogsystem, IVRS und Interactive Web Response System, IWRS) in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert (205 Olaparib und 97 Chemotherapie).

Der primäre Endpunkt der Studie war PFS (nach einer zentralen, verblindeten, unabhängigen Komitee (BICR)-Beurteilung gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1). Sekundäre Endpunkte sowie weitere Endpunkte waren Gesamtüberleben, PFS2, Tumoransprechen, Zeit bis zur Folgetherapie, patientenberichtete Endpunkte aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und unerwünschte Ereignisse.

Die Aufnahme des ersten Patienten in die Studie erfolgte am 27.03.2014 und die des letzten Patienten am 30.10.2015. Die primäre PFS-Analyse erfolgte am 09.12.2016 (präspezifiziert nach ca. 230 PFS-Ereignissen bzw. 75% PFS-Datenreife). Nach dem Erreichen des primären Endpunktes wurden keine weiteren Daten zum PFS durch ein BICR beurteilt. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen zum Gesamtüberleben, zum PFS2, zum Tumoransprechen, zur Zeit bis zur Folgetherapie, zu patientenberichteten Endpunkten aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und zu unerwünschten Ereignissen basieren auf dem zweiten Datenschnitt (präspezifiziert zu 60% OS-Datenreife) vom 25.09.2017.

Die demografischen Merkmale und andere Charakteristika waren zwischen den Patienten im Olaparib- und Chemotherapie-Arm zu Studienbeginn insgesamt ausgewogen. Die Patienten im Olaparib-Arm waren im Mittel 45,0 Jahre alt und damit vergleichbar zu Patienten im Chemotherapie-Arm (45,9 Jahre). In beiden Behandlungsarmen waren fast alle Patienten weiblich (ca. 98%). Zudem war der überwiegende Teil der Patienten in beiden

Behandlungsarmen kaukasisch (Olaparib: 65,4% versus Chemotherapie: 64,9%) oder asiatisch (Olaparib: 32,2% versus Chemotherapie: 28,9%). Die Patienten wiesen überwiegend einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 auf (Olaparib: 72,2% versus Chemotherapie: 63,9%). Alle weiteren Patienten wiesen einen ECOG-PS von 1 auf. Im Olaparib-Arm hatten 55,6% eine durch den Myriad CDx Test bestätigte BRCA1-Mutation und 41,0% eine BRCA2-Mutation. Im Chemotherapie-Arm lagen die BRCA1-Mutation bei 51,5% und die BRCA2-Mutation bei 46,4% der Patienten vor. Alle Patienten hatten metastasierten Brustkrebs. Nahezu alle Patienten (99,7%) wurden vor Studienbeginn mit Chemotherapie vorbehandelt. Bei Betrachtung der Vorbehandlungen in der metastasierten Situation erhielten 74,6% der Patienten im Olaparib-Arm und 70,1% der Patienten im Chemotherapie-Arm vor Studieneinschluss eine Chemotherapie. Im lokalen Krankheitsstadium (adjuvant und/oder neoadjuvant) erhielten 87,8% der Patienten im Olaparib-Arm und 82,5% der Patienten im Kontroll-Arm vor Studieneinschluss eine Chemotherapie. Die Stratifizierungsvariablen (Hormonrezeptorstatus, vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses) waren aufgrund der statifizierten Randomisierung zwischen beiden Behandlungsgruppen gut balanciert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen für die Patienten relevanten Endpunkt dar. Darüber hinaus ist die Mortalität ein vom G-BA und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt.

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Versterben unabhängig von der Todesursache.

In der OlympiAD Studie zeigte sich unter der Behandlung mit Olaparib ein numerischer Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit unter Olaparib lag zum zweiten Datenschnitt bei 19,25 Monaten im Vergleich zu 17,12 Monaten unter Chemotherapie. Das Risiko zu versterben war um 10% reduziert, es konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden (HR [95%-KI]: 0,90 [0,66;1,23]; p=0,5131). Der numerische Vorteil zeigt in Anbetracht der eingeschränkten Lebenserwartung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs dennoch einen relevanten Nutzen der Therapie mit Olaparib. Aufgrund der Tatsache, dass einige Patienten im Chemotherapie-Arm (8,2%) einen Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben, könnte das Ergebnis zuungunsten von Olaparib verzerrt sein.

Für Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich im Rahmen der Subgruppenauswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,45 [0,24;0,85]; p=0,0132). Dieses Ergebnis ist in dieser Therapiesituation bemerkenswert, da keine vergleichbaren Resultate bisher gezeigt werden konnten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)

Für die Patienten stellt vor allem die Furcht vor einer Krankheitsprogression einen wichtigen und patientenrelevanten Faktor dar, einhergehend mit einer starken psychologischen Belastung. Daher ist ein Zugewinn an progressionsfreier Zeit direkt verbunden mit einem Erhalt der Lebensqualität, wie auch mit der Vermeidung von krankheitsbedingten Symptomen und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie. Eine Verbesserung des PFS stellt folglich, auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens, einen klinisch- und patientenrelevanten Endpunkt dar.

PFS war in der OlympiAD Studie als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression (RECIST-Kriterien, Version 1.1; Beurteilung durch das BICR) oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache) operationalisiert. Das PFS (BICR) wurde zum primären Datenschnitt ausgewertet und stellte somit die finale Analyse für diesen Endpunkt dar.

Das PFS unter der Olaparib-Therapie war gegenüber der Behandlung mit Chemotherapie klinisch relevant und statistisch signifikant verlängert. Wie für dieses schwer erkrankte, verhältnismäßig junge Kollektiv zu erwarten war, erlitten die Patienten im Chemotherapie-Arm einen Progress im Median bereits nach 4,17 Monaten. Unter der Behandlung mit Olaparib konnte diese Zeit um 2,86 Monate auf 7,03 Monate hinausgezögert werden. Das HR war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,58 [0,43;0,80]; p=0,0009) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion um 42%.

Ergänzend zu PFS wurde der Endpunkt symptomatischer Progress analysiert. Bei dieser Analyse wurden jene Progressionsereignisse ausgewertet, die mit einer dokumentierten, für Patienten spürbaren Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. Symptomatik einhergingen und somit für den Patienten nachgewiesen erlebbar waren. Der Endpunkt war operationalisiert als Zeit bis zum PFS-Ereignis und einhergehender Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mittels EORTC QLQ-C30. Der Zeitpunkt des Ereignisses des symptomatischen Progresses war der erste Zeitpunkt, an dem beide Ereignisse eingetreten sind. Für die Zeit bis zu einem symptomatischen Progress zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Das Risiko für einen symptomatischen Progress oder zu Versterben konnte unter Olaparib gegenüber Chemotherapie um 42% gesenkt werden (HR [95%-KI]: 0,58 [0,35;0,97]; p=0,0374).

PFS2 ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf und eignet sich als patientenrelevanter Endpunkt für eine Einschätzung, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie nicht durch die Studienintervention beeinflusst wird.

PFS2 war in der OlympiAD Studie als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der zweiten Krankheitsprogression oder Tod operationalisiert. Die zweite Krankheitsprogression

wurde anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren oder symptomatischen Progresses) festgestellt.

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch bei PFS2 gezeigt werden. Die Zeit bis zur zweiten Progression war unter der Olaparib-Therapie gegenüber der Behandlung mit Chemotherapie statistisch signifikant verlängert (zweiter Datenschnitt). Die klinisch relevante Risikoreduktion lag bei 45% und war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,55 [0,39;0,77]; p=0,0005). Die mediane Zeit bis zum Erreichen von PFS2 betrug im Chemotherapie-Arm 9,4 Monate. Unter der Behandlung mit Olaparib konnte diese für Patienten wertvolle Zeit um 3,4 Monate auf 12,8 Monate verlängert werden. Da 6,2% der Patienten des Chemotherapie-Arms einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie erhielten, ist der beobachtete PFS2-Vorteil potenziell zuungunsten von Olaparib verzerrt. Zudem zeigte dieser Endpunkt, dass die Therapie mit Olaparib keine negativen Einflüsse auf die Folgebehandlung hat.

In der OlympiAD Studie lag damit sowohl für PFS (BICR), symptomatischer Progress als auch PFS2 ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib vor.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen ist ein direktes Maß für das Therapieansprechen und die Tumorlast. Bei Anwendung adäquater klinischer Methoden zur Erfassung und Beurteilung des Endpunktes stellt Tumoransprechen bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen im palliativen Stadium sowohl ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar und ist somit als patientenrelevant einzustufen. Eine Reduktion der Tumorlast bedeutet dabei eine Verringerung der tumorbedingten Symptomatik sowie eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und kann die Progression der Erkrankung aufhalten.

Die objektive Ansprechrate wurde in der OlympiAD Studie als prozentualer Anteil an Patienten mit einer CR oder PR definiert und basierte auf der Teilpopulation aller Patienten, die zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung aufwiesen (165 Patienten des Olaparib-Arms und 72 Patienten des Chemotherapie-Arms). Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte zum zweiten Datenschnitt durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren (RECIST-Kriterien Version 1.1).

Unter der Olaparib-Therapie zeigte sich gegenüber einer Chemotherapie ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Behandlungseffekt in der objektiven Ansprechrate (RR [95%-KI]: 2,59 [1,65;4,07]; p<0,0001). Insgesamt erreichten mehr als doppelt so viele Patienten (57,6%) aus dem Olaparib-Arm ein objektives Ansprechen im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (22,2%). Darüber hinaus ist von besonderer klinischer- und patientenrelevanter Bedeutung, dass das Ansprechen im Olaparib-Arm (76 Tage) genauso schnell erreicht wurde wie im Chemotherapie-Arm (84 Tage). Somit erfuhren die Ärzte und die Patienten vergleichbar schnell die Zuversicht einer Wirksamkeit.

Die mediane Dauer des Ansprechens betrug unter der Olaparib-Therapie 211 Tage und war somit 1,5fach länger als unter Chemotherapie (139 Tage).

Die Krankheitskontrollrate war als prozentualer Anteil an Patienten mit CR, PR oder SD für mindestens elf Wochen vor der ersten Progression definiert. Die Auswertung basierte auf dem Full-Analysis-Set (FAS).

Für die Krankheitskontrollrate zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 1,71 [1,38;2,10]; p<0,0001). Im Olaparib-Arm konnte die Krankheitskontrolle bei 84,4% erreicht werden gegenüber 49,5% im Chemotherapie-Arm.

In der OlympiAD Studie lag damit sowohl für die objektive Ansprechrate als auch für die Krankheitskontrollrate ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib vor.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

Die TFST bildet die klinische Konsequenz eines Progresses ab, da die Entscheidung für eine Folgetherapie nicht per Protokoll vorgegeben wurde, sondern aufgrund klinischer Notwendigkeit basierend auf der Entscheidung des behandelnden Arztes in der Abstimmung mit dem Patienten erfolgte. Die TSST ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf sowie auf den Behandlungserfolg der nachfolgenden Therapie. Darüber hinaus ist der Beginn jeglicher Folgetherapie als solches für die betroffenen Patienten von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz und somit direkt patientenrelevant.

Die TFST und TSST waren operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten/zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben.

Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Folgetherapie oder Tod war unter Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie statistisch signifikant verlängert (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23;0,44]; p<0,0001). Das Risiko der Initiierung einer ersten Folgetherapie oder zu versterben war klinisch relevant um 68% reduziert. Im Olaparib-Arm erhielten 83,4% der Patienten eine erste Folgetherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 91,8% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod betrug unter Olaparib 9,4 Monate im Vergleich zu 4,2 Monaten unter Chemotherapie. Damit war unter Olaparib die TFST um 5,2 Monate verlängert im Vergleich zu Chemotherapie.

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich auch für TSST. Hinsichtlich der TSST zeigte sich ebenfalls ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,51 [0,38;0,70]; p<0,0001). Dies entsprach einer Risikoreduktion für die Initiierung einer zweiten Folgetherapie oder Tod von 49%. Im Olaparib-Arm erhielten 75,6% der Patienten eine zweite Folgetherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 83,5% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod betrug unter Olaparib 14,5 Monate und unter

Chemotherapie waren es 10,5 Monate. Damit war unter Olaparib die TSST im Vergleich zu Chemotherapie um 4 Monate verlängert.

Die statistisch signifikante Verzögerung der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie ist ein bedeutender Vorteil der Therapie mit Olaparib. Durch die Initiierung der ersten Folgetherapie erfolgt gleichzeitig die Bestätigung der klinischen Konsequenz der Progression bzw. die Notwendigkeit eines Therapiewechsels aufgrund Unverträglichkeit.

Da es sich bei den Folgetherapien in der Regel um Chemotherapien handelt, wurden im vorliegenden Dossier die TFSC und die TSSC analysiert. Die Chemotherapien sind, wie auch im Vergleichsarm gezeigt, häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert, bei denen es z. B. durch eine sensorische Polyneuropathie oder der Entstellung aufgrund eines Haarverlusts zu einer erheblich geminderten Lebensqualität kommen kann, oder die auch lebensbedrohlich (z. B. febrile Neutropenie, Herzinsuffizienz) sein können, weshalb sich die Patienten vor der Initialisierung einer solchen Therapie fürchten.

Die TFSC und TSSC waren operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten/zweiten Chemotherapie bzw. bis zum Versterben.

Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder Tod war unter Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie statistisch signifikant verlängert (HR [95%-KI]: 0,36 [0,26;0,50]; p<0,0001). Das Risiko der Initiierung einer ersten nachfolgenden Chemotherapie oder zu versterben war klinisch relevant um 64% reduziert. Im Olaparib-Arm erhielten 79,5% der Patienten eine erste nachfolgende Chemotherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 89,7% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder bis zum Tod betrug unter Olaparib 10,2 Monate im Vergleich zu 4,4 Monaten unter Chemotherapie. Damit war unter Olaparib die TFSC um 5,8 Monate verlängert im Vergleich zu Chemotherapie.

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigte sich auch für TSSC. Hinsichtlich der TSSC zeigte sich ebenfalls ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,63 [0,47;0,86]; p=0,0037). Dies entsprach einer Risikoreduktion für die Initiierung einer zweiten nachfolgenden Chemotherapie oder Tod von 37%. Im Olaparib-Arm erhielten 71,7% der Patienten eine zweite nachfolgende Chemotherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 75,3% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie oder Tod betrug unter Olaparib 15,0 Monate und unter Chemotherapie waren es 10,7 Monate. Damit war unter Olaparib die TSSC im Vergleich zu Chemotherapie um 4,3 Monate verlängert.

In der OlympiAD Studie lag damit sowohl für TFST/TFSC als auch für TSST/TSSC ein statistisch signifikanter und bedeutender Vorteil zugunsten der Therapie mit Olaparib vor.

Die Wirksamkeit der ersten Folgetherapie wurde durch die Gabe von Olaparib nicht kompromittiert, was durch den Erhalt des PFS/TFST-Vorteils bis zum PFS2 respektive zur zweiten Folgetherapie bestätigt wurde.

Patientenberichtete Morbidität

Krankheitssymptome werden von Patienten direkt wahrgenommenen, sie belasten die Patienten auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der palliativen Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern. Es handelt sich also um den individuellen, von den Patienten direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand, weshalb der Endpunkt patientenberichtete Morbidität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 als patientenrelevant zu erachten ist.

Die patientenberichtete Morbidität wurde in der OlympiAD Studie anhand der Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen), Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) sowie der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wurden von den Patienten zu Beginn der Studie sowie alle sechs Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Der Fragebogen war immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patienten in der persönlichen Einschätzung ihrer Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens war hoch und betrug zu Baseline 99% im Olaparib-Arm und 96% im Chemotherapie-Arm. Neben der Auswertung der Zeit von der Randomisierung bis zur klinisch relevanten bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome (Abnahme bzw. Zunahme um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) wurde die mittlere Veränderung der Symptomskalen und Einzelsymptome zu Baseline mittels eines MMRM-Modells untersucht. In der letzteren Analyse wurden Werte bis zu Visite 10 (18 Wochen) berücksichtigt, da bis zu diesem Zeitpunkt die hohen Rücklaufquoten (≥70%) eine zuverlässige Aussage zuließen.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Skala Schmerzen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib gemessen mittels der mittleren Veränderung zum Ausgangswert (Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI]: -6,7 [-11,77; -1,69]; p=0,0090). Unterstützt wurde dieses Ergebnis durch die ergänzende Analyse der Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels. Die Zeit bis zur Initiierung eines starken Schmerzmittels oder einer Dosiserhöhung eines solchen war unter Olaparib klinisch relevant und statistisch signifikant verlängert im Vergleich zur Standardchemotherapie (HR [95%-KI]: 0,55 [0,33;0,90]; p=0,0174). Dies entsprach einer Risikoreduktion unter der Behandlung mit Olaparib von 45%.

Zudem zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte für das Einzelsymptom Verstopfung ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,40 [0,22;0,75]; p=0,0039), was einer Risikoreduktion um 60% entsprach. Verstopfung ist eine häufige Nebenwirkung von Opioiden und Narkotika. Dies stimmt damit überein, dass Patienten unter Chemotherapie deutlich früher erstmals oder mit höherer Dosierung starke Schmerzmittel erhielten. Des Weiteren zeigte die mittlere Veränderung zum Ausgangswert für das Einzelsymptom Verstopfung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: -5,9 [-10,92;-0,83]; p=0,0227).

Ein weiterer statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib zeigte sich für die Skala finanzielle Schwierigkeiten. Sowohl die Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 0,45 [0,23;0,88]; p=0,0202) als auch die Zeit bis zur Verbesserung (HR [95%-KI]: 1,89 [1,08;3,33]; p=0,0261) waren hierbei statistisch signifikant zugunsten von Olaparib unterschiedlich.

Für alle weiteren Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit und Diarrhö) zeigten sich in den mittleren Veränderungen zum Ausgangswert numerische Vorteile zugunsten Olaparib. Einzig in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Chemotherapie-Armes (MWD [95%-KI]: 4,7 [1,32;8,01]; p=0,0065). Dies entspricht dem Nebenwirkungsprofil von Olaparib, bei dem leichte bis mittelschwere Formen von Übelkeit und Erbrechen häufiger berichtet wurden. Begleitend zur Chemotherapie erhalten die Patienten standardmäßig eine Antiemesemedikation.

In der OlympiAD Studie konnte ein bedeutsamer Vorteil der patientenberichteten Morbidität – gemessen anhand von Symptomskalen und Einzelsymptomen des EORTC QLQ-C30 – im Vergleich zur zVT gezeigt werden.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten im Krankheitskontext. Der Erhalt der Lebensqualität ist eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und stellt per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der OlympiAD Studie anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wurden analog zu den Symptomskalen des Fragebogens erhoben und ausgewertet. Für die Analyse der klinisch relevanten bestätigten Verbesserung (bzw. Verschlechterung) der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde entsprechend die Zunahme (bzw. Abnahme) um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert betrachtet.

Für den globalen Gesundheitsstatus zeigten sich sowohl hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte als auch hinsichtlich der mittleren Veränderung zum Ausgangswert klinisch relevante und statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,44 [0,25;0,77]; p=0,0044; MWD [95%-KI]: 5,2 [0,51;9,84]; p=0,0298).

Weitere klinisch relevante und statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Olaparib zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen Rollenfunktion (HR [95%-KI]: 0,51 [0,30;0,86]; p=0,0117), emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,39 [0,19;0,78]; p=0,0082) sowie soziale Funktion (HR [95%-KI]: 0,45 [0,25;0,79]; p=0,0057), was von besonderer Relevanz bei dieser jungen Population ist. Darüber hinaus zeigte sich unter Olaparib eine statistisch signifikante Verbesserung für die emotionale Funktion im Vergleich zur Chemotherapie in der mittleren Veränderung zum Ausgangswert (MWD [95%-KI]: 4,2 [0,18;8,20]; p=0,0408).

Für alle weiteren Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (physische Funktion und kognitive Funktion) zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung und der mittleren Veränderung zum Ausgangswert keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Olaparib- und Chemotherapie-Arm.

In der OlympiAD Studie konnten hinsichtlich der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutliche und klinisch relevante Vorteile von Olaparib – gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus sowie der fünf Funktionsskalen – gezeigt werden.

Sicherheit

Die Erfassung von UE gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Ereignisse, die die Patienten direkt wahrnehmen, sind unmittelbar patientenrelevant. Die Reduktion oder das Hinauszögern von UE ist daher ein wichtiges Therapieziel.

Das Safety-Analysis-Set umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zudem wurden die Patienten des Safety-Analysis-Sets nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studientherapie, sondern entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen (Olaparib oder Chemotherapie) zugeordnet. In der UE-Analyse wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Therapie berichtet wurden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die mediane Behandlungsdauer war mit 251 Tagen (Mittelwert 316 Tage) im Olaparib-Arm gegenüber 105 Tagen (Mittelwert 156 Tage) im Chemotherapie-Arm in der OlympiAD Studie mehr als doppelt so lang. Um die stark unterschiedliche Behandlungs- und damit auch Beobachtungsdauer methodisch zu berücksichtigen, wurde ausschließlich das HR als Effektschätzer für die Beurteilung der beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen herangezogen.

UE und nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1+2)

UE traten im Verlauf der Studie bei 97,6% der Patienten im Olaparib-Arm auf, im Chemotherapie-Arm bei 95,6% der Patienten. Nicht schwere UE traten bei 59,5% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 46,2% der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. Die Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant. Vorteile von Olaparib gegenüber der Vergleichstherapie zeigten sich insbesondere beim Auftreten von Alopezie (HR [95%-KI]: 0,12 [0,04;0,34]; p<0,0001), Hand-Fuß-Syndrom (HR [95%-KI]: 0,02 [0,01;0,07]; p<0,0001) und peripherer sensorischer Neuropathie (HR [95%-KI]: 0,05 [0,01;0,20]; p<0,0001). Zu bemerken ist sowohl für Alopezie als auch das Hand-Fuß-Syndrom, dass diese bereits im Grad 2 schon erhebliche Einschränkungen für die Patienten bedeuten und auch nicht bis Grad 4 (oder 5) definiert sind (siehe folgend).

Der Haarverlust (Alopezie) gehört zu den durch die Patienten am stärksten gefürchteten Nebenwirkungen, da sie die Krebserkrankung direkt für die Umwelt sichtbar macht und damit als „Kranke“ stigmatisiert. Auch beeinflusst es stark negativ das Selbstbild und konfrontiert über einen langen Zeitraum die Patienten täglich mit ihrer schweren Erkrankung. Derzeit besteht keine zuverlässige Prophylaxe oder Therapie, um den Haarverlust zu verhindern. Auch wenn das Haarwachstum zumeist nach dem Absetzen der antitumoralen Therapie langsam wieder eintritt, bleibt über einen langen Zeitraum des Ausgehens der Haare über die Chemotherapie hinweg die psychische Belastung bestehen. Der Erhalt des Kopfhaares ist daher vor allem für Frauen, die sich durch die Diagnose mit einem veränderten Körperbild, der Veränderung von Weiblichkeit, Sexualität und Attraktivität auseinandersetzen müssen, von besonders großer Bedeutung für die Lebensqualität. Grad 2 Alopezie bedeutet einen Haarverlust von mindestens 50%, der deutlich erkennbar ist bzw. nur durch eine Perücke oder Haarteil retuschiert werden kann und dadurch psychosoziale Auswirkungen ergibt. Das Risiko ist unter Olaparib um das zehnfache reduziert im Vergleich zur Chemotherapie.

Das Hand-Fuß-Syndrom ist eine besonders belastende Nebenwirkung und häufige Begleiterscheinung von Zytostatika. Es führt zu schmerzhaften Veränderungen der Epidermis an mechanisch beanspruchten Stellen, wie sie sich sonst bei Traumata, Erfrierungen oder Verbrennungen finden. Je nach Schweregrad treten Rötungen, Blasen, Abschuppung der Haut, schmerzhafte Schwellungen oder Taubheitsgefühle an Handflächen und Fußsohlen aus. Kann das Hand-Fuß-Syndrom nicht adäquat behandelt werden, kann das Bewältigen alltäglicher Aufgaben (wie z. B Anziehen, Hausarbeit oder Kochen) stark beeinträchtigt (bereits bei Grad 2) oder teilweise sogar unmöglich werden (Grad 3). Das Leben belastende und einschränkende Hand-Fuß-Syndrom trat bei 12,1% der Chemotherapiepatienten auf, wohingegen kein Patient unter Olaparib hiervon betroffen war. Eine Vermeidung des Hand-Fuß-Syndroms ist somit maßgeblich für eine Tumortherapie mit Integration in den Alltag bei entsprechender Lebensqualität.

Auch die periphere sensorische Neuropathie ist eine häufige Nebenwirkung von Zytostatika, z. B. von Vinca-Alkaloiden, Eribulin, Platin-haltigen Chemotherapeutika oder Taxanen. Bei diesen neurotoxischen Nebenwirkungen am peripheren Nervensystem kommt es zu Missempfindungen, Taubheitsgefühlen, Muskelkrämpfen oder Schmerzen, die typischerweise

an den Fingerspitzen und Zehen beginnen, sich im Verlauf aber ausbreiten. Durch diese Störungen kann es schließlich zu Störungen der Feinmotorik kommen, aber auch zu psychischen Problemen, wie Depressionen oder Angstzuständen, wodurch alltägliche Tätigkeiten eingeschränkt und die Lebensqualität gesenkt werden können.

Ein geringer Vorteil zugunsten der Vergleichstherapie ergab sich bei Übelkeit und Erbrechen der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Diese bekannten Nebenwirkungen der Olaparib-Therapie waren in der Regel leicht bis moderat in der Ausprägung, gut behandelbar und führten bei keinem Patienten zur vorzeitigen Beendigung der Studientherapie.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) traten bei 38% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 49,5% der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) traten unter Olaparib nicht nur seltener, sondern statistisch signifikant später auf, als unter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,45 [0,29;0,69]; p=0,0002), was einer Risikoreduktion für das Auftreten einer schweren Nebenwirkung von 55% entsprach. Diese weitgehende Vermeidung von schweren Nebenwirkungen begründete sich vor allem in den positiven Effekten der Ereignisse in den SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (insbesondere Hand-Fuß-Syndrom), SOC Gefäßerkrankungen (thromboemolische Ereignisse, Phlebitis, Lymphödem) und SOC Untersuchungen (insbesondere erniedrigte Neutrophilen- und Leukozytenzahl) sowie des Ereignisses Neutropenie aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) trat lediglich Anämie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm auf.

Wie oben beschrieben ist das Hand-Fuß-Syndrom eine besonders belastende Nebenwirkung welche durch schwere, schmerzhafte Hautveränderungen die Bewältigung alltäglicher Aufgaben (wie z. B Anziehen, Hausarbeit oder Kochen) teilweise unmöglich macht (Grad 3).

Thromboembolische Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) erfordern medizinische Interventionen wie Lyse, Antikoagulation sowie invasive Maßnahmen und können auch lebensbedrohlich werden (Grad 4).

Eine febrile Neutropenie, mit dem Risiko für lebensbedrohliche Infektionen, trat unter der Therapie mit Olaparib nicht auf, im Chemotherapie-Arm jedoch bei insgesamt drei Patienten. CTCAE-Grad 3 febrile Neutropenie mit absoluter Neutrophilenzahl <1000/mm^3 und einer einzelnen Temperatur von >38,3°C oder einer andauernden Temperatur von ≥38°C über mehr als eine Stunde trat bei einem Patienten auf, bei zwei Patienten zeigte sich eine lebensbedrohliche febrile Neutropenie von Grad 4.

SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE

SUE traten bei 16,6% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 16,5% der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE zeigte sich in der OlympiAD Studie ein numerischer Vorteil für Olaparib gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,55 [0,28;1,11]; p=0,0978). Dieser Vorteil von Olaparib zeigte sich vor allem in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Gefäßerkrankungen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im Olaparib-Arm bei 4,9% der Patienten im Vergleich zu 7,7% der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. Für Therapieabbrüche aufgrund von UE konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,29 [0,09;0,95]; p=0,0415).

Zusammenfassend ergab sich in der OlympiAD Studie bezüglich der Sicherheit ein statistisch signifikanter Vorteil in den Endpunktkategorien schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) und Therapieabbruch aufgrund von UE.

Tabelle 4-1 fasst die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zusammen.

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

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)	130/205 (63,4)	19,25	62/97 (63,9)	17,12	HR: 0,90 [0,66;1,23]; 0,5131	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben						
PFS	163/205 (79,5)	7,03	71/97 (73,2)	4,17	HR: 0,58 [0,43;0,80]; 0,0009	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Symptomatischer Progress	60/203 (29,6)	NE	27/93 (29,0)	11,8	HR: 0,58 [0,35; 0,97]; 0,0374	
PFS2	130/205 (63,4)	12,8	65/97 (67,0)	9,4	HR: 0,55 [0,39;0,77]; 0,0005	
Tumoransprechen						
Objektive Ansprechrate (ORR)	95/165 (57,6)	NC	16/72 (22,2)	NC	RR: 2,59 [1,65;4,07]; <0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	171/205 (83,4)	9,4	89/97 (91,8)	4,2	HR: 0,32 [0,23;0,44]; <0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (TFSC)	163/205 (79,5)	10,2	87/97 (89,7)	4,4	HR: 0,36 [0,26;0,50]; <0,0001	

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)	155/205 (75,6))	14,5	81/97 (83,5)	10,5	HR: 0,51 [0,38;0,70]; <0,0001	
Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie (TSSC)	147/205 (71,7)	15,0	73/97 (75,3)	10,7	HR: 0,63 [0,47;0,86]; 0,0037	
Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30						
Fatigue						Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung	80/198 (40,4)	12,4	30/91 (33,0)	4,8	HR: 0,85 [0,54;1,31]; 0,4570	
Zeit bis zur Verbesserung	67/178 (37,6)	13,9	18/77 (23,4)	23,6	HR: 1,13 [0,68;1,87]; 0,6321	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 1,6 (1,21)	73	MW (SE) 4,8 (2,07)	MWD: -3,1 [-7,86;1,58]; 0,1915	
Schmerzen						
Zeit bis zur Verschlechterung	61/201 (30,3)	NE	20/87 (23,0)	NE	HR: 0,69 [0,39;1,22]; 0,2000	
Zeit bis zur Verbesserung	68/143 (47,6)	5,2	18/68 (26,5)	9,7	HR: 1,32 [0,81;2,14]; 0,2673	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -4,9 (1,30)	73	MW (SE) 1,8 (2,21)	MWD : -6,7 [-11,77;-1,69]; 0,0090	
Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels	60/205 (29,3)	NE	30/97 (30,9)	NE	HR : 0,55 [0,33;0,90]; 0,0174	
Übelkeit und Erbrechen						
Zeit bis zur Verschlechterung	71/201 (35,3)	17,2	19/91 (20,9)	22,3	HR: 1,20 [0,74;1,96]; 0,4516	
Zeit bis zur Verbesserung	35/57 (61,4)	2,8	12/35 (34,3)	4,3	HR: 1,48 [0,81;2,71]; 0,2028	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 4,7 (0,86)	73	MW (SE) 0,0 (1,47)	MWD: 4,7 [1,32;8,01]; 0,0065	

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Dyspnoe						
Zeit bis zur Verschlechterung	49/199 (24,6)	30,4	20/90 (22,2)	19,4	HR: 0,57 [0,31;1,03]; 0,0631	
Zeit bis zur Verbesserung	39/84 (46,4)	4,9	8/37 (21,6)	NE	HR: 1,51 [0,78;2,94]; 0,2248	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -0,3 (1,27)	73	MW (SE) 4,3 (2,17)	MWD: -4,6 [-9,52;0,40]; 0,0715	
Appetitverlust						
Zeit bis zur Verschlechterung	48/195 (24,6)	NE	17/90 (18,9)	19,4	HR: 0,69 [0,38;1,28]; 0,2420	
Zeit bis zur Verbesserung	41/82 (50,0)	4,6	8/34 (23,5)	NE	HR: 1,35 [0,68;2,68]; 0,3976	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 0,5 (1,40)	73	MW (SE) 1,4 (2,41)	MWD: -1,0 [-6,44;4,54]; 0,7328	
Schlaflosigkeit						
Zeit bis zur Verschlechterung	55/194 (28,4)	30,4	21/87 (24,1)	NE	HR: 0,71 [0,41;1,22]; 0,2137	
Zeit bis zur Verbesserung	50/113 (44,2)	8,3	15/56 (26,8)	22,4	HR: 1,17 [0,67;2,04]; 0,5807	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -4,4 (1,49)	73	MW (SE) -0,7 (2,54)	MWD: -3,7 [-9,47;2,12]; 0,2127	
Verstopfung						
Zeit bis zur Verschlechterung	44/197 (22,3)	NE	22/91 (24,2)	11,9	HR: 0,40 [0,22;0,75]; 0,0039	
Zeit bis zur Verbesserung	33/65 (50,8)	4,8	5/29 (17,2)	NE	HR: 2,04 [1,00;4,19]; 0,0505	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -0,1 (1,29)	73	MW (SE) 5,8 (2,21)	MWD: -5,9 [-10,92;-0,83]; 0,0227	
Diarrhö						
Zeit bis zur Verschlechterung	46/202 (22,8)	NE	15/93 (16,1)	NE	HR: 0,81 [0,44;1,52]; 0,5182	
Zeit bis zur Verbesserung	24/40 (60,0)	4,2	7/19 (36,8)	2,8	HR: 0,69 [0,27;1,77]; 0,4369	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 2,4 (1,06)	73	MW (SE) 4,8 (1,83)	MWD: -2,4 [-6,57;1,76]; 0,2567	

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Finanzielle Schwierigkeiten						
Zeit bis zur Verschlechterung	37/178 (20,8)	NE	18/88 (20,5)	NE	HR: 0,45 [0,23;0,88]; 0,0202	
Zeit bis zur Verbesserung	47/98 (48,0)	4,4	10/47 (21,3)	8,3	HR: 1,89 [1,08;3,33]; 0,0261	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -5,0 (1,52)	73	MW (SE) -0,3 (2,55)	MWD: -4,7 [-10,54;1,15]; 0,1146	
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30						
Globaler Gesundheitsstatus						Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung	52/201 (25,9)	NE	25/93 (26,9)	15,3	HR: 0,44 [0,25;0,77]; 0,0044	
Zeit bis zur Verbesserung	62/181 (34,3)	20,8	13/82 (15,9)	NE	HR: 1,48 [0,87;2,51]; 0,1467	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 2,9 (1,19)	73	MW (SE) -2,3 (2,05)	MWD: 5,2 [0,51;9,84]; 0,0298	
Physische Funktion						
Zeit bis zur Verschlechterung	50/203 (24,6)	NE	20/93 (21,5)	12,9	HR: 0,59 [0,33;1,07]; 0,0827	
Zeit bis zur Verbesserung	34/128 (26,6)	NE	9/64 (14,1)	NE	HR: 1,19 [0,59;2,41]; 0,6190	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -1,1 (0,89)	73	MW (SE) -3,8 (1,51)	MWD: 2,8 [-0,70;6,22]; 0,1177	
Rollenfunktion						
Zeit bis zur Verschlechterung	60/197 (30,5)	22,1	28/91 (30,8)	8,0	HR: 0,51 [0,30;0,86]; 0,0117	
Zeit bis zur Verbesserung	56/110 (50,9)	4,2	18/56 (32,1)	5,0	HR: 1,16 [0,70;1,94]; 0,5621	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 0,1 (1,38)	73	MW (SE) -5,1 (2,34)	MWD: 5,1 [-0,21;10,51]; 0,0596	

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Emotionale Funktion						
Zeit bis zur Verschlechterung	43/198 (21,7)	27,6	17/90 (18,9)	19,6	HR: 0,39 [0,19;0,78]; 0,0082	
Zeit bis zur Verbesserung	58/139 (41,7)	8,5	13/61 (21,3)	11,1	HR: 1,22 [0,69;2,15]; 0,4921	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 4,1 (1,04)	73	MW (SE) -0,1 (1,75)	MWD: 4,2 [0,18;8,20]; 0,0408	
Kognitive Funktion						
Zeit bis zur Verschlechterung	68/202 (33,7)	15,4	22/91 (24,2)	10,0	HR: 0,74 [0,44;1,25]; 0,2647	
Zeit bis zur Verbesserung	40/98 (40,8)	7,6	12/58 (20,7)	9,7	HR: 1,12 [0,59;2,10]; 0,7355	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -1,1 (1,02)	73	MW (SE) -1,6 (1,74)	MWD: 0,5 [-3,53;4,44]; 0,8217	
Soziale Funktion						
Zeit bis zur Verschlechterung	50/198 (25,3)	NE	25/90 (27,8)	12,5	HR: 0,45 [0,25;0,79]; 0,0057	
Zeit bis zur Verbesserung	64/127 (50,4)	3,9	20/63 (31,7)	5,7	HR: 1,27 [0,79;2,04]; 0,3267	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 5,2 (1,36)	73	MW (SE) 0,1 (2,33)	MWD: 5,1 [-0,25;10,39]; 0,0616	
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse						
UE	200/205 (97,6)	0,2	87/91 (95,6)	0,2	HR: 0,91 [0,70;1,17] 0,4558	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1+2)	122/205 (59,5)	1,2	42/91 (46,2)	NE	HR: 1,34 [0,97;1,87]; 0,0777	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	78/205 (38,0)	NE	45/91 (49,5)	5,6	HR: 0,45 [0,29;0,69]; 0,0002	
SUE	34/205 (16,6)	NE	15/91 (16,5)	NE	HR: 0,55 [0,28;1,11]; 0,0978	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	10/205 (4,9)	NE	7/91 (7,7)	22,3	HR: 0,29 [0,09;0,95]; 0,0415	
UE, die zum Tod führen	1/205 (0,5)	NE	0/91	NE	HR: NC [NC;NC]; NC	

	Olaparib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Datenquellen: [1, 2]. Datenschnitt PFS und symptomatischer Progress: 9.12.2016; Datenschnitt andere Endpunkt: 25.09.2017. Analyse-Set für OS, PFS, PFS2, TFSC, TFST, TSSC, TSST, Änderung zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels: FAS. Analyse-Set für ORR: Teilpopulation des FAS mit messbarer Erkrankung. Analyse-Set für symptomatischer Progress, Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung des EORTC QLQ-C30: Teilpopulation des FAS für Patienten mit der Möglichkeit einer Verschlechterung/Verbesserung. Analyse-Set Sicherheit: Safety-Analysis-Set. Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR- positiv versus ER- und PgR- negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Das RR wurde mittels eines Log-Binomial-Modells berechnet. Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur von Baseline bis zu Visite 10 mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Visite. Analyse der Sicherheit: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer nicht stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien unerwünschter Ereignisse, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RR: Relatives Risiko, SE: Standardfehler, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFSC: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSSC: Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus						

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung wurden anhand der OlympiAD Studie der Evidenzstufe Ib ermittelt. Die Studie entspricht hohen internationalen Qualitätsstandards der klinischen Forschung sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Mortalität

In der OlympiAD Studie wurde ein positiv numerischer Effekt einer Überlebensverlängerung gezeigt. Somit ist für den Endpunkt Gesamtüberleben der Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zVT zwar **nicht belegt**. Für Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied und somit ein Vorteil zugunsten von Olaparib. Folgende Endpunkte unterstreichen zudem den beträchtlichen Zusatznutzen, der nun erstmals verfügbaren Therapieoption beim BRCA-mutierten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs.

Morbidität

Hinsichtlich der Ergebnisse zur Morbidität ergibt sich für die Endpunktkategorie (symptomatisches) progressionsfreies Überleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen,** der sich durch die Verzögerung der Krankheitsprogression und der damit assoziierten schwerwiegenden Symptomen begründen lässt.

Für das Tumoransprechen wird ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet, da die Patienten durch die erfolgreiche Kontrolle der Tumorlast eine Reduktion bzw. Vermeidung von schwerwiegenden tumorbedingten Symptomen erfahren und somit ein wichtiges Therapieziel der Palliativbehandlung erreichen.

Das Einleiten einer Folgetherapie unterstreicht in den meisten Fällen die klinische Relevanz der Krankheitsprogression. Die deutlich längere Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden (Chemo-)Therapie, entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib, da hierdurch die schwerwiegenden Nebenwirkungen der nachfolgenden (Chemo-)Therapie hinausgezögert werden können.

Die Wirksamkeit von Olaparib spiegelt sich in einem mehr als doppelt so häufigen Tumoransprechen wieder und stellt damit einen **erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur Chemotherapie für die Patienten dar. Durch die erfolgreiche Kontrolle der Tumorlast erfahren die Patienten eine deutliche Reduktion bzw. Vermeidung von tumorbedingten Symptomen und erreichen somit ein wichtiges Therapieziel der Palliativbehandlung.

Symptome, insbesondere Schmerzen und Obstipation, treten unter Olaparib seltener als unter Chemotherapie auf. Aus der spürbaren Verzögerung der Symptomverschlechterung ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Olaparib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter Olaparib wiesen Patienten eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie auf. Sowohl für den globalen Gesundheitsstatus als auch die Rollenfunktion, die emotionale Funktion und die soziale Funktion zeigten sich für die Patienten spürbare, bedeutsame Vorteile im Vergleich zur zVT. Somit lässt sich für die Endpunktkategorie Lebensqualität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Patienten unter Olaparib erfahren im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard eine deutlich geringere Belastung durch unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 sowie eine relevante Reduktion unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.

Das verringerte Risiko eines Therapieabbruchs bedeutet für die Patienten, dass Olaparib am Tumor weiterhin wirken und eine längere Krankheitskontrolle erreichen kann. Die deutliche Vermeidung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥3 ist für die Patienten von höchster Relevanz, da es sich hierbei um schwere Nebenwirkungen handelt, die eine medizinische Behandlung unmittelbar erforderlich machen und lebensbedrohlich sein können. Des Weiteren konnte eine relevante Vermeidung besonders patientenrelevanter oder

stigmatisierender Nebenwirkungen wie dem Hand-Fuß-Syndrom und Alopezie erreicht werden. Es handelt sich hier um eine für die Patienten spürbare weitgehende Vermeidung von Nebenwirkungen und somit insgesamt um einen **erheblichen Zusatznutzen.**

Gesamtschau

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, BRCA-mutierten Brustkrebs sind in der Regel jung und stehen zum Zeitpunkt der Diagnose dieser zeitlimitierenden Erkrankung mitten im Leben. In dieser Therapiesituation ist eine möglichst lange rezidiv- und symptomfreie Zeit ein primäres Therapieziel. Die Erhaltung bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und eine möglichst gut verträgliche Therapie ist dabei entscheidend.

In der OlympiAD Studie wurde gezeigt, dass Olaparib hinsichtlich dieser Therapieziele signifikante, klinisch- und patientenrelevante Vorteile gegenüber der Chemotherapie bietet. Olaparib erzielte eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens** durch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (operationalisiert als PFS, symptomatischer Progress und PFS2) sowie der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie. Weiterhin zeigte sich eine Erhöhung des Tumoransprechens, eine Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität sowie eine weitgehende Vermeidung von schweren Nebenwirkungen.

Es ergibt sich somit in der **Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Chemotherapie.

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

Olaparib (Lynparza®) ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein [3].

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib in dem oben definierten Anwendungsgebiet im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin.

Patientenpopulation

Der Zusatznutzen von Olaparib wird für die Zulassungspopulation bestimmt. Diese umfasst erwachsene Frauen und Männer mit einer Anthrazyklin- und Taxanvorbehandlung eines HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses mit Mutationen in BRCA1 oder 2.

Die Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan kann in der neoadjuvanten, adjuvanten oder metastasierten Situation erfolgen. Darüber hinaus sollten Patienten mit HR-positivem Brustkrebs eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.

Intervention

Die Olaparib-Dosis beträgt 300 mg (zwei Filmtabletten je 150 mg) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg (insgesamt vier Filmtabletten) [3].

Vergleichstherapie

Im Rahmen eines Beratungsgespräches am 10.01.2018 (Beratungsanforderung 2017-B-251) hat der G-BA Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie als zVT benannt [4].

AstraZeneca folgt der vom G-BA definierten zVT und stellt im vorliegenden Dossier den Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zVT Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin dar.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studientypen

Die Nutzenbewertung von Olaparib erfolgt auf der Basis von RCT.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

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

Patientenpopulation

Erwachsene Frauen und Männer mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben und die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan in der neoadjuvanten, adjuvanten oder metastasierten Situation behandelt worden sind. Patienten mit einem HR-positiven Brustkrebs sollten eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.

Intervention

Es wurden Studien berücksichtigt, in denen Olaparib gemäß aktueller Fachinformation verabreicht wurde.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wurde Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin gewählt.

Endpunkte

Die Patienten befinden sich mit dem Krankheitsstadium IIIC-IV (Stadieneinteilung nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) 8. Auflage) in einer palliativen Therapiesituation mit den primären Behandlungszielen der Erhaltung von Lebensqualität und Körperfunktionen, Linderung von Schmerzen und anderen Beschwerden sowie der Rücksicht auf psychologische und soziale Bedürfnisse. Daraus begründet sich auch die Wahl der Endpunkte.

Es werden Studien gesucht, welche verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt berichtet haben aus den Kategorien:

- Mortalität
- Morbidität, hierzu gehören in der vorliegenden Indikation unter anderem progressionsfreies Überleben (PFS/PFS2), Tumoransprechen (ORR, DCR, DOR, TTOR), Zeit bis zur ersten oder zweiten Folgetherapie (TFST/TSST), Symptome (z. B. Schmerzen, patientenberichtete Endpunkte usw.)
- Patientenberichte gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

Da die genannten Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, wird der Studientyp auf RCT beschränkt. RCT entsprechen der Evidenzklasse Ib und sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung entsprechend durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens.

Studiendauer

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

Publikationstyp

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

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

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	E1	**A1**
Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.	• Unter 18 Jahre • (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation • Abweichende Vorbehandlung • Tierexperimentelle Studien • BRCAwt • HER2-postitiver lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs
	E2	**A2**
Intervention	Olaparib Monotherapie 600 mg Filmtabletten Tagesdosierung oder vergleichbare Dosierungen	• Abweichende/nicht vergleichbare Dosierungen von Olaparib • Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen
	E3	**A3**
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe)	Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin	Andere nicht als zVT genannte Komparatoren
	E4	**A4**
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität (z. B. OS) • Morbidität (z. B. PFS, TFST, Symptome wie Schmerzen, usw.) • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit (z. B. Gesamtrate UE)	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien

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

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

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAwt: BRCA-Wildtyp; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, HR: Hormonrezeptor, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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 Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (CCTR) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für MEDLINE und EMBASE wurde der Filter für RCT nach Wong 2006 (Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity) verwendet [5]. Für Cochrane wurde kein Filter verwendet, da die Datenbank bereits auf RCT eingeschränkt ist. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Der Prozess zur Selektion geeigneter

Studien wird in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform Ovid (http://ovidsp.ovid.com/) durchgeführt. Generelle Einschränkungen bezüglich Sprache oder Jahr waren nicht vorgesehen.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Um alle verfügbaren Studiendaten zu Olaparib für die Zusatznutzenbewertung heranziehen zu können, wurde eine systematische Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien, gemäß der Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) [6], in den medizinischen Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und WHO-ICTRP durchgeführt. Der Prozess zur Selektion von zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bilden die Grundlage für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene. Die zur Bewertung notwendigen Informationen und Daten wurden dem jeweiligen Studienbericht, dem Studienprotokoll oder dem statistischen Analyseplan (SAP) entnommen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Entsprechend der VerfO des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden dabei folgende Aspekte bewertet [6]:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT (Intention to Treat)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

---

[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.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Daten aus der randomisierten und kontrollierten Phase-III Zulassungsstudie OlympiAD (D0819C00003).

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden berücksichtigt:

Demografie

- Alter (in Jahren und nach Altersgruppen)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Ethnie (kaukasisch; schwarz oder afroamerikanisch; asiatisch; indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas; andere)
- Ethnische Abstammung (hispanisch oder Latino; nicht hispanisch oder Latino)

Krankheitscharakteristika

- ECOG-PS (0; 1)
- Bestätigte BRCA-Mutation (BRCA1; BRCA2; beide; nicht berichtet)
- Myriad CDx bestätigte BRCA-Mutation (BRCA1; BRCA2; beide; fehlend/nicht mutiert)
- Tumordifferenzierungsgrad (G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert), G3 (gering differenziert), G4 (undifferenziert), GX (nicht bewertbar))
- Zeit von der ursprünglichen Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)
- Zeit von der letzten Krankheitsprogression bis zur Randomisierung (in Tagen)
- Krankheitsprogression zur Randomisierung (ja; nein)
- Klassifikation der Erkrankung (metastasiert; lokal fortgeschritten; unbekannt; fehlend)
- Hormonrezeptorstatus (Estrogenrezeptor- (ER) und/oder Progesteronrezeptor- (PgR) positiv, HER2-negativ; ER- und PgR-negativ (Triple-negativer Brustkrebs; TNBC))
- Anzahl der Lokalisationen der Metastasen zu Baseline (1; ≥2)
- Primäre Lokalisation der Metastasen zu Baseline (ausschließlich Knochen bzw. Bewegungsapparat; andere)

Vorbehandlung

- Chemotherapie-Vorbehandlung in metastasierter Situation

- Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses
- Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses

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

Patientenrelevante Endpunkte

Es wird nicht von den in der Formatvorlage geforderten Vorgaben zur Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit abgewichen. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der OlympiAD Studie erhoben:

- Mortalität
  - OS
- Morbidität
  - PFS
    - Ergänzende Analyse: Symptomatischer Progress
  - PFS2
  - Tumoransprechen (ORR einschließlich bestes Tumoransprechen (CR oder PR), DCR (CR, PR oder SD für mindestens elf Wochen vor der ersten Progression)
    - Weitere Analysen: TTOR und DOR
  - TFST
    - Ergänzende Analyse: TFSC
  - TSST
    - Ergänzende Analyse: TSSC
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung, Zeit bis zur Verbesserung, mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analysen))
    - Ergänzende Analyse: Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
  - Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung, Zeit bis zur Verbesserung, mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analysen))

- Sicherheit
  - UE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - Nicht schweren und schweren UE (Gesamtrate CTCAE-Grad 1+2 sowie SOC und PT; Gesamtrate CTCAE-Grad ≥3 sowie SOC und PT)
  - SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - UE, die zum Tod führen (Gesamtrate)
  - UESI: Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, neue primäre Malignität, Pneumonitis

Alle aufgeführten Endpunkte sind als patientenrelevant anzusehen und werden für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der im Folgenden beschriebenen Operationalisierung für die OlympiAD Studie dargestellt. Die Dauer der Therapie war patientenindividuell. Die medianen Behandlungszeiten in den Behandlungsarmen unterschieden sich. Um dies bei den Analysen geeignet zu berücksichtigen, wurden – falls angemessen – Ereigniszeitanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet, bei stetigen Endpunkten wird hierfür die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung um die jeweilige präspezifizierte minimale klinisch relevante Veränderung (Minimale klinisch relevante Veränderung, MID) betrachtet. Außerdem wurden für stetige Variablen Analysen mittels eines MMRM-Modells durchgeführt. Bei binären Variablen, für die keine Ereigniszeitanalyse durchgeführt wurde, wurden OR und 95%-KI mittels logistischer Regression berechnet. Zusätzlich wurden die Effektmaße RR und ARD inklusive 95%-KI dargestellt. Alle Effektmaße werden mit dem jeweiligen 95%-KI sowie dem entsprechenden p-Wert angegeben. Die Gesamtraten aller Sicherheitsendpunkte und alle statistisch signifikanten Ergebnisse zu UE getrennt nach SOC und PT für gesamt, nicht schwere und schwere UE werden dargestellt. Die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte begründen sich im Einzelnen wie nachfolgend beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität

Das Gesamtüberleben erfasst den Zeitraum ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Interpretation dieses Endpunktes ist objektiv durchführbar und die Validität ist gegeben. Der Einfluss nachfolgender Therapien auf das Gesamtübeleben könnte dabei die eindeutige Quantifizierung des Effektes der Studienmedikation als einzelne Komponente des Therapieschemas erschweren [7-9].

Patientenrelevanz

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist patientenrelevant, auch wenn die Therapieziele bei Krankheitsstadien mit sehr limitierter Lebenserwartung primär in der Erhaltung der

Lebensqualität, der Palliation körperlicher und psychischer Beschwerden sowie der Betreuung des sozialen Umfelds liegen. Aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit des Gesamtüberlebens sowie der Tatsache, dass dieser Endpunkt explizit in der VerfO des G-BA als patientenrelevant vordefiniert ist, wird dieser in der Bewertung berücksichtigt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)

Operationalisierung und Validität

Die Endpunktkategorie progressionsfreies Überleben umfasst im vorliegenden Dossier (symptomatisches) PFS sowie PFS2. PFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten ersten Progress nach RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Eintreten des Todes aus jeglichen Gründen, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Der radiologisch bestätigte erste Progress wurde objektiv durch ein BICR bewertet. Ab dem Zeitpunkt des primären Datenschnitts erfolgte die Bewertung des PFS ausschließlich durch den Prüfarzt. PFS ist objektiv und eindeutig quantifizierbar und erfasst die Verschlechterung der Tumorerkrankung. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. PFS wird häufig, wie auch in der zulassungsbegründenden OlympiAD Studie zu Olaparib, als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet [2]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt PFS als klinisch- und somit patientenrelevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht [10].

Ergänzend wurde der Endpunkt symptomatischer Progress definiert als Zeit bis zum PFS Ereignis (primäre Analyse) und einhergehender Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erfasst mittels EORTC QLQ-C30-Fragebogen). Bei dieser Analyse handelt es sich um eine ergänzende Analyse mit dem Ziel zu untersuchen, ob die Olaparib-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie ebenfalls das Risiko für jene PFS-Ereignisse reduziert, die mit einer für Patienten dokumentierte spürbaren Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. Symptomatik zusammenhängt und damit für den Patienten spürbar ist.

Das in der OlympiAD Studie zusätzlich erhobene PFS2 dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn des zweiten Progresses oder Eintreten des Todes aus jeglichen Gründen, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Die Feststellung des Progresses erfolgte durch den Prüfarzt nach lokalem Standard (radiologisch oder anhand klinischer Symptomatik).

Patientenrelevanz

Bei Patienten mit palliativ behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist eine Heilung nur in sehr wenigen Ausnahmefällen möglich. Ziel der individuellen Therapie ist im Wesentlichen ein möglichst langer Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und

Lebensqualität, Linderung psychischer Beschwerden sowie Betreuung des sozialen Umfelds [11]. Das Erreichen dieser Therapieziele kann nur dann adäquat erreicht werden, wenn das Ansprechen des Tumors auf die Therapie regelmäßig kontrolliert wird und bei nachgewiesenem Progress weitere Maßnahmen eingeleitet werden als auch eine nicht mehr wirksame Therapie mit ihren verbundenen Nebenwirkungen gestoppt wird. Die Patientenrelevanz des bestätigten Progresses ergibt sich aus dem Fortschreiten der Erkrankung und folglich dem Auftreten von tumorassoziierten Symptomen z. B. Luftnot bei Lungenmetastasen oder Leberkapselschmerz bei Lebermetastasen, und der Notwendigkeit des Einleitens einer weiteren zytotoxischen Therapie mit oft schwerwiegenderen Nebenwirkungen, die für die Patienten stark belastend sein können.

Die Erfassung des Endpunktes PFS gilt in Zulassungsstudien zahlreicher onkologischer Wirkstoffe für metastasierte Indikationen als Standard [12, 13]. Die Bewertung des Endpunktes PFS als eigenständiger und direkt patientenrelevanter primärer Endpunkt entspricht der Einschätzung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [14]. In den Antworten der Gruppe der wissenschaftlichen Berater des Komitees für Humanarzneimittel zur Revision der Krebsbehandlungsleitlinien wird ausgeführt, dass eine Verbesserung des PFS als ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist. Dies trifft auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens zu, unter der Voraussetzung, dass keine Verkürzung des Gesamtüberlebens vorliegt. Dies beruht aus Sicht der EMA auf der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie – beide Aspekte sind klinisch bedeutsam und direkt patientenrelevant [15]. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und die DGHO vertreten in ihrem Diskussionspapier zur Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie eine ähnliche Ansicht. Sie fassen zusammen, dass „ein längeres rezidivfreies Intervall einen hohen patientenrelevanten Nutzen zeigt“ [8]. Auch die deutsche Rechtsprechung kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis und beurteilt eine Symptomverzögerung bzw. eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei fortgeschrittenen bzw. lebensbedrohlichen Erkrankungen als gleichberechtigt neben einer Verlängerung des Überlebens [16, 17]. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt bei der Therapie der Patienten mit einem metastasierten Brustkrebs ebenfalls den regelmäßigen Einsatz bildgebender Verfahren [11]. Demnach ist eine regelmäßige Evaluation des Therapieeffektes mittels Bildgebung alle sechs bis 12 Wochen notwendig, um den Erkrankungsstatus zu beurteilen und ein Fortschreiten der Tumorerkrankung zeitnah zu erkennen. So soll frühzeitig ein Therapiewechsel bei Progress der Metastasen erreicht werden. Auch der G-BA berücksichtigt in den Empfehlungen für „Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs“, dass eine Progression weitere therapeutische Konsequenzen nach sich zieht [18]. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben wird die Beurteilung des PFS somit nicht durch zusätzliche nachfolgende Therapiemaßnahmen beeinflusst und kann schneller erhoben werden [19, 20].

Ein verlängerter Zeitraum bis zum nächsten Progress ist für die Patienten von hoher Relevanz, weil dadurch das Intervall ohne belastende Nebenwirkungen der Chemotherapie ausgedehnt werden kann. Darüber hinaus stellt die Angst vor dem Fortschreiten des Tumors eine starke

psychosoziale Belastung für die Patienten dar. Wenn ein erneuter Progress auftritt, ist dies für die Patienten ein einschneidendes Ereignis mit Relevanz für die weitere Lebensgestaltung, die sich dann wieder mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und sich reduzierenden Therapieoptionen auseinandersetzen müssen. Die Furcht vor langwierigen und nebenwirkungsreichen Behandlungen und daraus resultierenden starkem psychischen und physischen Stress belastet die Patienten sehr [19]. Zudem kann ein Progress eines nicht resezierbaren Tumors auch mit dem Auftreten oder der Steigerung von tumorbedingen Symptomen assoziiert sein, die die Patienten direkt beeinflussen. Deshalb ist der Zeitraum, in dem die Patienten ohne Progress und damit ohne akute Todesängste und fortschreitenden Symptomen leben können, als unmittelbar klinisch- und patientenrelevant zu werten [19].

Neben dem PFS wurden auch diejenigen Progressionsereignisse erfasst, die im selben Zeitraum mit einer dokumentierten Verschlechterung der Symptomatik und/oder Lebensqualität einhergehen. Neben den psychischen Belastungen des Wissens um einen Progress, ist dieser beim symptomatischen PFS auch direkt spürbar für die Patienten, weshalb der Endpunkt unmittelbar als patientenrelevant zu werten ist.

PFS2 ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf und eignet sich für eine Einschätzung, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie nicht durch die Studienintervention beeinflusst wird.

Zusammenfassend sind die Endpunkte (sympotmatisches) PFS bzw. PFS2 aufgrund des möglichst langen Hinauszögerns der Krankheitsverschlechterung, der Vermeidung von Chemotherapienebenwirkungen sowie des Hinauszögerns der hohen psychischen Belastung der Patienten als patientenrelevant zu erachten. Zudem erlaubt PFS eine frühe Abschätzung der Wirksamkeit der Therapie, welche nicht von Folgetherapien verzerrt wird.

Tumoransprechen

Operationalisierung und Validität

Die objektive Ansprechrate, die Krankheitskontrollrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Beginn des Ansprechens beschreiben den direkten Effekt einer Behandlung auf den Tumor. Die objektive Ansprechrate wurde in der OlympiAD Studie definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit CR oder PR; sie basiert auf der Teilpopulation aller Patienten, die zu Beginn eine messbare Erkrankung aufwiesen (Beurteilbar für das Ansprechen Analyse-Set (EFR)).

Die Krankheitskontrollrate wurde in der OlympiAD Studie definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit CR, PR oder SD für mindestens elf Wochen vor der ersten Progression; sie basiert auf dem FAS.

Die Zeit bis zum Ansprechen (CR oder PR) war die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Ansprechen (CR oder PR) und basierte auf dem FAS. Die Dauer des Ansprechens war die Zeit vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zur ersten Progression oder zum Tod und basierte auf der Teilpopulation aller Patienten, die ein objektives Ansprechen aufwiesen.

Das Ansprechen der Tumoren bzw. die Progression wurde für die primäre Analyse bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts jeweils anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein BICR festgestellt. Ab dem Zeitpunkt des primären Datenschnitts erfolgte die Bewertung des Ansprechens der Tumoren bzw. die Progression ausschließlich durch den Prüfarzt.

Patientenrelevanz

Eine schnelle und effektive Kontrolle der Tumorlast, gemessen anhand der objektiven Ansprechrate, ist von immenser Bedeutung für die Patienten. Eine zunehmende Raumforderung sowie eine fortschreitende Ausbreitung des Tumors verursachen eine Vielzahl von Krankheitssymptomen, welche die Patienten in ihrem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten können – insbesondere Schmerzen und Luftnot. Ein schnelles Tumoransprechen ist ein wichtiges klinisches Maß für die Therapiewirksamkeit. Es stellt bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen im metastasierten Stadium ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar [21]. Eine Reduktion der Tumorlast bedeutet dabei eine Verringerung der tumorbedingten Symptomatik sowie eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und kann das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten. Damit ist das Tumoransprechen in hohem Maße patientenrelevant. Dementsprechend werden die objektive Ansprechrate und die Krankheitskontrollrate, die Zeit bis zum Beginn des Ansprechens und die Dauer des Ansprechens als patientenrelevante Endpunkte angesehen.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie (TFSC und TSSC)

Operationalisierung und Validität

Die Endpunkte TFST/TSST bzw. TFSC/TSSC dokumentieren die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten/zweiten Folgetherapie bzw. der ersten/zweiten nachfolgenden Chemotherapie nach Abschluss der Studienbehandlung bzw. bis zum Tod. Die TFST/TSST erfasst den Zeitpunkt, zu dem der behandelnde Arzt und die Patienten den Progress und die Krankheitssituation als klinisch so relevant einstufen, dass eine Folgetherapie, d. h. zumeist Chemotherapie (TFSC/TSSC), eingeleitet werden muss. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie wurde demzufolge rein aus der klinischen Notwendigkeit als Arzt-Patientenentscheidung und ohne Protokollvorgaben getroffen und spiegelt somit den Behandlungsalltag wider. Die verwendeten Chemotherapien der in diesem Dossier dargestellten Studie entsprechen in ihrer Gesamtheit der deutschen Versorgungsrealität: Mehrheitlich erhielten die Patienten in der OlympiAD Studie Chemotherapien als Folgetherapien, eine Verteilung, die mit den Analysen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Organkommission Mamma übereinstimmt [22], in manchen Fällen gefolgt von einer endokrinen Erhaltungstherapie gemäß der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie [23].

Patientenrelevanz

Mit der Notwendigkeit einer erneuten Folgetherapie müssen sich die Patienten damit auseinandersetzen, dass ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium erreicht ist, sich die

Therapieoptionen mit jeder erneuten Therapieanwendung reduzieren und ihre Diagnose lebensbedrohlicher wird. Dies ist für die betroffenen Patienten direkt patientenrelevant.

Durch das zunehmende Bedürfnis der Patienten nach einer partizipativen Entscheidungsfindung bei der Therapie spielt insbesondere die angemessene Aufklärung der Patienten über die möglichen Folgetherapien durch den Arzt eine wichtige Rolle [11]. Bei dieser Folgetherapie handelt es sich entsprechend der Leitlinienempfehlung häufig um eine zytotoxische Chemotherapie [11, 24]. Die zur palliativen Behandlung eines rezidivierten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses indizierten Therapien werden in der Regel intravenös und unter ärztlicher Aufsicht während mehrstündiger Visiten in einer Klinik/Praxis verabreicht. Vor allem Chemotherapien sind häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert und können, wie in dieser OlympiAD Studie gezeigt, die Lebensqualität stark einschränken [25, 26]. Die Patienten fürchten sich vor einer erneuten Chemotherapie, weil sie Nebenwirkungen schon in den früheren Therapielinien erfahren haben und zudem wissen, dass die Chemotherapie versagt hat. Akute Toxizitätsfolgen der Chemotherapien sind unter anderem Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Mukositis/Stomatitis, Infektionen und hämatologische Nebenwirkungen wie die Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie [11]. Die in der Chemotherapie eingesetzten Medikamente können auch Amenorrhö, Fatigue, sensorische (selten auch motorische) Polyneuropathie, kognitive Beeinträchtigung, Osteoporose, Nagel- und Hautveränderungen sowie Thrombosen und Embolien auslösen, welche zu einer zeitweisen oder dauerhaften Einschränkung der Lebensqualität führen können. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Kardiotoxizität bzw. Herzinsuffizienz und sekundäre Leukämien treten ebenso regelmäßig auf [11, 27] (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2). Diese Aspekte der Folgetherapien erfahren die Patienten direkt und sind für die Betroffenen von hoher belastender Relevanz, da ihre Lebensqualität z. B. durch die potenziell stigmatisierende Entstellung aufgrund eines Haarverlusts erheblich gemindert sein kann. Auch die zeitlichen Einschränkungen sowie ggf. Schmerzen durch die intravenöse Behandlung können die Lebensqualität mindern. Der Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie ist also häufig, wie auch im Vergleichsarm der OlympiAD Studie gezeigt wurde, mit patientenrelevanten Symptomen und mit nachfolgenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität assoziiert, weshalb die Länge der Chemotherapie-freien Zeit, in der die Patienten keine möglicherweise belastenden Nebenwirkungen erfahren, sehr wertvoll ist.

Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie bzw. zweiten nachfolgenden Chemotherapie ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf sowie auf den Behandlungserfolg der nachfolgenden Chemotherapie.

Zusammenfassend werden aufgrund der Patientenrelevanz einer verzögerten nachfolgenden Chemotherapie und damit verbundener therapiebedingter Belastungen die Endpunkte TFST/TSST sowie TFSC/TSSC in diesem Dossier als patientenrelevant angesehen, da der Beginn der Folgetherapie gleichzusetzen ist mit der Verschlechterung des Gesundheitszustand und die Chemotherapie-verursachten Nebenwirkungen sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken können.

Patientenberichtete Morbidität und patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Operationalisierung und Validität

Die Auswertung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte durch lineare Transformation. Dabei wurden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen [28]. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird im Sinne einer konservativen Auswertung für den Fragebogen als klinisch relevant angesehen (MID) und wurde bislang in dieser Form im Rahmen von Frühen Nutzenbewertungen verwendet [4, 29].

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien [30, 31]. Er wurde für Brustkrebs validiert [32, 33] und vielfach zur Erhebung von Symptomen und Lebensqualität bei metastasierten Brustkrebs eingesetzt. In der OlympiAD Studie wurde Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

- Fünf Funktionsskalen: physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion
- Drei Symptomskalen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen
- Fünf einzelne Symptome: Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung
- Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung (finanzielle Schwierigkeiten)
- Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus

Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. besseren Gesundheitsstatus.

Im Rahmen der Symptomatik wurden die Symptomskalen und die Einzelsymptome betrachtet, im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus. Folgende Analysen wurden dargestellt:

- Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme um ≥10 Punkte bei Symptomskalen und Einzelsymptomen, Abnahme um ≥10 Punkte bei Funktionsskalen und globalem Gesundheitsstatus)[4]
- Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (Abnahme um ≥10 Punkte bei Symptomskalen und Einzelsymptomen, Zunahme um ≥10 Punkte bei Funktionsskalen und globalem Gesundheitsstatus)[4]
- Mittlere Veränderung im Vergleich zur Ausgangswert (mittels eines MMRM-Modells)

Um der unterschiedlich langer Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen adäquat zu begegnen wurden unter anderem Ereigniszeitanalysen durchgeführt.

Die Validität der Ergebnisse hängt unter anderem maßgeblich von der Compliancerate ab. Durch die Natur der Erkrankung versterben Patienten, sodass die Compliance auch nur in den noch lebenden Patienten gemessen werden kann.

Als ergänzende Analyse wurde die Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels (z. B. Morphin) dargestellt. Diese Analyse wurde im Zusammenhang mit den dokumentierten patientenberichteten Symptomen Verstopfung und Schmerzen betrachtet.

Patientenrelevanz

Krankheitssymptome werden von Patienten direkt wahrgenommenen, sie belasten die Patienten auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Verminderung von Symptomen durch eine therapeutische Maßnahme stellt damit den direkten klinischen Nutzen aus Perspektive der Patienten dar. Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt.

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der palliativen Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern. Etwa 6% der Brustkrebspatienten werden primär mit einer metastasierten Brustkrebserkrankung diagnostiziert, weitere 20% aller Patienten erleiden ausgehend von einem früheren Krankheitsstadium einen Progress und weisen Fernmetastasen auf (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2) [24, 34]. Die Symptome, die bei metastasiertem Brustkrebs auftreten, sind dabei abhängig von der Lokalisation der Metastasen. Dazu zählen z. B. Schwellungen des Arms oder der Achselhöhle durch Lymphödeme bei Lymphknotenmetastasen der Axilla bzw. des

[4] Um vorangegangener Kritik des IQWiG in anderen Verfahren Rechnung zu tragen, jedoch entgegen der Präspezifizierung in der vorliegenden OlympiAD Studie, werden für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung Analysen basierend auf dem FAS (ohne weitere Einschränkung) sowie ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis vorgelegt. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung/Verbesserung aufwiesen bzw. gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung bzw. zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, deren Baseline-Wert ≤90 Punkte (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung) bzw. ≥10 Punkte (Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung) war oder fehlte, wurden zu Tag 1 zensiert. Die Ergebnisse wurden in Anhang 4-G abgelegt.

Armplexus, Knochenschmerzen oder Frakturen bei Skelettmetastasen, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei zerebraler Metastasierung [24]. Diese Symptome belasten die Patienten stark und haben einen erheblichen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist hierbei als umfassendes Konzept zu verstehen für den von den Patienten wahrgenommenen Einfluss einer Erkrankung oder ihrer Therapie auf den Alltag und berücksichtigt neben der Beurteilung der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und sozialen Funktionen sowie das Wohlbefinden [35].

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten im Krankheitskontext und stellt eine wesentliche patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren wird die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [6, 36].

Bei der Nutzenbewertung eines Arzneistoffes für die Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs sollte daher ein Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität berücksichtigt werden. Auch das IQWiG stuft Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität als direkt patientenrelevantes Maß für die Progression einer Erkrankung ein [36].

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt UE wurde in der Studie in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Gemäß Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als UE erfasst werden. Die Relevanz von UE wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß International Conference on Harmonisation (ICH) unterstrichen [37, 38]. Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 20.0) und CTCAE-Grad (Version 4.0). Die Gesamtraten aller Sicherheitsendpunkte und alle statistisch signifikanten Ergebnisse zu UE getrennt nach SOC und PT für gesamt, nicht schwere und schwere UE werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt.

- Unerwünschte Ereignisse
  - Patienten mit UE (SOC und PT)
  - Patienten mit nicht schweren und schweren UE (SOC und PT nach CTCAE-Grad 1+2; CTCAE-Grad ≥3)
  - Patienten mit SUE (SOC und PT)

- Therapieabbrüche aufgrund von UE (SOC und PT)
- UE, die zum Tod führen
- UESI: Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, neue primäre Malignität, Pneumonitis

Die Ergebnisse getrennt nach SOC und PT zu Patienten mit UE respektive nicht schweren UE mit CTCAE-Grad 1+2 und einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme, Patienten mit schweren UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme und Patienten mit SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme werden in Anhang 4-G berichtet.

Patientenrelevanz

Durch das Auftreten von UE kann es neben der Beeinträchtigung der Patienten durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen kommen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patienten und damit einhergehender reduzierten Therapieadhärenz führen kann. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patientenrelevant erachtet [39, 40].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[5] 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.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[7] 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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da mit der OlympiAD Studie nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vorliegt. Daher wurde auf eine Beschreibung der Methodik zu Meta-Analysen verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

[6] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[7] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

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

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend hoher Patienten- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß des Methodenpapiers des IQWiG in jeder der Subgruppen mindestens zehn Patienten vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sein [39]. Andernfalls wurden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet.

Bei Vorliegen eines Interaktionstests mit einem p-Wert <0,05 kann von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den Subgruppenkategorien ausgegangen werden. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) diskutiert. Alle Subgruppenanalysen wurden als exploratorisch angesehen, das heißt es erfolgte keine Adjustierung der p-Werte für das multiple Testen. Falls keine Effektmodifikation zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert. Im Falle von Effektmodifikationen werden die Einzelergebnisse separat für alle Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert und deren Relevanz diskutiert.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien sowie die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das Methodenpapier 5.0 des IQWiG [39]). Diese Aspekte müssen bei der Bewertung berücksichtigt werden. Eventuelle Effektmodifikationen müssen daher auch hinsichtlich ihrer physiologischen und klinischen Plausibilität diskutiert werden, um sinnvoll eingeordnet werden zu können.

Für die Nutzenbewertung werden folgende Subgruppen für alle Endpunkte betrachtet:

- Alter (Kategorien: <65 Jahre versus ≥65 Jahre, <44 Jahre versus ≥44 Jahre)
- Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja versus nein)
- Region (Asien versus Europa versus Süd- und Nordamerika)

- Messbare versus nicht messbare Erkrankung (messbar versus nicht messbar)
- BRCA-Mutationstyp (1 versus 2) (durch Myriad CDx bestätigt)
- Ethnie (kaukasisch versus andere (schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas und andere))
- Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein)
- Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ)
- Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein)

Alle laut VerfO vorgeschriebenen, relevanten Subgruppen werden im Dossier dargestellt. In internationalen, multizentrischen Studien ist aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die Durchführung von Subgruppenanalysen nach Ländern und Zentren nicht immer sinnvoll. Anstelle der durch die VerfO vorgeschriebenen Subgruppen Länder und Zentren wird die im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand des Subgruppenmerkmals progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung charakterisiert. Die Betrachtung einer Subgruppe nach Geschlecht war generell wegen des sehr geringen Anteils an männlichen Patienten mit Brustkrebs in der OlympiAD Studie nicht sinnvoll. Der Anteil an Männern in der Studienpopulation entspricht dabei annähernd der Verteilung in der deutschen Bevölkerung. Zusätzlich zu den durch die VerfO vorgegebenen Subgruppen werden für den primären Endpunkt präspezifizierte Subgruppen sowie einer weiteren post hoc definierten und in der Indikation relevanten Subgruppe dargestellt (siehe Tabelle 4-45).

Für alle präspezifizierten Subgruppenanalysen wurde die im Studienprotokoll festgelegte Kategorisierung verwendet. Für die Subgruppe Alter wurden aufgrund des geringen Anteils an Patienten ≥65 Jahre zusätzlich wie im Studienbericht die post hoc definierte Subgruppenanalysen mit dem Trennpunkt medianes Alter 44 Jahre durchgeführt. Im Falle von weniger als 20 Ereignissen pro Subgruppe bestand laut SAP die Möglichkeit der Zusammenlegung von Subgruppenkategorien. Da weniger als 20 Ereignisse in der Subgruppe Südamerika auftraten, wurde die Kategorie Südamerika mit der Kategorie Nordamerika zusammengelegt. Für das Subgruppenmerkmal Ethnie erfolgte eine Zusammenlegung der Kategorien schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas und andere zu der Kategorie Andere. Für das Subgruppenmerkmal BRCA-Mutationstyp (1 versus 2 versus 1/2) wurden, da weniger als 20 Ereignisse aufgetreten sind, wie im SAP präspezifiziert die Patienten der Subgruppe BRCA1/2 (beide) von den Subgruppenanalysen ausgeschlossen.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-

Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Endpunkte objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate basierte der p-Wert des Interaktionstests auf einem Wald-Test aus einer Log-Binomial-Regression mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen. OR, RR und ARD basierten auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Die mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30 basierte auf einem MMRM-Modell, mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur, von Baseline bis zu Visite 10 mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Baseline-Wert, Interaktion aus Baseline-Wert und Visite und Interaktion aus Behandlung und Subgruppe.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven und grafischen Darstellung der patientenberichteten Endpunkte sind in Anhang 4-G des vorliegenden Dossiers abgelegt.

Die Ergebnisse der Interaktionstest zu den UE getrennt nach SOC und PT für gesamt, nicht schwere und schwere UE wurden nur dargestellt, wenn für mindestens einen der benannten Effektmodifikatoren eine statistisch signifikante Interaktion vorlag. Andernfalls wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Darstellung der Interaktionstest für UE nach SOC und PT verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[8]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[10] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[11], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

[8] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[9] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[10] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[11] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[13].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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

---

[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[13] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
D0819C00003 OlympiAD (NCT02000622)	ja	ja	laufend (Rekrutierung abgeschlossen)	4 Jahre[a]	Olaparib Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin)
D5336C00001 VIOLETTE (NCT03330847)	nein	ja	laufend (Rekrutierung)	3 Jahre[a]	Olaparib Olaparib+AZD6738 Olaparib+AZD1775
D0810C00020 (NCT00679783)	nein[c]	ja	laufend (Rekrutierung abgeschlossen)	10 Jahre[a]	Olaparib
D0810C00042 (NCT01078662)	nein[c]	ja	laufend (Rekrutierung abgeschlossen)	8 Jahre[a]	Olaparib
D0810C00008 ICEBERG 1 (NCT00494234)	nein[c]	ja	laufend (Rekrutierung abgeschlossen)	9 Jahre[a]	Olaparib
D0810C00024 (NCT00777582)	nein[c]	ja	laufend (Rekrutierung abgeschlossen)	10 Jahre[a]	Olaparib
D0816C00018 LUCY (NCT03286842)	nein	ja	laufend (Rekrutierung)	2 Jahre[a]	Olaparib
D0810C00002 (NCT00516373)	nein[c]	ja	laufend (Rekrutierung abgeschlossen)	13 Jahre[a]	Olaparib
Pro00080769 DORA (NCT03167619)	nein	nein[b]	begonnen (noch keine Rekrutierung)	2 Jahre[a]	Olaparib Olaparib+Durvalumab
UC-0105/1304 SAFIR02_Breast (NCT02299999)	nein	nein[b]	laufend (Rekrutierung)	7 Jahre[a]	Zielgerichtete Therapie Standardtherapie Immuntherapie
D081EC00001 (NCT02561832)	nein[c]	ja	laufend (Rekrutierung abgeschlossen)		Olaparib Carboplatin Anthrazyklin Cyclophosphamid

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
a: Als Studiendauer ist der Zeitraum vom Einschluss des ersten Patienten bis zum (geschätzten) letzten Studienbesuch des letzten Patienten angegeben. b: Keine Studie des pharmazeutischen Unternehmers, nur Collaborateur. c: Studie im Rahmen des Zulassungsverfahrens der EMA vorgelegt (CTD-Dokument 2.7.3). CTD: Common Technical Document, EMA: Europäische Arzneimittelagentur					

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

Die Tabelle 4-3 ist auf dem Stand vom 02.05.2019.

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**
D5336C00001 (NCT03330847)	Kein Vergleich gegenüber der zVT.
D0810C00020	Keine RCT.
D0810C00042	Keine RCT.
D0810C00008	Keine RCT.
D0810C00024	Kein Vergleich gegenüber der zVT.
D0816C00018 LUCY (NCT03286842)	Keine RCT.
D0810C00002	Keine RCT.
Pro00080769 DORA (NCT03167619)	Kein Vergleich gegenüber der zVT.
SAFIR02_Breast UC-0105/1304 (NCT02299999)	Kein Vergleich gegenüber der zVT ohne Randomisierungsbruch möglich.
D081EC00001 (NCT02561832)	Keine RCT
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 02.05.2019 (EMBASE und Cochrane (CCTR)) bzw. 10.05.2019 (MEDLINE) nach RCT zu Olaparib ergab insgesamt 349 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=68) wurden die verbleibenden 281 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Auf Basis des Titels und, soweit vorhanden, des Abstracts wurden 277 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Dies führte zum begründeten Ausschluss von zwei weiteren Publikationen (Abbildung 1, Anhang 4-C).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche zwei relevante Publikationen zu einer RCT (OlympiAD) [41, 42]. Für das Dossier werden die Daten des vorliegenden Studienberichtes verwendet.

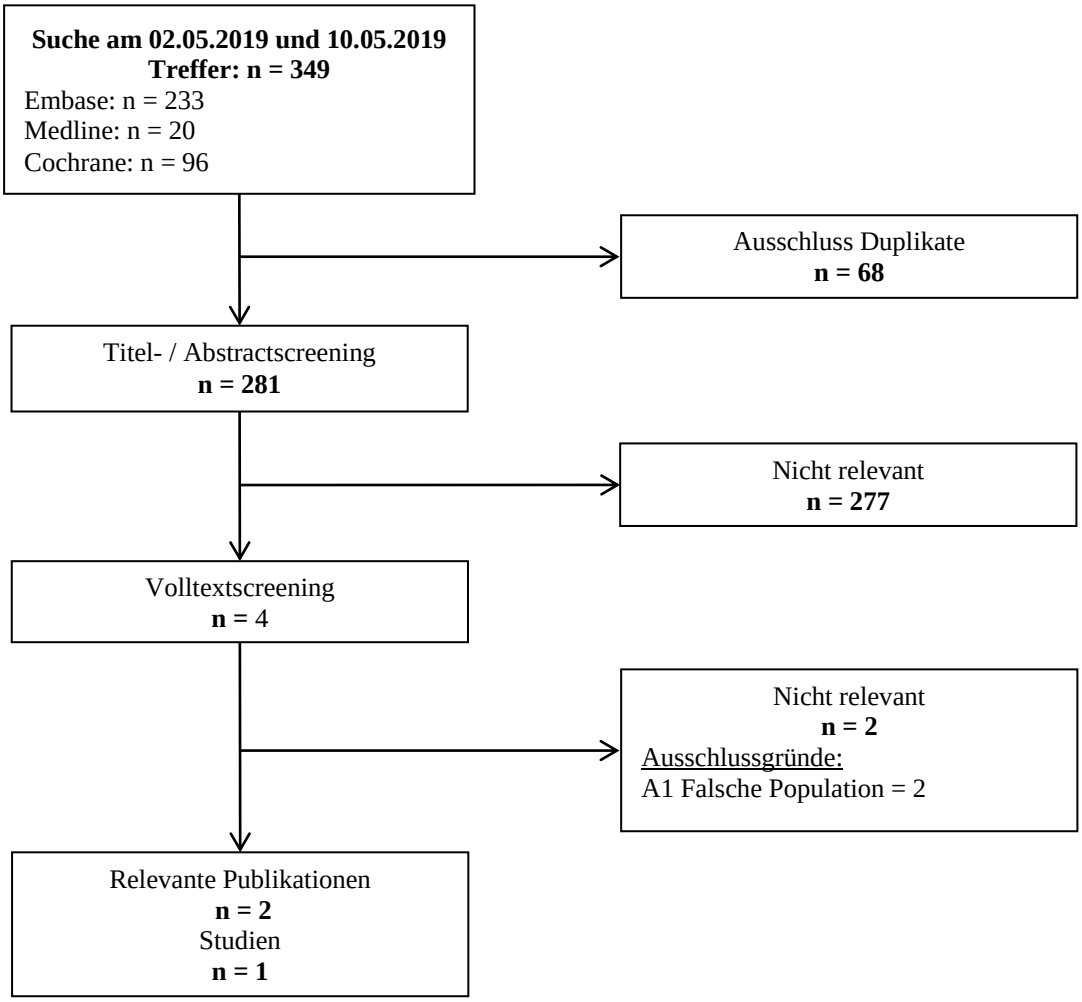


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
OlympiAD D0819C00003	ClinicalTrials.gov (NCT02000622) [43] WHO-ICTRP (PER-033-14) [44] WHO-ICTRP (JPRN-JapicCTI-142527) [45] WHO-ICTRP (NCT02000622) [46] EU-CTR (2013-005137-20) [47]	ja	ja [41, 42]	laufend (Rekrutierung abgeschlossen)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-5 ist auf dem Stand vom 02.05.2019 (ClinicalTrials.gov, WHO-ICTRP und EU-CTR) bzw. 08.05.2019 (PharmNet.Bund).

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])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
OlympiAD	ja	ja	nein	ja [2]	ja [43-47]	ja [41, 42]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
OlympiAD	Randomisierte, multizentrische, offene, aktivkontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1	Erwachsene Anthrazyklin und Taxan vorbehandelte (in der adjuvanten, neoadjuvanten oder metastasierten Situation) Patienten mit BRCA-mutiertem (Keimbahn), HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs. Bei Hormonrezeptor-Positivität unter endokriner Therapie progredient oder nicht geeignet für endokrine Therapie	Randomisiert: 302 Patienten Olaparib: 205 Patienten Chemotherapie: 97 Patienten randomisiert Eine der folgenden Chemotherapien, vor Randomisierung durch den Prüfarzt gewählt und erhalten: • Capecitabin: 41 Patienten • Vinorelbin: 16 Patienten • Eribulinmesilat 34 Patienten	Screening-Phase: Unterteilt in Screening-Phase 1 und Screening-Phase 2 (28 Tage) für Voruntersuchungen Behandlung: Randomisierung und Therapiestart maximal 28 Tage nach Beginn von Screening-Phase 2 Therapiedauer: Bis zum bestätigten Progress entsprechend RECIST-Kriterien (Version 1.1) oder dem Erfüllen eines anderen Abbruchkriteriums oder solange die Patienten, nach Meinung des Prüfarztes, von der Therapie profitieren	Ort: 206 Studienzentren in 19 Ländern: Bulgarien (8), China (15), Tschechische Republik (3), Frankreich (5), Ungarn (7), Italien (7), Japan (9), Südkorea (8), Mexiko (7), Peru (8), Polen (10), Rumänien (8), Russland (12), Spanien (10), Schweiz (3), Taiwan (6), Türkei (11), UK (7), USA (64) Zeitraum: Aufnahme des ersten Patienten: 27.03.2014 Aufnahme des letzten Patienten: 30.10.2015	Primärer Endpunkt: PFS Weitere patientenrelevante Endpunkte: OS, PFS2, TFST, TSST, ORR, DCR, TTOR, DOR, EORTC QLQ-C30, UE

		Nachbeobachtung: gemäß lokal üblicher Standards (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren, Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der Symptomatik) 1. Datenschnitt: 9.12.2016 präspezifizierter primärer Datenschnitt; Auswertung des primären Endpunktes PFS (BICR) nach ca. 230 PFS-Ereignissen (75% PFS Datenreife), sowie des sekundären Endpunktes PFS2 2. Datenschnitt: 25.09.2017 präspezifizierter sekundärer Datenschnitt; Auswertung des sekundären Endpunktes OS nach ca. 190 OS-Ereignissen (60% OS Datenreife)

		Änderung des Studienprotokolls vom 02.03.2018 (CSP 6.0): Verlängerung des Follow-up um mind. zwei Jahre für alle Patienten, die erneut in die Studienteilnahme Einwilligen (Erhebung von OS, Folgetherapien, SUE und UESI)[a]

a: Eine erste Auswertung (Datenschnitt vom 16.09.2018) dieser verlängerten OS-Erfassung bestätigte die Ergebnisse des zweiten a-priori geplanten Datenschnitts. Die entsprechenden Dokumente wurden dem Dossier beigelegt [48].

BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CSP: Klinisches Studienprotokoll, DCR: Krankheitskontrollrate, DOR: Dauer des Ansprechens, EORTC: European Organization for Research and Treatment of CancerHER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberlebens, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignisse, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschte Ereignisse, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

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

Studie	**Olaparib (N=205)**	**Chemotherapie (N=97)**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
OlympiAD	600 mg Olaparib (zweimal 150 mg Filmtabletten zweimal täglich) zur oralen Einnahme	Eine der folgenden Chemotherapien, vor Randomisierung durch den Prüfarzt gewählt: • Capecitabin 2.500 mg/m² täglich oral verabreicht (aufgeteilt in zwei Dosen) für 14 Tage, wiederholt alle 21 Tage • Vinorelbin 30 mg/m² intravenös verabreicht an Tag 1 und Tag 8, wiederholt alle 21 Tage • Eribulinmesilat,1,4 mg/m² oder Eribulin (aktive Substanz) 1,23 mg/m² intravenös verabreicht an Tag 1 und Tag 8, wiederholt alle 21 Tage	–
N: Anzahl Patienten in der Analyse			

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

OlympiAD	**Olaparib (N=205)**	**Chemotherapie (N=97)**
Angaben zur Demografie		
Alter (in Jahren):		
MW (STD)	45,0 (10,90)	45,9 (10,26)
Median	44,0	45,0
Altersgruppen: n (%)		
<50 Jahre	138 (67,3)	63 (64,9)
≥50-<65 Jahre	56 (27,3)	30 (30,9)
≥65 Jahre	11 (5,4)	4 (4,1)
Geschlecht: n (%)		
Männlich	5 (2,4)	2 (2,1)
Weiblich	200 (97,6)	95 (97,9)
Ethnie: n (%)		
Kaukasisch	134 (65,4)	63 (64,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,5)	4 (4,1)
Asiatisch	66 (32,2)	28 (28,9)
Indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	3 (1,5)	1 (1,0)
Andere	1 (0,5)	1 (1,0)
Unbekannt	1 (0,5)	1 (1,0)
Ethnische Abstammung: n (%)		
Hispanisch oder Latino	11 (5,4)	6 (6,2)
Nicht hispanisch oder Latino	194 (94,6)	91 (93,8)
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS: n (%)		
0: Normale Aktivität	148 (72,2)	62 (63,9)
1: Eingeschränkte Aktivität	57 (27,8)	35 (36,1)
2: Bettlägerig ≤50% der Zeit	0	0
3: Bettlägerig >50% der Zeit	0	0
4: 100% bettlägerig	0	0
Fehlend	0	0

OlympiAD	**Olaparib (N=205)**	**Chemotherapie (N=97)**
Bestätigte BRCA-Mutation bei Einschluss: n (%)		
BRCA1	73 (35,6)	26 (26,8)
BRCA2	44 (21,5)	23 (23,7)
Beide	0	1 (1,0)
Nicht bekannt	88 (42,9)	47 (48,5)
Myriad CDx bestätigte BRCA-Mutation: n (%)		
BRCA1	114 (55,6)	50 (51,5)
BRCA2	84 (41,0)	45 (46,4)
Beide	4 (2,0)	0
Nicht berichtet	3 (1,5)	2 (2,1)
Tumordifferenzierungsgrad: n (%)		
G1 (gut differenziert)	5 (2,4)	2 (2,1)
G2 (mäßig differenziert)	52 (25,4)	23 (23,7)
G3 (gering differenziert)	108 (52,7)	55 (56,7)
G4 (undifferenziert)	4 (2,0)	0
GX (nicht bewertbar)	27 (13,2)	15 (15,5)
Fehlend	9 (4,4)	2 (2,1)
Zeit von der ursprünglichen Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)		
MW (STD)	4,8 (4,21)	4,7 (3,49)
Median	3,4	4,1
Zeit von der letzten Krankheitsprogression bis zur Randomisierung (in Tagen)		
MW (STD)	84,2 (210,74)	91,5 (137,63)
Median	36,0	41,0
Krankheitsprogression zur Randomisierung n (%)		
Ja	159 (77,6)	73 (75,3)
Nein	46 (22,4)	24 (24,7)
Klassifikation der Erkrankung: n (%)		
Metastasiert	205 (100)	97 (100)
Lokal fortgeschritten	0	0
Unbekannt	0	0
Fehlend	0	0

OlympiAD	**Olaparib (N=205)**	**Chemotherapie (N=97)**
Hormonrezeptorstatus[a]: n (%)		
ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ	103 (50,2)	49 (50,5)
ER- und PgR-negativ, HER2-negativ (TNBC)	102 (49,8)	48 (49,5)
Anzahl der Lokalisationen der Metastasen zu Baseline: n (%)		
1	46 (22,4)	25 (25,8)
≥2	159 (77,6)	72 (74,2)
Primäre Lokalisation der Metastasen zu Baseline: n (%)		
Ausschließlich Knochen bzw. Bewegungsapparat	16 (7,8)	6 (6,2)
Andere[b]	189 (92,2)	91 (93,8)
Vorbehandlung		
Chemotherapie Vorbehandlung[c]: n (%)		
Metastasierte Situation	153 (74,6)	68 (70,1)
Adjuvant und/oder neoadjuvant	180 (87,8)	80 (82,5)
Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses[d]: n (%)		
Ja	146 (71,2)	69 (71,1)
Nein	59 (28,8)	28 (28,9)
Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses[a]: n (%)		
Ja	60 (29,3)	26 (26,8)
Nein	145 (70,7)	71 (73,2)
Studienbehandlung		
Randomisierte Patienten	205 (100)	97 (100)
Patienten mit Studienbehandlung	205 (100)	91 (93,8)
Olaparib	205 (100)	0
Capecitabin	0	41 (42,3)
Vinorelbin	0	16 (16,5)
Eribulin	0	34 (35,1)
Patienten ohne Studienbehandlung	0	6 (6,2)

OlympiAD	**Olaparib (N=205)**	**Chemotherapie (N=97)**
Datenquellen: [2]. Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS. a: per IVRS. b: Umfasst Patienten mit viszeralen Metastasen (einschließlich Nebennieren, Blase, ZNS, Speiseröhre, Leber, Lunge, Peritoneum, Pleura, Nieren, Dünndarm, Magen, Pankreas, Schilddrüse, Dickdarm, Eierstock, Gallenwege, Aszites, Perikarderguss, Milz oder Pleuraerguss) mit oder ohne Metastasen der Knochen/des Bewegungsapparates. c: Patienten können unter mehr als einer Vorbehandlung aufgeführt sein d: per eCRF. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, eCRF: Elektronische Case Report Form, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem, MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, PgR: Progesteronrezeptor, STD: Standardabweichung, TNBC: Triple-negativ Brustkrebs, ZNS: Zentralnervensystem		

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

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

Studiendesign

Die OlympiAD Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte Phase-III-Studie. In die OlympiAD Studie wurden erwachsene Patienten mit BRCA-mutiertem (Keimbahn), HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen. Alle Patienten mussten mindestens mit einem Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt worden sein, außer es lag eine Kontraindikation vor. Die Anthrazyklin/Taxan-Gabe konnte in neoadjuvanter, adjuvanter oder metastasierter Situation erfolgt sein. Die Patienten sollten nicht mehr als zwei vorherige Chemotherapielinien für die metastasierte Erkrankung erhalten haben. Bei HR-positivem Brustkrebs mussten die Patienten mit mindestens einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden sein (außer bei Vorliegen von Kontraindikation) und unter dieser eine Krankheitsprogression erfahren haben. Vorherige Behandlung mit Platin war erlaubt, wenn ein Jahr nach neo-/adjuvanten Gabe, bzw. in metastasierter Situation während der Platinanwendung kein Progress beobachtet wurde. Eine angemessene Knochenmark- und Organfunktion war ebenfalls, wie auch Abwesenheit von Toxizitäten der Vortherapie ≥CTCAE-Grad 2 eine Voraussetzung. Patienten mit Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS) durften aufgenommen werden, wenn die Erkrankung auch außerhalb des ZNS vorlag, die ZNS-Metastasen seit der letzten ZNS-Metastasen gerichteten Therapie stabil waren, mindesten zwei Wochen zwischen der letzten Radiotherapie und der ersten Gabe der Studienmedikation lagen, keine bedeutenden akuten Toxizitäten vorlagen und auch keine dauerhafte höherdosierte Kortisontherapie (>10 mg Prednisolon oder Äquivalentes) notwendig war. Eine stabile mind. fünf Tage vor Start der Studienmedikation begonnene Bisphosphonattherapie- bzw. Therapie mit RANKL-Inhibitor zur Prävention/Behandlung von Knochenmetastasen war als Begleittherapie erlaubt.

Die OlympiAD Studie wurde weltweit in 19 Ländern und 206 Studienzentren durchgeführt.

Nach Abschluss der Screening-Phase und bei Erfüllung der Selektionskriterien wurden 302 Patienten mittels interaktivem Sprach- bzw. Webdialogsystem (IVRS/IWRS) in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert (205 Olaparib und 97 Chemotherapie). Die Blockrandomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Chemotherapie im metastasierten Stadium des Brustkrebses (ja versus nein), Estrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorheriger Platin-basierter Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Insgesamt sechs Patienten entschieden sich nach der Randomisierung zum Chemotherapie-Arm nicht mit der Therapie beginnen zu wollen und erhielten somit keine Studienmedikation. Alle dem Olaparib-Arm zugeteilten Patienten erhielten die Studientherapie. Die Studientherapie sollte innerhalb von drei Tagen nach Randomisierung begonnen werden. Die Patienten nahmen an jedem Behandlungstag entweder oral zweimal täglich 300 mg (zweimal 150 mg) Olaparib-Filmtabletten oder die vom Prüfarzt vor Randomisierung gewählte Chemotherapie (Tabelle 4-8). Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsschemata im Vergleichsarm war keine Verblindung der Studientherapie möglich.

Im Vergleichsarm der Studie bekamen die Patienten eine Chemotherapie, die vor Randomisierung durch den Prüfarzt festgelegt wurde. Die Prüfärzte konnten dabei zwischen Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin wählen.

Capecitabin wurde in einer oralen Dosierung von 2.500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) täglich verabreicht (aufgeteilt in zwei Dosen à 1.250 mg/m^2 KOF) über 14 Tage, gefolgt von einer siebentägigen Therapiepause (21-tägiger Zyklus). Eribulin wurde in einer Dosierung von 1,23 mg/m² KOF intravenös verabreicht; die Gabe erfolgte an Tag 1 und Tag 8 eines 21-tägigen Zyklus. Die Gaben der Therapien im Vergleichsarm der OlympiAD Studie entsprechen damit für Capecitabin und Eribulin den Empfehlungen der deutschen Fachinformationen [49, 50].

Vinorelbin wurde in der OlympiAD Studie in einer Dosierung von 30 mg/m² KOF intravenös verabreicht; die Gabe sollte am Tag 1 und Tag 8 eines jeden 21-tägigen Zyklus erfolgen. Diese Dosierung und das Regime sind zwar, wie von der EMA bestätigt, innerhalb der Zulassung, bilden aber nicht die zugelassene Maximaldosis (25-30 mg/m² KOF wöchentlich) von Vinorelbin ab. Da Vinorelbin in der Dosierung von 30 mg/m² KOF wöchentlich sehr häufig mit schweren bis sehr schweren Nebenwirkungen assoziiert ist (Knochenmarkdepression, die zu Neutropenie sowie Anämie führt; neurologische Störungen, einschließlich des Verlusts der tiefen Sehnenreflexe; Ösophagitis; Stomatitis; Übelkeit und Erbrechen; schwere Obstipationen, die gelegentlich zum paralytischen Ileus führen; vorübergehende Erhöhung der Leberwerte; Alopezie sowie Venenreizung), empfiehlt die S3-Leitlinie Vinorelbin 30 mg/m² KOF an Tag 1 und Tag 8 eines jeden 21-tägigen Zyklus [11]. Dieses Schema hat sich im klinischen Alltag als effektive und gut verträgliche Therapie bei metastasiertem Brustkrebs erwiesen [51], sodass in der Alltagsversorgung selten die Maximaldosierung zur Anwendung kommt.

In der OlympiAD Studie erhielten 16 Patienten Vinorelbin von insgesamt 97 Patienten im Chemotherapie-Arm. Dies entspricht 16.5% und liegt somit unter dem als relevant angesehenen Anteil von 20%. Da die Vinorelbin-Dosierung in der OlympiAD Studie pro Zyklus gesehen 15-

30 mg/m² KOF geringer war als die maximale zugelassene Dosis, wurde der Einfluss von Vinorelbin auf die Studienergebnisse in einer separaten Analyse betrachtet, welche in Anhang 4-G abgelegt ist. In dieser Analyse für die in beiden Studienarmen alle Patienten ausgeschlossen wurden, welche vor der Randomisierung vom Prüfarzt für eine Therapie mit Vinorelbin vorgesehen waren, zeigten sich vergleichbare Ergebnisse wie in der Gesamtpopulation. Teilweise waren die Unterschiede in den Endpunkten Sicherheit deutlicher zugunsten von Olaparib ausgeprägt, wenn diese „niedrigere“ Dosierung Vinorelbin inkludiert wurde, als ohne diese. Es ist also davon auszugehen, dass eine noch höhere Dosierung von Vinorelbin, noch mehr Nebenwirkungen verursacht hätte und damit der Zusatznutzen gegenüber der maximal zugelassenen Dosis von Vinorelbin noch größer gewesen wäre. Es zeigte sich kein fazitrelevanter Einfluss auf den Behandlungseffekt von Olaparib gegenüber der Chemotherapie bei Ausschluss der Patienten, die für eine Therapie mit Vinorelbin vorgesehen waren. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird daher die Gesamtpopulation herangezogen.

Die Studientherapie sollte bis zur bestätigten Progression fortgeführt werden bzw. solange der Patient nach Meinung des Prüfarztes von der Therapie profitierte. Die Folgetherapie nach der Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation war nicht per Protokoll vorgegeben.

Die Patienten wurden im Rahmen der Studie bis zum Auftreten eines Progresses bzw. nachfolgend bis zum Versterben beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war PFS (nach BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1). Sekundäre Endpunkte sowie weitere Endpunkte waren Gesamtüberleben, PFS2, Tumoransprechen (primär nach BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1), Zeit bis zur Folgetherapie, patientenberichtete Endpunkte aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und unerwünschte Ereignisse.

Die Aufnahme des ersten Patienten in die Studie erfolgte am 27.03.2014 und die des letzten Patienten am 30.10.2015. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte am 9.12.2016 (präspezifiziert nach ca. 230 PFS-Ereignissen bzw. 75% PFS-Datenreife). Nach dem Erreichen des primären Endpunktes wurden keine weiteren Daten zum PFS durch ein BICR beurteilt, sodass dazu keine späteren Auswertungen vorliegen können. Wie per Protokoll präspezifiziert erfolgt nach dem Erreichen von 60% OS-Datenreife ein zweiter Datenschnitt (25.09.2017). Die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen zum Gesamtüberleben, PFS2, Tumoransprechen, Zeit bis zur Folgetherapie, patientenberichtete Endpunkte aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und unerwünschte Ereignisse basieren auf dem zweiten Datenschnitt. Durch die Protokolländerung vom 02.03.2018 erfolgte eine Verlängerung des Follow-up um mindestens zwei Jahre (Erhebung: OS, Folgetherapien, SUE und UESI) für alle Patienten, welche weiterhin in die Teilnahme einwilligten. Die ersten beiden Auswertungen (Datenschnitte vom 16.09.2018 und 03.03.2019) dieser verlängerten OS-Erfassung bestätigte die Ergebnisse des zweiten a-priori geplanten Datenschnitts. Die entsprechenden Dokumente wurden dem Dossier beigelegt, sind jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens relevant, da nicht alle Patienten oder deren Verwandte der verlängerten OS-Erfassung nachträglich zugestimmt haben und es sich somit um keine Auswertung basierend auf der ITT-Population handelt [48].

Studienpopulation

Die demografischen Merkmale und andere Charakteristika waren zu Studienbeginn zwischen den Patienten im Olaparib- und Chemotherapie-Arm insgesamt ausgewogen. Das mediane Alter lag, wie für diese Population erwartet, bei 44,0 Jahren (Olaparib: 44 Jahre und Chemotherapie: 45 Jahre). Bis auf wenige Männer in beiden Behandlungsarmen waren fast alle Patienten Frauen (ca. 98%). Zudem war der größte Teil der Patienten in beiden Behandlungsarmen kaukasisch (Olaparib: 65,4% und Chemotherapie: 64,9%).

Die Patienten wiesen überwiegend einen ECOG-PS von 0 auf (Olaparib: 72,2% und Chemotherapie: 63,9%). Alle weiteren Patienten wiesen einen ECOG-PS von 1 auf. Im Olaparib-Arm hatten 55,6% eine durch den Myriad CDx Test bestätigte BRCA1-Mutation und 41,0% eine BRCA2-Mutation. Im Chemotherapie-Arm lagen die BRCA1-Mutation bei 51,5% und die BRCA2-Mutation bei 46,4%.

Alle Patienten hatten metastasierten Brustkrebs, die meisten (76,5%) in mehr als einer Organlokalisation. Insgesamt 92,7% der Patienten hatten viszerale Metastasen, mit oder ohne zusätzliche Beteiligung der Knochen und 7,3% wiesen ausschließlich Metastasen des Bewegungsapparates auf. Rund 50% der Patienten hatten TNBC und 50% HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs. Im Mittel wurde der Brustkrebs rund fünf Jahre vor Eintritt in die Studie erstmalig diagnostiziert und die Zeit seit dem letzten Progress der Erkrankung lag im Median bei 38 Tagen. Die Mehrheit der Patienten hatte zum Studieneinschluss eine progrediente Erkrankung, wenige Patienten wechselten die Therapie aus anderen Gründen (z. B. maximale Anzahl Zyklen erreicht oder fehlendes Ansprechen unter Vortherapie). Es handelt sich somit um ein äußerst fortgeschrittenes metastasiertes Kollektiv mit aggressiver Biologie.

Die meisten Patienten (86,1%) erhielten eine neoadjuvante bzw. adjuvante Chemotherapie in der Vergangenheit und 73,2% auch schon mindestens eine Chemotherapie im metastasierten Stadium. Eine Platin-haltige Chemotherapie erhielten insgesamt 28,5% der Patienten. Rund 65% der Patienten mit Knochenmetastasen erhielten Bisphosphonate oder Denosumab und 74,8% aller Patienten erhielten eine Radiotherapie (100% der Patienten mit bekannten ZNS Metastasen). Nur ein Patient war nicht wie vorgesehen mit Antrazyklin und Taxan vorbehandelt (0,3%). Auch dieses verdeutlicht, dass es sich um ein fortgeschrittenes Kollektiv mit zahlreichen multimodalen Vortherapien handelt.

Die häufigsten Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts waren Progression (Olaparib: 76,6% und Chemotherapie: 76,9%), die Entscheidung des Patienten (Olaparib: 3,4% und Chemotherapie: 11,0%), UE (Olaparib: 4,9% und Chemotherapie: 6,6%) und andere Gründe (Olaparib: 2,4% und Chemotherapie: 5,5%).

Zum Stand des Datenschnitts vom 25.09.2017 erhielten noch 26 Patienten die Studienmedikation Olaparib, im Vergleichsarm hatten alle Patienten die Studientherapie abgebrochen.

Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext

Die deutschen und europäischen Leitlinien und Empfehlungen für die Therapie des Brustkrebses sind weitestgehend konform, so dass innerhalb der europäischen Zentren eine äquivalente Versorgung der Patienten angenommen werden kann [11, 23, 24, 52]. Auch in den meisten außereuropäischen Zentren ist davon auszugehen, dass der Behandlungsstandard der medizinischen Versorgung in Europa entspricht.

In der OlympiAD Studie wurden vorwiegend Frauen eingeschlossen und etwa 2% Männer. Dieses spiegelt die Verteilung in der deutschen Bevölkerung wider, da von Brustkrebs überwiegend Frauen betroffen sind, Männer hingegen nur sehr selten [11, 34].

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativem, BRCA-mutiertem Brustkrebs liegen aus dem bundesweiten Versorgungskontext kaum Daten vor. Seit 2004 wird im Auftrag der Kommission Mamma der AGO regelmäßig im zweijährigen Abstand eine retrospektive, stichprobenartige Erhebung zur Versorgungslage beim Mammakarzinom in Deutschland durchgeführt. Deren Ziel ist es, ein fundiertes Bild über den aktuellen therapeutischen Alltag beim frühen und metastasierten Mammakarzinom (bei Frauen) zu geben und dabei das Spektrum aller behandelnden Einrichtungen repräsentativ widerzuspiegeln. Im Zentrum der Erhebung stehen dabei neben der Erfassung der Versorgungsstruktur, die Erfassung von Diagnose und kompletter Historie der medikamentösen Tumortherapie. Die AGO-Daten, welche im Frühjahr 2016 erhobenen wurden [53], sind für diese Nutzenbewertung so genau wie möglich auf die Zielpopulation zugeschnitten und ausgewertet worden [54, 55].

Das mittlere Alter in der OlympiAD Studie lag bei 45,3 Jahren. In der AGO-Mamma 2017 bzw. der PRAEGNANT Studie waren die mit Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen mit einem metastasierten Brustkrebs und einer BRCA-Mutation im Mittel mit 48,4 bzw. 51,8 Jahren im vergleichbar jungen Alter wie in der OlympiAD Studie [54-57]. Durchschnittlich erkranken Frauen mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation etwa 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko [11]. Unter diesen Gesichtspunkten entspricht das mittlere Alter in der OlympiAD Studie dem der relevanten Patientenpopulation und ist damit übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.

In der OlympiAD Studie wurden größtenteils kaukasische Patienten eingeschlossen. Damit entspricht die OlympiAD Studie in diesem Punkt ebenfalls dem deutschen Versorgungskontext.

Der häufigste Tumordifferenzierungsgrad zur Erstdiagnose (über 50%) war in der OlympiAD Studie G3 (gering differenziert); gefolgt von G2 (mäßig differenziert) als dem zweithäufigsten Grad. Die AGO-Mamma 2016 zeigt ein vergleichbares Bild (G2 48,2% und G3 42,5%) bei erwachsenen Patienten mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs, die mit Zytostatika vorbehandelt wurden, ohne Kenntnis des BRCA-Mutationsstatus [54, 55]. In der PRAEGNANT Studie waren ebenfalls 50% der Tumore G3 und 50% G2 [56, 57]. Die Daten der OlympiAD Studie werden bezüglich des Tumordifferenzierungsgrades als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext erachtet.

Die Zeit von der ursprünglichen Diagnose bis zur Randomisierung betrug in der OlympiAD Studie im Mittel etwa 4,8 Jahre. Laut AGO-Mamma 2016 betrug die Zeit von der Erstdiagnose bis zur aktuellen Behandlungslinie für erwachsene Patienten mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs, die mit Zytostatika vorbehandelt wurden (ohne Kenntnis des BRCA-Mutationsstatus), im Mittel 6 Jahre [54, 55]. Auch die PRAEGNANT Studie berichtet einen vergleichbaren Wert von 5,2 Jahren [56, 57]. Die Daten der Studie sind in diesem Punkt mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar.

Bezüglich der Vorbehandlung entsprechen die in die OlympiAD Studie eingeschlossenen Patienten dem deutschen Versorgungskontext. Durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie war sichergestellt, dass alle Patienten mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Therapie vorbehandelt waren. Dies entspricht den Vorgaben der deutschen Leitlinien [11, 52].

Die Studie wurde entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use/Good Clinical Practise) durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und –validität in der Studie, wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert, es wurden Audits durchgeführt und ein externes unabhängiges Daten Monitoring Komitee überprüfte die Daten zur Patientensicherheit und Wirksamkeit.

Die Gesamtbetrachtung ergibt, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie und somit der Zusatznutzenbewertung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist, da die in die OlympiAD Studie eingeschlossenen Patienten sowohl jenen in Deutschland entsprechen als auch die eingesetzten Therapien inkl. Vorbehandlungen den deutschen und europäischen Leitlinien folgen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach der Einwilligungserklärung des Patienten und der Festlegung einer Chemotherapie (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin) durch den Prüfarzt im Zuteilungsverhältnis 2:1 mithilfe eines IVRS/IWRS. Die Blockrandomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorheriger Platin-basierten Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein).

Die Wirksamkeitsanalysen und Analysen zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) wurden wie im SAP präspezifiziert anhand der Randomisierung durchgeführt, unabhängig davon ob die Patienten die zugeordnete Medikation tatsächlich erhalten haben oder nicht (FAS). Dies entspricht der Intention einer Phase-III-Studie, die Patienten gemäß ihren zu Studieneinschluss erhobenen Merkmalen und entsprechend ihrer bei Randomisierung zugeteilten Gruppe zu betrachten (ITT). Die Analysen zur Sicherheit wurden in allen randomisierten Patienten, welche mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben, basierend auf deren anfänglich begonnener Behandlung, durchgeführt (Safety-Analysis-Set).

Aufgrund der drei unterschiedlichen Therapieregime im Vergleichsarm war eine Verblindung nicht umsetzbar, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Nur wenige Patienten brachen die Studie unmittelbar nach Randomisation ab. Der mögliche Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial der jeweiligen Endpunkte wird in Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Da für die OlympiAD Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**				**Lebensqualität**	**UE**
	OS	**PFS, PFS2**	**Tumor-ansprechen**	**TFST, TSST**	**EORTC QLQ-C30**	**EORTC QLQ-C30**	**UE**
OlympiAD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

DCR: Krankheitskontrollrate, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
OlympiAD	Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt der OlympiAD Studie. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.
ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PgR: Progesteronrezeptor	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OS	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
ITT: Intention to Treat, OS: Gesamtüberleben						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Versterben unabhängig von der Todesursache. Patienten, welche zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Das Ereignis „Tod“ ist stets objektiv feststellbar. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Trotzdem ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Fehlen der Verblindung kein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Die weiteren Behandlungsmöglichkeiten nach Absetzen der Studientherapie waren nicht im Protokoll definiert, und es lag im Ermessen des behandelnden Arztes, die weiteren Interventionen patientenindividuell auszuwählen. Die Patienten konnten somit nachfolgend sowohl etablierte als auch experimentelle Therapien erhalten. Dies führte dazu, dass insgesamt 8,2% der Patienten innerhalb der ITT-Population im Chemotherapie-Arm einen PARP-Inhibitor als erste (6,2%) oder zweite (2,1%) Folgetherapie erhielten. Im Olaparib-Arm erhielt ein Patient einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse werden ausführlich dargestellt. Hinweise auf

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren müssen die unbalancierten Folgetherapien, insbesondere eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor von Patienten aus dem Kontrollarm genannt werden. Die Unterschiede bezüglich der Folgetherapien wirken sich vermutlich zuungunsten der Therapie mit Olaparib aus. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
OS	205	130 (63,4)	19,25	97	62 (63,9)	17,12	0,90 [0,66;1,23]	0,5131

Datenquellen: [2].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein).

ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OS: Gesamtüberleben, PgR: Progesteronrezeptor, vs.: Versus

Im Olaparib-Arm waren zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts 63,4% der Patienten (130 von 205) im Vergleich zu 63,9% (62 von 97) im Chemotherapie-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit war im Olaparib-Arm um etwas mehr als zwei Monate länger als im Chemotherapie-Arm (19,25 versus 17,12 Monate). Das HR zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,90 [0,66;1,23]; p=0,5131).

In Abbildung 2 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.

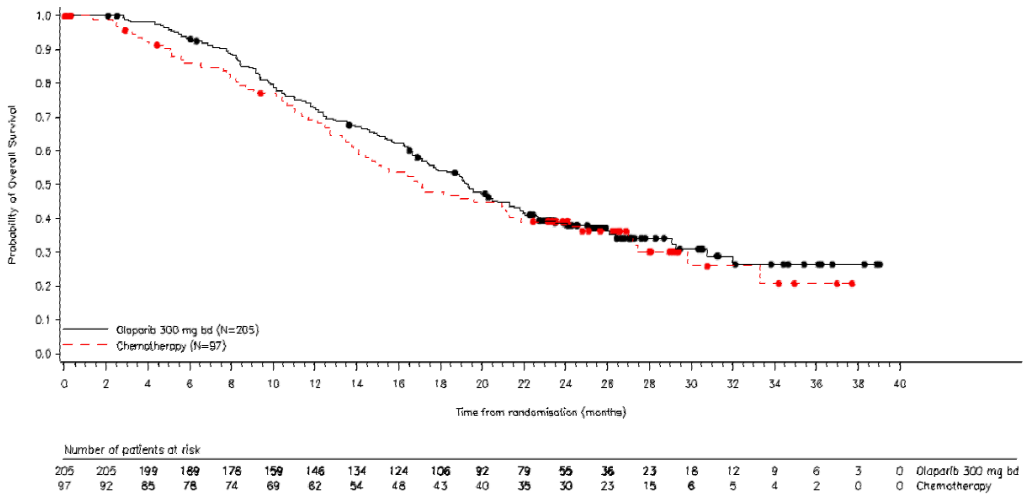


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
FAS: Full-Analysis-Set; N: Anzahl Patienten in der Analyse

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-15: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
OlympiAD	**Progressionsfreies Überleben (PFS)** PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig vom Erhalt der randomisierten Therapie vor dem Zeitpunkt der Progression. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne Progress am Leben waren, oder erst nach zwei oder mehr verpassten Visiten einen Progress erfuhren bzw. verstarben, wurden zur letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert, oder zum Tag 1, wenn für den Patienten keine auswertbaren Befunde zu Baseline bzw. Folgevisiten vorlagen (außer, der Patient verstarb innerhalb von zwei Visiten nach Baseline). Die primäre Analyse basierte auf

Studie	Operationalisierung
	der Einschätzung des PFS durch ein BICR. Nach dem primären Datenschnitt (09.12.2016) erfolgte keine Beurteilung des PFS durch das BICR mehr. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt dient als Sensitivitätsanalyse und erfolgte bis zum zweiten Datenschnitt (25.09.2017). Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. **Ergänzende Analyse: Symptomatischer Progress** Dieser Endpunkt wurde definiert als Zeit bis zum PFS-Ereignis (primäre Analyse) und einhergehender Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mittels EORTC QLQ-C30-Fragebogen. Bei dieser Analyse wurden jene Progressionsereignisse ausgewertet, die mit einer dokumentierten, für Patienten spürbaren Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. Symptomatik einhergingen und somit für den Patienten nachgewiesen spürbar waren. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik beinhalten den globalen Gesundheitsstatus, die Funktionsskalen und die Symptomskalen bzw. Einzelsymptome. Aus der Auswertung wurden das Symptom Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten ausgeschlossen, da diese nicht als typische Begleiterscheinungen der Brustkrebs-Erkrankung eingestuft werden, sondern als eine häufige Nebenwirkung der Chemotherapie bzw. eine patientenrelevante Folge der Erkrankung/Therapie. Die Operationalisierung der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht der des jeweiligen Endpunktes (siehe Tabelle 4-29 und Tabelle 4-35). Der Zeitpunkt des Ereignisses des symptomatischen Progresses war der erste Zeitpunkt, an dem beide Ereignisse eingetreten sind, d. h. das spätere von beiden Ereignissen. Als Zeitfenster für das Eintreten des PFS Ereignisses und der Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde ±7 Wochen gewählt um den Abständen der Erfassung der PRO (alle 6 Wochen ±1 Woche) Rechnung zu tragen. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne Progress und Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität am Leben waren, oder erst nach zwei oder mehr verpassten Visiten einen Progress erfuhren bzw. verstarben, wurden zur letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert, oder zum Tag 1, wenn für den Patienten keine auswertbaren Befunde zu Baseline bzw. Folgevisiten vorlagen (außer, der Patient verstarb innerhalb von zwei Visiten nach Baseline). **Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)** PFS2 war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: zweite Progression (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels jeweiliger Routinemethoden z. B. radiologischer Verfahren, symptomatischen Progresses) oder Tod aus jeglichen Gründen. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne einen zweiten Progress am Leben waren, oder erst nach zwei oder mehr verpassten Visiten einen zweiten Progress erfuhren bzw. verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite, zu der bekannt war, dass kein zweiter Progress vorlag, zensiert. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder -positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.

Studie	Operationalisierung
BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ER: Estrogenrezeptor, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, PgR: Progesteronrezeptor, PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PFS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS2	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

PFS war in der OlympiAD Studie operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache). Patienten, die bei dem definierten Datenschnitt noch lebten und progressionsfrei waren, bzw. der Zeitpunkt des PFS nicht eindeutig nachweisbar war, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten objektiven Tumormessung (RECIST) bzw. Tag 1 für die statistische Analyse zensiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie für die Patienten bzw. die Prüfärzte. Für die primäre Analyse des PFS wurde ein Progress allerdings verblindet durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee nach RECIST-Kriterien beurteilt, sodass weder das offene Studiendesign noch die individuelle Endpunktbewertung einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung des Progresses durch den Prüfarzt. Diese Beurteilung wird als Sensitivitätsanalyse aufgeführt.

Die Analyse des primären Endpunktes PFS wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses.

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

Progressionsfreies Überleben PFS2

PFS2 war in der OlympiAD Studie als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der zweiten Krankheitsprogression operationalisiert und wurde anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch den Prüfarzt z. B. mittels radiologischer Verfahren, symptomatischen Progresses) oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache) erhoben. Patienten, die bei zum definierten Datenschnitt noch lebten und keinen zweiten Progress hatten, bzw. der Zeitpunkt des PFS2 nicht eindeutig nachweisbar war, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorbeurteilung für die statistische Analyse zensiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden, allerdings ist dieser als minimal anzusehen, da die Erfassung/Beurteilung des zweiten Progresses unter der Folgetherapie und nicht der Studientherapie erfolgte.

Die Analyse des PFS2 wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses.

Für den Endpunkt PFS2 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren könnte eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor von Patienten, die Chemotherapie erhielten, genannt werden. Die Unterschiede bezüglich der Folgetherapien wirken sich möglicherweise zuungunsten der Therapie mit Olaparib aus. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS2 daher als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
PFS	205	163 (79,5)	7,03	97	71 (73,2)	4,17	0,58 [0,43;0,80]	0,0009
PFS2	205	130 (63,4)	12,8	97	65 (67,0)	9,4	0,55 [0,39;0,77]	0,0005

Datenquellen: [1, 2].

Datenschnitt PFS: 9.12.2016; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt PFS2: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein).

ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, PgR: Progesteronrezeptor, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, vs.: Versus

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Zeit bis zum Eintreten des PFS war unter der Olaparib-Therapie gegenüber einer Behandlung mit Chemotherapie klinisch relevant und statistisch signifikant verlängert. Für dieses schwer erkrankte Patientenkollektiv konnte das mediane PFS unter Olaparib auf 7,03 Monate erhöht werden. Dies war ein Zugewinn von 2,86 Monaten gegenüber den bisherigen Standardchemotherapien. Das Risiko für einen Progress oder zu versterben wurde unter Olaparib statistisch signifikant um 42% gesenkt (HR [95%-KI]: 0,58 [0,43;0,80]; p=0,0009). Die Ergebnisse der PFS-Beurteilung durch den Prüfarzt waren konsistent mit der Primäranalyse (HR [95%-KI]: 0,50 [0,36;0,68]; p<0,0001). Die Konsistenz zeigte sich auch für alle weiteren Sensitivitätsanalysen, die im klinischen Studienbericht dargestellt sind [2].

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich des PFS (Abbildung 3). Der Effekt der Olaparib-Therapie zeigte sich bereits sehr früh und anhaltend: die Kurven des Olaparib- und des Chemotherapie-Armes separierten sich sehr schnell.

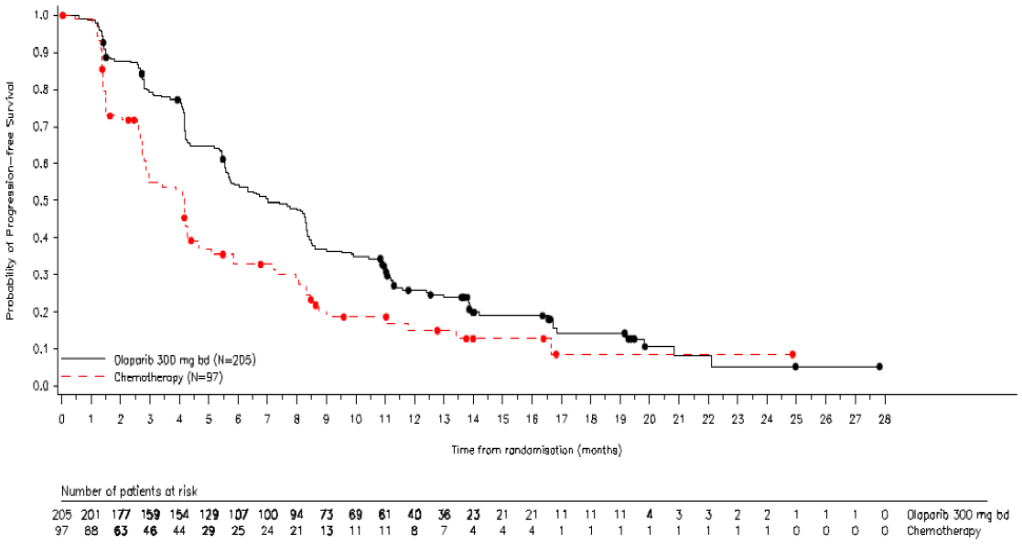


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 9.12.2016)
FAS: Full-Analysis-Set, N: Anzahl Patienten in der Analyse; PFS: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-18: Ergebnisse für symptomatischer Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
Symptomatischer Progress	203	60 (29,6)	NE	93	27 (29,0)	11,8	0,58 [0,35; 0,97]	0,0374

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 9.12.2016; Analyse-Set: FAS, Patienten mit Ausgangsscore ≥10 Punkte beim globalen Gesundheitsstatus und Funktionsskalen bzw. Ausgangsscore ≤90 Punkte bei den Symptomskalen und Einzelsymptomen.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein).

ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PgR: Progesteronrezeptor, vs.: Versus

Die Zeit bis zum symptomatischen Progress konnte unter Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie statistisch signifikant verlängert werden. Der Median wurde für Patienten im Olaparib-Arm nicht erreicht, wohingegen für Patienten im Chemotherapie-Arm der Median nach 11,8 Monaten erreicht wurde. Das Risiko für einen symptomatischen Progress oder Tod

konnte unter Olaparib gegenüber Chemotherapie um 42% statistisch signifikant gesenkt werden (HR [95%-KI]: 0,58 [0,35;0,97]; p=0,0374).

Die Kaplan-Meier-Kurven begannen sich nach vier Monaten zu trennen und der Unterschied erweiterte sich im Verlauf. Diese Ergebnisse waren konsistent mit der Analyse des PFS.

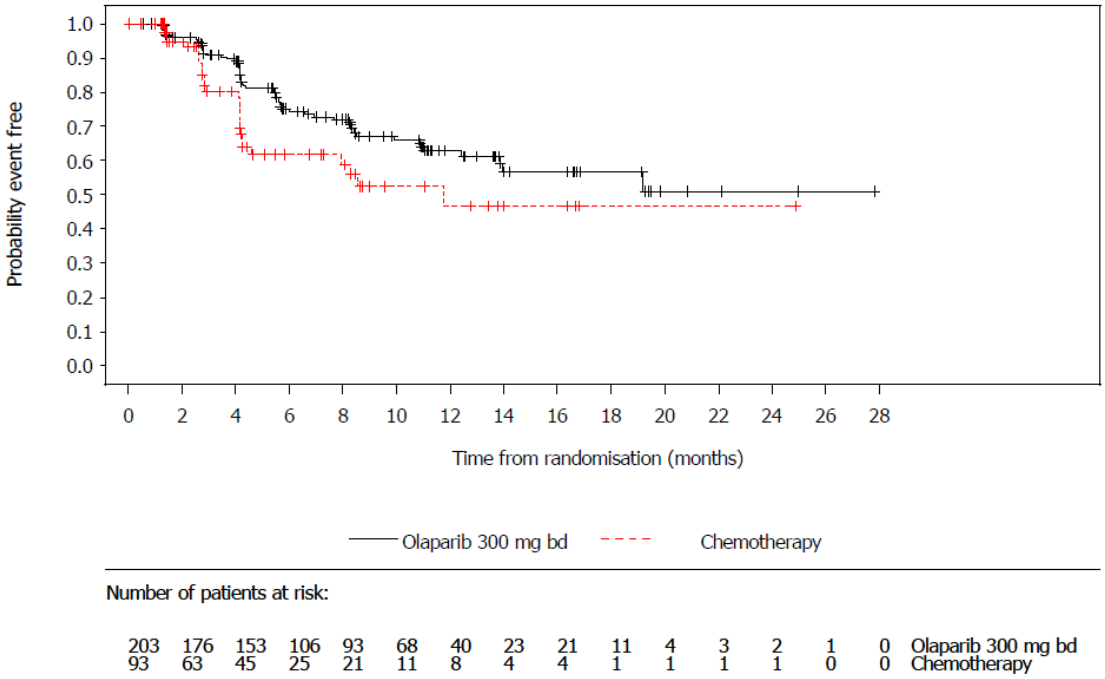


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatischer Progress (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 9.12.2016)
FAS: Full-Analysis-Set

Progressionsfreies Überleben (PFS2)

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch für die Zeit bis zum PFS2 gezeigt werden. Das mediane PFS2 im Olaparib-Arm betrug 12,8 Monate im Vergleich zu 9,4 Monaten im Chemotherapie-Arm. Somit konnte diese für Patienten wertvolle Zeit unter der Behandlung mit Olaparib um mehr als drei Monate verlängert werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,55 [0,39;0,77]; p=0,0005) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen weiteren Progress oder zu versterben von 45%. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist hierbei zu berücksichtigen, dass 6,2% der Patienten im Chemotherapie-Arm einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie erhielten.

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich des Endpunktes PFS2 (Abbildung 5). Die Kurven trennten sich schon nach den ersten drei Monaten und separierten sich anhaltend über die gesamte Beobachtungszeit.

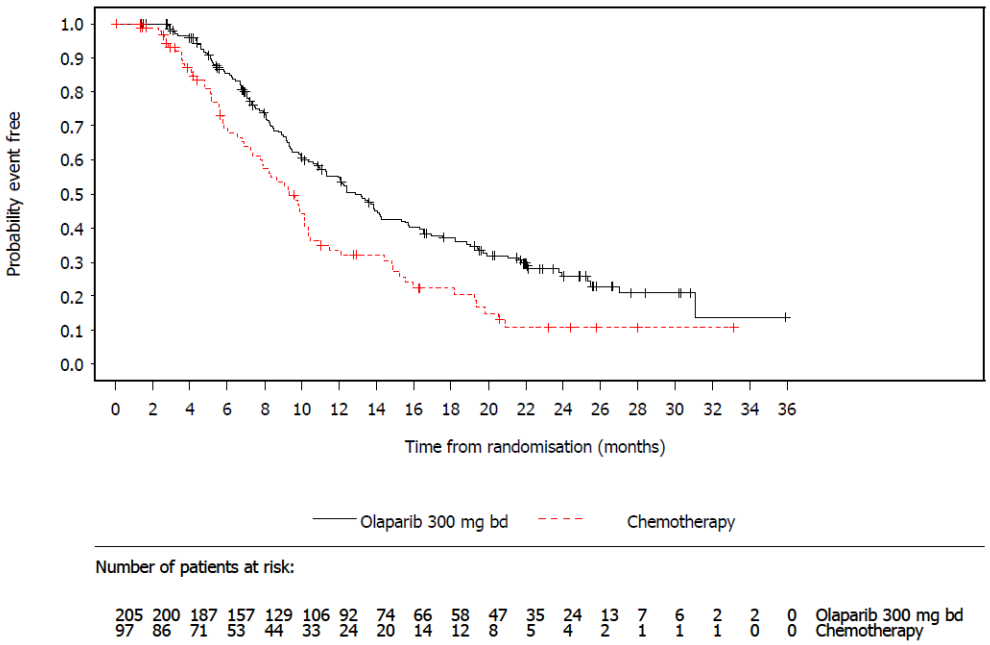


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
FAS: Full-Analysis-Set, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Tumoransprechen

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
OlympiAD	**Objektive Ansprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)** Die **ORR** wurde definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit einer CR oder PR und basiert auf der Teilpopulation aller randomisierten Patienten, die zu Beginn eine messbare Erkrankung hatten (definiert als mindestens eine messbare Läsion ≥10 mm im längsten Durchmesser mittels CT oder MRT; ausgenommen Lymphknoten ≥15 mm). Die Erhebung der ORR erfolgte durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren (RECIST-Kriterien Version 1.1). Die **DCR** wurde definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit CR oder PR oder SD für mindestens elf Wochen vor der ersten Progression. Für beide Analysen wurden das OR, das RR und die ARD unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells ermittelt. **Weitere Analysen: Zeit bis zum Beginn des Ansprechens (TTOR) und Dauer des Ansprechens (DOR)** Die **TTOR** (CR oder PR) war die Zeit zwischen der Randomisierung bis zum ersten Ansprechen (CR oder PR). Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren (RECIST-Kriterien Version 1.1). Für jeden Behandlungsarm wurde die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis dargestellt Die **DOR** wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod (in Abwesenheit einer Krankheitsprogression). Patienten, die nach dem Ansprechen keine Progression aufwiesen oder nach mehr als zwei verpassten Visiten einen Progress aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Die Analyse der DOR basierte auf der Teilpopulation aller Patienten, die ein objektives Ansprechen aufwiesen. Die Erhebung der ORR erfolgte durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren (RECIST-Kriterien Version 1.1). Die Analyse von ORR basierte auf der Teilpopulation aller Patienten, die zu Beginn eine messbare Erkrankung aufwiesen (EFR). Die DCR und die TTOR basierten auf dem FAS und die DOR basierte auf der Teilpopulation aller Patienten des FAS, die ein objektives Ansprechen aufwiesen und wurde ausschließlich in Kombination mit der ORR betrachtet. TTOR und DOR werden ergänzend zur ORR dargestellt, und nicht als eigenständiger Endpunkt.
ARD: Absolute Risikodifferenz, CR: Vollständiges Ansprechen, CT: Computertomografie, DCR: Krankheitskontrollrate, DOR: Dauer des Ansprechens, EFR: Beurteilbar für das Ansprechen Analyse-Set, FAS: Full-Analysis-Set, MRT: Magnetresonanztomografie, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, ORR: Objektive Ansprechrate, PR: Partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RR: Relatives Risiko, SD: Stabile Erkrankung, TTOR: Zeit bis zum Beginn des Ansprechens	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Tumoransprechen	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Objektive Ansprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)

Die objektive Ansprechrate wurde in der OlympiAD Studie definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit einem CR oder PR und basierte auf der Teilpopulation aller Patienten, die zu Beginn eine messbare Erkrankung aufwiesen. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren (RECIST-Kriterien Version 1.1). Die Krankheitskontrollrate wurde definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung für mindestens elf Wochen vor der ersten Progression und basierte auf dem FAS.

Zeit bis zum Beginn des Ansprechens (TTOR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

Die Zeit bis zum Ansprechen (CR oder PR) war die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ansprechen (CR oder PR). Die Dauer des Ansprechens wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod (in Abwesenheit einer Krankheitsprogression). Die Zeit bis zum Beginn des Ansprechens und Dauer des Ansprechens werden ergänzend zur objektiven Ansprechrate dargestellt, und nicht als eigenständiger Endpunkt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aber dadurch beurteilt werden, dass bis zur Auswertung des primären Endpunktes ebenfalls eine Beurteilung durch das BICR erfolgte und die Ergebnisse konsistent waren.

Für die objektive Ansprechrate wurde die Auswertung der Ergebnisse auf der Teilpopulation des FAS durchgeführt, welche alle Patienten mit messbarer Erkrankung (beurteilt durch den Prüfarzt) einschloss. Im Olaparib-Arm wiesen 80,5% der Patienten aus dem FAS zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine messbare Erkrankung auf und im Vergleichsarm waren es 74,2% der Patienten, somit gab es bezüglich der Anzahl an Patienten ohne messbare

Erkrankung keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Krankheitskontrollrate und die Zeit bis zum Ansprechen basierten auf dem FAS. Die Dauer des Ansprechens basierte auf der Teilpopulation aller Patienten des FAS, die ein objektives Ansprechen aufwiesen und wurde ausschließlich in Kombination mit der objektiven Ansprechrate betrachtet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des objektiven Ansprechens sind transparent und konsistent beschrieben.

Für den Endpunkt Tumoransprechen erfolgte somit eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Tumoransprechen (ORR und DCR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt[a] Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**OR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**ARD[a] [95%-KI]; p-Wert**
ORR	165	95 (57,6)	72	16 (22,2)	4,75 [2,52;8,97]; <0,0001	2,59 [1,65;4,07]; <0,0001	0,35 [0,23;0,48]; <0,0001
DCR	205	173 (84,4)	97	48 (49,5)	5,52 [3,19;9,55]; <0,0001	1,71 [1,38;2,10]; <0,0001	0,35 [0,24;0,46]; <0,0001

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017.

Analyse-Set für ORR: Teilpopulation des FAS mit messbarer Erkrankung.

Analyse-Set für DCR: FAS.

a: OR, RR und ARD unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells.

b: Die Analyse der ORR basierte auf dem EFR, Beurteilung durch den Prüfarzt. Die Analyse der DCR basiert auf dem FAS, Beurteilung durch den Prüfarzt.

ARD: Absolute Risikodifferenz, DCR: Krankheitskontrollrate, EFR: Beurteilbar für das Ansprechen Analyse-Set, FAS: Full-Analysis-Set, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, ORR: Objektive Ansprechrate, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus

Objektive Ansprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)

Die objektive Ansprechrate wurde zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts durch den Prüfarzt beurteilt und war wie schon beim primären Datenschnitt (BICR-Erhebung) unter der Olaparib-Therapie gegenüber einer Chemotherapie statistisch signifikant höher (RR [95%-KI]: 2,59 [1,65;4,07]; p<0,0001). Insgesamt erreichten mehr als doppelt so viele Patienten aus dem Olaparib-Arm ein objektives Ansprechen (57,6%) als Patienten im Chemotherapie-Arm (22,2%).

Auch für die Krankheitskontrollrate zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 1,71 [1,38;2,10]; p<0,0001). Im Olaparib-Arm konnte die Krankheitskontrolle bei fast doppelt so vielen Patienten erreicht werden (84,4%) im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (49,5%).

Zeit bis zum Beginn des Ansprechens (TTOR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn des Ansprechens (TTOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	Olaparib		Chemotherapie	
	N	Median (Tage)	N	Median (Tage)
TTOR	101	76,0	17	84,0

Datenquellen: [1].
Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS.
Insgesamt sieben Patienten mit einer nicht-messbaren Erkrankung hatten eine CR gemäß RECIST.
CR: Vollständiges Ansprechen, FAS: Full-Analysis-Set, N: Anzahl Patienten in der Analyse, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, TTOR: Zeit bis zum Beginn des Ansprechens

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	Olaparib			Chemotherapie		
	N	n(%)	Median (Tage)	N	n (%)	Median (Tage)
DOR	101	89 (88,1)	211,0	17	14 (82,4)	139,0

Datenquellen: [1].
Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS.
DOR: Dauer des Ansprechens, FAS: Full-Analysis-Set, N: Anzahl Patienten in der Analyse (Patienten mit objektivem Ansprechen), n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Progression)

Gemäß einer weiteren Analyse im Studienbericht, hatten im FAS unter der Olaparib-Therapie 49,3% der Patienten (CR: 13 Patienten (6,3%); PR: 88 Patienten (42,9%)) und unter Chemotherapie 17,5% der Patienten (CR: 2 Patienten (2,1%); PR: 15 Patienten (15,5%)) ein objektives Ansprechen. In dieser Analyse wurden insgesamt sieben Patienten mit einer nicht-messbaren Erkrankung bei Einschluss, welche eine CR gemäß RECIST hatten, berücksichtigt. Patienten aus dem Olaparib-Arm erreichten ein objektives Ansprechen (TTOR) im Median nach 76 Tagen und Patienten aus dem Chemotherapie-Arm nach 84 Tagen. Die mediane Dauer

des Ansprechens betrug unter der Olaparib-Therapie 211 Tage und unter Chemotherapie 139 Tage. Von den 101 Patienten im Olaparib-Arm, die ein objektives Ansprechen zeigten, trat bei 89 Patienten (88,1%) Krankheitsprogression auf. Im Chemotherapie-Arm trat bei 14 Patienten (82,4%) ein Ereignis auf.

In Abbildung 6 ist die Kaplan-Meier-Kurve für TTOR dargestellt.

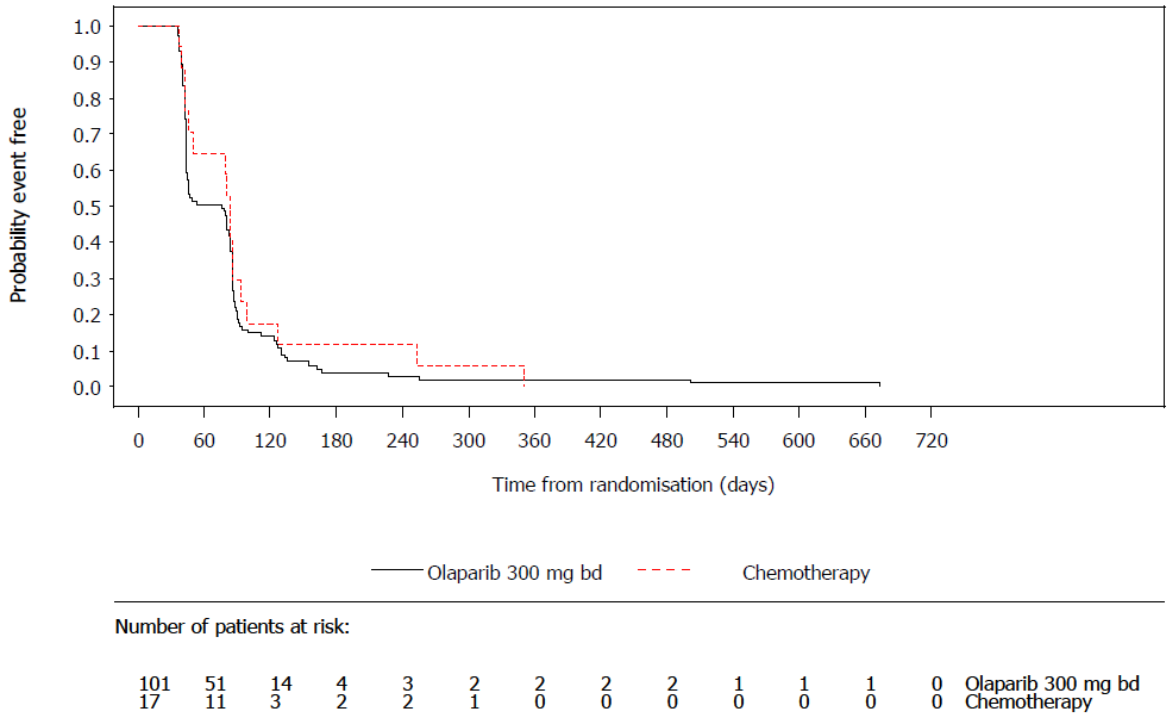


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für TTOR (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
FAS: Full-Analysis-Set, TTOR: Zeit bis zum Beginn des Ansprechens

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
OlympiAD	**Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)** Die TFST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie, nach Ende der Studienbehandlung bzw. bis zum Tod. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten und noch keine Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten Visite zensiert. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. **Ergänzende Analyse: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (TFSC)** Die TFSC war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie (nach Ende der Studienbehandlung) bzw. bis zum Tod. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten und noch keine nachfolgende Chemotherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten Visite, zu der die Folgetherapie erfasst wurde, zensiert. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. **Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)** Die TSST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und noch keine zweite Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten Visite zensiert. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. **Ergänzende Analyse: Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie (TSSC)** Die TSSC war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten nachfolgenden Chemotherapie bzw. bis zum Tod. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und noch keine zweite nachfolgende Chemotherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten Visite, zu der die Folgetherapie erfasst wurde, zensiert. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und

Studie	Operationalisierung
	Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.
ER: Estrogenrezeptor, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PgR: Progesteronrezeptor, TFSC: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSSC: Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TFST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
TSST	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Die TFST erfasste die Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress mit der Notwendigkeit für eine Folgetherapie. Die TFST dokumentiert den Beginn der Folgetherapie, die infolge eines Rezidivs notwendig wurde.

Die TFST war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und noch keine Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten Visite, zu der noch keine Folgetherapie erfasst wurde, zensiert.

TFST ist ein Endpunkt, der nach der Beendigung der Studientherapie erfolgt und nicht durch das Protokoll geregelt wird, sondern rein von der therapeutischen Notwendigkeit abhängt. Aus

diesem Grund wird bei OlympiAD Studie nicht davon ausgegangen, dass die fehlende Verblindung einen Einfluss auf die Ergebnisse des Endpunktes hat.

Die Analyse wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses.

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

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

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Die TSST war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und noch keine Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten Visite zensiert.

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial wird genauso wie für das TFST als niedrig eingeschätzt.

Die Analyse wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses.

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

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

Die TSST war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts

noch lebten und noch keine zweite Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten Visite, zu der die Folgetherapie erfasst wurde, zensiert.

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial wird genauso wie für das TFST als niedrig eingeschätzt.

Die Analyse wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses.

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

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

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 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
TFST	205	171 (83,4)	9,4	97	89 (91,8)	4,2	0,32 [0,23;0,44]	<0,0001
Ergänzende Analyse: TFSC	205	163 (79,5)	10,2	97	87 (89,7)	4,4	0,36 [0,26;0,50]	<0,0001

OlympiAD Endpunkt	Olaparib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR[a] [95%-KI]	p-Wert

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein).

ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, PgR: Progesteronrezeptor, TFSC: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, vs.: Versus

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Olaparib 9,4 Monate im Vergleich zu 4,2 Monaten unter Chemotherapie. Dies entsprach einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod um mehr als 5 Monate im Vergleich zu Chemotherapie. Das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib statistisch signifikant um 68% reduziert (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23;0,44]; p<0,0001). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 83,4% der Patienten eine erste Folgetherapie oder verstarben, im Chemotherapie-Arm waren es 91,8% der Patienten. Die am häufigsten verordnete Folgetherapie war eine Platin-haltige Chemotherapie sowie Anthrazyklin und Paclitaxel (Tabelle 4-28).

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich der TFST (Abbildung 7). Die Kurven des Olaparib- und Chemotherapie-Arms separierten sich sehr schnell und der Vorteil im Olaparib-Arm blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

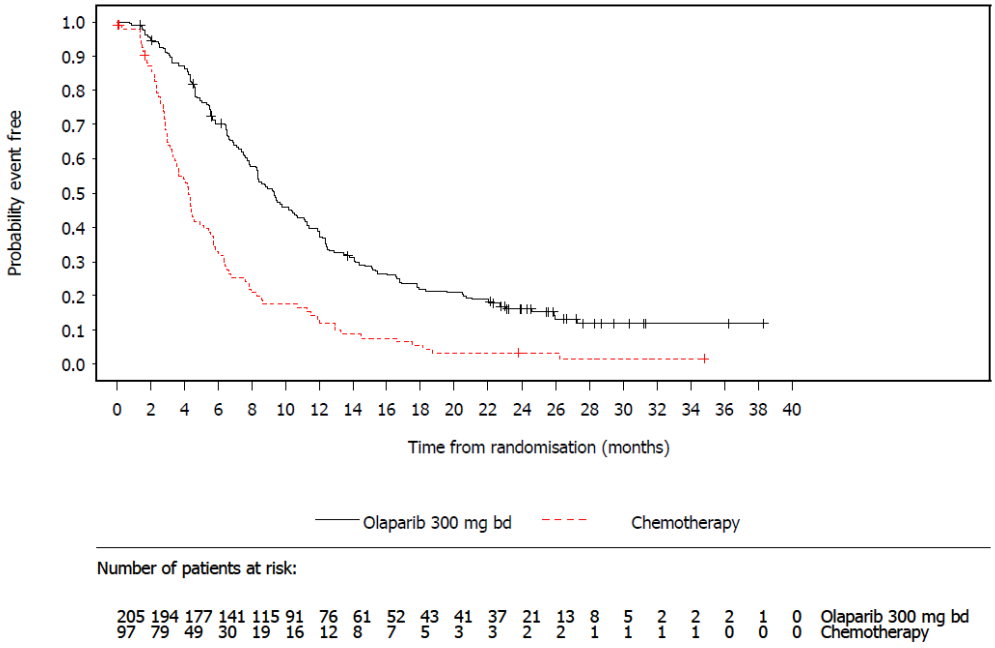


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für TFST (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
FAS: Full-Analysis-Set, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Da es sich bei den Folgetherapien in der Regel um Chemotherapien handelt, die wie auch im Vergleichsarm gezeigt, häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert sind, wurde im vorliegenden Dossier zusätzlich TFSC analysiert.

Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie betrug unter Olaparib 10,2 Monate im Vergleich zu 4,4 Monaten unter Chemotherapie. Dies entsprach einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie um fast sechs Monate im Vergleich zum Chemotherapie-Arm. Das Risiko eine erste nachfolgende Chemotherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib statistisch signifikant um 64% reduziert (HR [95%-KI]: 0,36 [0,26;0,50]; p<0,0001). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 79,5% der Patienten eine erste nachfolgende Chemotherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 89,7% der Patienten. Die am häufigsten verordneten ersten nachfolgenden Chemotherapien waren Platin-haltige Chemotherapie sowie Capecitabin, Gemcitabin und Paclitaxel (Tabelle 4-28).

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich der TFSC (Abbildung 8). Die Kurven des Olaparib- und Chemotherapie-Arms separierten sich sehr schnell und der Vorteil im Olaparib-Arm blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

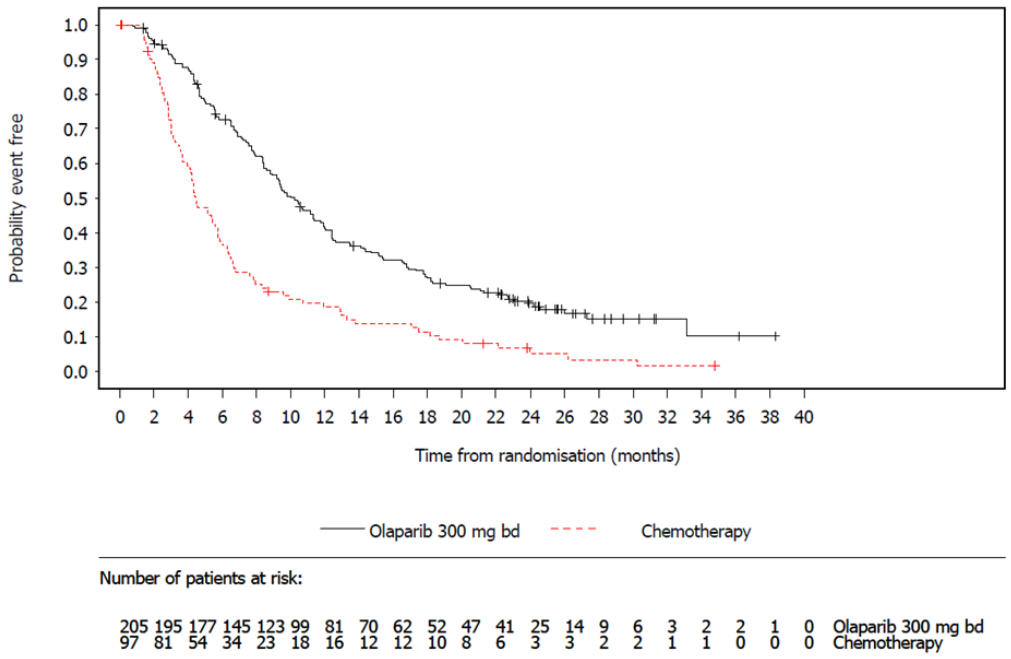


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für TFSC (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

FAS: Full-Analysis-Set, TFSC: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
TSST	205	155 (75,6)	14,5	97	81 (83,5)	10,5	0,51 [0,38;0,70]	<0,0001
Ergänzende Analyse: TSSC	205	147 (71,7)	15,0	97	73 (75,3)	10,7	0,63 [0,47;0,86]	0,0037

Datenquellen: [1]

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein).

ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, PgR: Progesteronrezeptor, TSSC: Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, vs.: Versus

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie blieb auch für TSST erhalten. Die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie betrug unter Olaparib 14,5 Monate im Vergleich zu 10,5 Monaten unter Chemotherapie. Dies entsprach einer Verlängerung der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod um vier Monate im Vergleich zu Chemotherapie. Das Risiko eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib statistisch signifikant um 49% reduziert (HR [95%-KI]: 0,51 [0,38;0,70]; p<0,0001). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 75,6% der Patienten eine zweite Folgetherapie oder verstarben, im Chemotherapie-Arm waren es 83,5% der Patienten. Die am häufigsten verordnete Folgetherapie war eine Chemotherapie (Tabelle 4-28).

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich der TSST (Abbildung 9). Die Kurven des Olaparib- und Chemotherapie-Arms separierten sich sehr schnell und der Vorteil im Olaparib-Arm blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

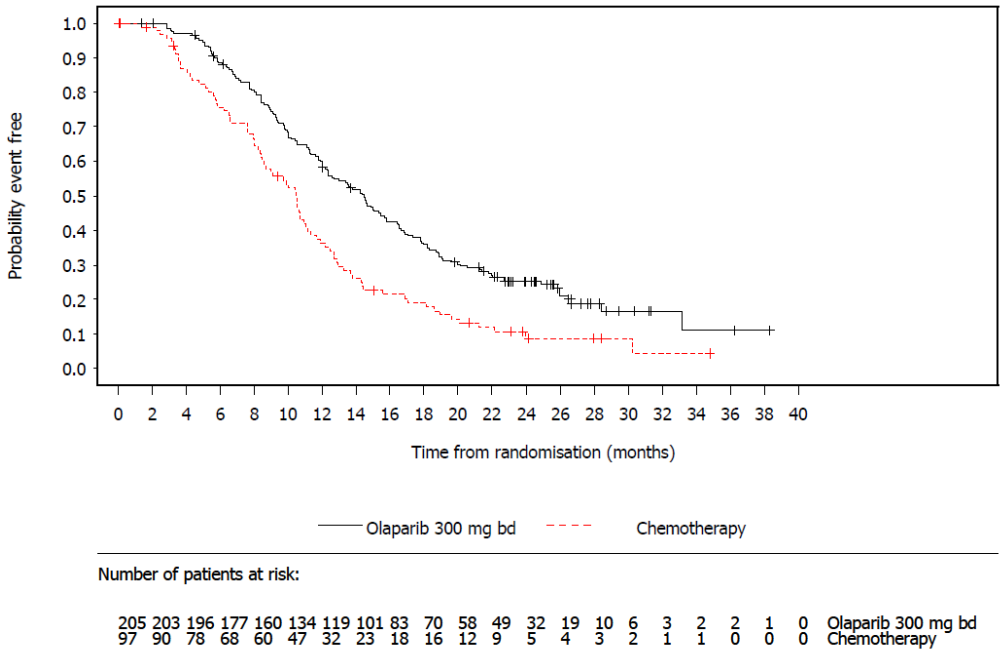


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für TSST (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
FAS: Full-Analysis-Set, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Analog zu TFSC wurde auch die TSSC analysiert. Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie blieb auch für TSSC erhalten. Die mediane Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie betrug unter Olaparib 15,0 Monate im Vergleich zu 10,7 Monaten unter Chemotherapie. Dies entsprach einer Verlängerung der Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie um mehr als vier Monate im Vergleich zu Chemotherapie. Das Risiko eine zweite nachfolgende Chemotherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib statistisch signifikant um 37% reduziert (HR [95%-KI]: 0,63 [0,47;0,86]; p=0,0037).

Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 71,7% der Patienten eine zweite nachfolgende Chemotherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 75,3% der Patienten. Die am häufigsten verordneten zweiten nachfolgenden Chemotherapien waren ebenfalls Platin-haltige Chemotherapie sowie Capecitabin, Gemcitabin und Eribulin (Tabelle 4-28).

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich der TSSC (Abbildung 10). Die Kurven des Olaparib- und Chemotherapie-Arms separierten sich sehr schnell und der Vorteil im Olaparib-Arm blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

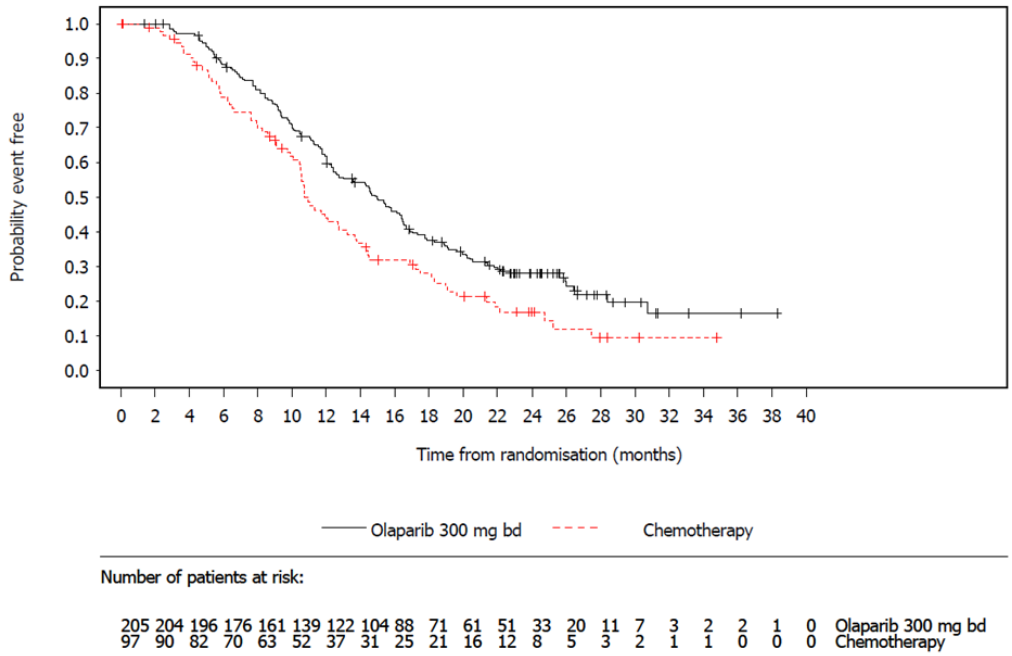


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für TSSC (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
FAS: Full-Analysis-Set, TSSC: Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie

Tabelle 4-28: Auflistung der Wirkstoffe der ersten und zweiten Folgetherapie aus RCT

Folgende Therapien	**Olaparib (N=205) n (%)**	**Chemotherapie (N=97) n (%)**
Erste Folgetherapie		
Anzahl der Patienten mit einer ersten Folgetherapie	147 (71,7)	79 (81,4)
Anastrozol	5 (2,4)	2 (2,1)
Antineoplastische Arzneimittel	4 (2,0)	1 (1,0)
Azd0156	1 (0,5)	0
Bevacizumab	3 (1,5)	1 (1,0)
Bleomycin	1 (0,5)	0
Capecitabin	26 (12,7)	10 (10,3)
Carboplatin	29 (14,1)	17 (17,5)
Cisplatin	13 (6,3)	13 (13,4)
Cyclophosphamid	3 (1,5)	2 (2,1)
Cytarabin	1 (0,5)	0
Docetaxel	9 (4,4)	2 (2,1)
Doxorubicin	2 (1,0)	2 (2,1)
Doxorubicin-Hydrochlorid	1 (0,5)	1 (1,0)
Epirubicin	2 (1,0)	1 (1,0)
Eribulin	14 (6,8)	5 (5,2)
Eribulinmesilat	1 (0,5)	0
Everolimus	6 (2,9)	1 (1,0)
Exemestan	5 (2,4)	2 (2,1)
Fluorouracil	1 (0,5)	0
Fulvestrant	2 (1,0)	5 (5,2)
Gemcitabin	20 (9,8)	14 (14,4)
Gemcitabin-Hydrochlorid	2 (1,0)	1 (1,0)
Gimeracil+Oteracil (als Kalium)+Tegafur	1 (0,5)	1 (1,0)
Goserelin	3 (1,5)	1 (1,0)
Medikament in der klinischen Prüfung	3 (1,5)	4 (4,1)
Irinotecan	1 (0,5)	0
Ixabepilon	1 (0,5)	0
Letrozol	5 (2,4)	1 (1,0)
Leuprorelin	1 (0,5)	0
Leuprorelinacetat	1 (0,5)	0
Lobaplatin	3 (1,5)	0

Folgende Therapien	**Olaparib (N=205)** **n (%)**	**Chemotherapie (N=97)** **n (%)**
Medroxyprogesteronacetat	1 (0,5)	0
Methotrexat	0	1 (1,0)
Mitomycin	1 (0,5)	0
Nab-Paclitaxel	1 (0,5)	2 (2,1)
Nedaplatin	1 (0,5)	0
Olaparib	1 (0,5)	2 (2,1)
Oxaliplatin	1 (0,5)	0
Paclitaxel	19 (9,3)	9 (9,3)
Palbociclib	5 (2,4)	2 (2,1)
Pembrolizumab	2 (1,0)	1 (1,0)
Pertuzumab	1 (0,5)	0
Ruxolitinib	1 (0,5)	0
Tamoxifen	1 (0,5)	1 (1,0)
Temozolomid	0	1 (1,0)
Toremifen	2 (1,0)	2 (2,1)
Traditionelle chinesische Medizin	1 (0,5)	0
Trastuzumab	1 (0,5)	0
Vinorelbin	10 (4,9)	6 (6,2)
Vinorelbin-Ditartrat	1 (0,5)	6 (6,2)
Erste nachfolgende Chemotherapie		
Anzahl der Patienten mit einer ersten nachfolgenden Chemotherapie	130 (63,4)	75 (77,3)
Bleomycin	1 (0,5)	0
Capecitabin	29 (14,1)	10 (10,3)
Carboplatin	29 (14,1)	19 (19,6)
Cisplatin	18 (8,8)	14 (14,4)
Cyclophosphamid	3 (1,5)	2 (2,1)
Cytarabin	1 (0,5)	0
Docetaxel	10 (4,9)	5 (5,2)
Doxorubicin	2 (1,0)	2 (2,1)
Doxorubicin-Hydrochlorid	2 (1,0)	1 (1,0)
Epirubicin	2 (1,0)	1 (1,0)
Eribulin	14 (6,8)	5 (5,2)
Eribulinmesilat	1 (0,5)	0
Fluorouracil	1 (0,5)	0

Folgende Therapien	**Olaparib (N=205) n (%)**	**Chemotherapie (N=97) n (%)**
Gemcitabin	25 (12,2)	15 (15,5)
Gemcitabin-Hydrochlorid	2 (1,0)	1 (1,0)
Gimeracil+Oteracil (als Kalium)+Tegafur	1 (0,5)	1 (1,0)
Irinotecan	1 (0,5)	0
Ixabepilon	1 (0,5)	0
Lobaplatin	4 (2,0)	0
Methotrexat	0	1 (1,0)
Mitomycin	1 (0,5)	0
Nab-Paclitaxel	2 (1,0)	3 (3,1)
Nedaplatin	1 (0,5)	0
Oxaliplatin	1 (0,5)	0
Paclitaxel	21 (10,2)	11 (11,3)
Temozolomid	0	1 (1,0)
Vinorelbin	11 (5,4)	6 (6,2)
Vinorelbin-Ditartrat	1 (0,5)	6 (6,2)
Zweite Folgetherapie		
Anzahl der Patienten mit einer zweiten Folgetherapie	79 (38,5)	50 (51,5)
Anastrozol	0	1 (1,0)
Antineoplastische Arzneimittel	2 (1,0)	3 (3,1)
Apatinibmesilat	1 (0,5)	0
Azd1775	0	1 (1,0)
Bevacizumab	2 (1,0)	3 (3,1)
Capecitabin	14 (6,8)	6 (6,2)
Carboplatin	14 (6,8)	8 (8,2)
Cisplatin	13 (6,3)	5 (5,2)
Cyclophosphamid	2 (1,0)	3 (3,1)
Cytarabin	1 (0,5)	0
Docetaxel	3 (1,5)	3 (3,1)
Doxorubicin	0	1 (1,0)
Doxorubicin-Hydrochlorid	1 (0,5)	0
Eribulin	10 (4,9)	2 (2,1)
Everolimus	1 (0,5)	2 (2,1)
Exemestan	0	4 (4,1)
Fluorouracil	1 (0,5)	1 (1,0)

Folgende Therapien	**Olaparib (N=205)** **n (%)**	**Chemotherapie (N=97)** **n (%)**
Fulvestrant	2 (1,0)	3 (3,1)
Gemcitabin	12 (5,9)	5 (5,2)
Gemcitabin-Hydrochlorid	2 (1,0)	1 (1,0)
Gimeracil+Oteracil (als Kalium)+Tegafur	1 (0,5)	0
Medikament in der klinischen Prüfung	0	2 (2,1)
Ixabepilon	1 (0,5)	0
Letrozol	2 (1,0)	3 (3,1)
Leuprorelin	0	2 (2,1)
Lobaplatin	1 (0,5)	0
Methotrexat	3 (1,5)	1 (1,0)
Nab-Paclitaxel	2 (1,0)	1 (1,0)
Nivolumab	0	1 (1,0)
Paclitaxel	6 (2,9)	6 (6,2)
Palbociclib	0	2 (2,1)
Pembrolizumab	2 (1,0)	0
Pertuzumab	1 (0,5)	0
Prednisolon	1 (0,5)	0
Tamoxifen	2 (1,0)	1 (1,0)
Temozolomid	0	1 (1,0)
Trastuzumab	1 (0,5)	0
Unknown	1 (0,5)	1 (1,0)
Vinorelbin	8 (3,9)	7 (7,2)
Vinorelbin-Ditartrat	2 (1,0)	0
Zweite nachfolgende Chemotherapie		
Anzahl der Patienten mit einer zweiten nachfolgenden Chemotherapie	67 (32,7)	35 (36,1)
Capecitabin	12 (5,9)	6 (6,2)
Carboplatin	14 (6,8)	6 (6,2)
Cisplatin	8 (3,9)	6 (6,2)
Cyclophosphamid	3 (1,5)	4 (4,1)
Cytarabin	1 (0,5)	0
Docetaxel	3 (1,5)	1 (1,0)
Doxorubicin	0	1 (1,0)
Doxorubicin-Hydrochlorid	0	1 (1,0)
Eribulin	15 (7,3)	4 (4,1)

Folgende Therapien	**Olaparib (N=205) n (%)**	**Chemotherapie (N=97) n (%)**
Fluorouracil	1 (0,5)	1 (1,0)
Gemcitabin	9 (4,4)	8 (8,2)
Gemcitabin-Hydrochlorid	2 (1,0)	1 (1,0)
Gimeracil+Oteracil (als Kalium)+Tegafur	2 (1,0)	0
Ixabepilon	1 (0,5)	0
Methotrexat	4 (2,0)	1 (1,0)
Nab-Paclitaxel	1 (0,5)	0
Nedaplatin	0	1 (1,0)
Paclitaxel	5 (2,4)	5 (5,2)
Temozolomid	0	1 (1,0)
Vinorelbin	8 (3,9)	7 (7,2)
Vinorelbin-Ditartrat	2 (1,0)	0

Datenquellen: [1].
Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS.
FAS: Full-Analysis-Set, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis,

Häufig verwendete Arzneimittel der Folgetherapien waren im Rahmen der OlympiAD Studie Capecitabin, Gemcitabin, Paclitaxel, Eribulin, Carboplatin sowie Vinorelbin; einige wenige Patienten erhielten eine endokrine Therapie. Die als Folgetherapien eingesetzten Chemotherapien werden beim Mammakarzinom auch in Deutschland häufig verabreicht gelegentlich gefolgt von einer endokrinen Erhaltungstherapie [22].

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-29: Operationalisierung von patientenberichteter Morbidität

Studie	Operationalisierung
OlympiAD	**EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome** Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, sowie fünf Einzelsymptomen, einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können. Zusätzlich wird der globalen Gesundheitsstaus abgefragt. Die Auswertung der Fragen erfolgte gemäß EORTC Scoring Manual [28]. Die Skalen wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen Version 3.0 wurde zu Baseline alle sechs Wochen bis zur Krankheitsprogression (inklusive dem 30 Tage Follow-up) erhoben. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet: Symptomskalen: • Fatigue • Schmerzen • Übelkeit und Erbrechen Einzelsymptome: • Dyspnoe • Appetitverlust • Schlaflosigkeit • Verstopfung • Diarrhö und • Finanzielle Schwierigkeiten Für die oben genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt: • **Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung[a]:** Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten bestätigten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (Zunahme um ≥10 Punkte im Vergleich zum Baseline oder Schwere der brustkrebsbezogenen Symptomatik erlaubte es nicht den Bogen auszufüllen), die bei der nächsten Visite bestätigt wurde (ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden ≥21 Tage) oder Tod. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverschlechterung aufwiesen und nicht gestorben sind bzw. eine Verschlechterung bzw. Tod nach ≥2 verpassten Visiten dokumentiert wurde, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30 Messung zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, deren Ausgangsscore ≤90 Punkte war. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-

Studie	Operationalisierung
	negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. • **Ergänzende Analyse: Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels**: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels (Analgetika insbesondere Opidoide z. B. Morphin, Oxycodon, Tramadol und Anästhetika z. B Lidocain, Fentanyl). Patienten, die kein starkes Schmerzmittel erhalten hatten, wurden am Ende des safety Follow-ups zensiert. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. • **Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung[a]:** Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten bestätigten Verbesserung der Symptomatik (Abnahme ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert bestätigt zur nächsten Visite nach ≥21 Tage und ohne eine zwischenzeitlichen Verschlechterung). Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, deren Ausgangsscore ≥10 Punkte war. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. • **Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Einzelsymptome** von Baseline bis zu Visite 10 mittels eines MMRM-Modells. Die Datenanalyse bis zu Visite 10 (Woche 18), mit einer Rücklaufquote von über ≥70%, ermöglicht eine zuverlässige und aussagekräftige Analyse. Die Analyse basierte auf den Patienten des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine Post-Baseline-Messung vorlagen. Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur hatte die festen Effekte Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie die Effekte Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Visite. Außerdem erfolgte eine Darstellung des zeitlichen Verlaufs.

a: Um vorangegangener Kritik des IQWiG in anderen Verfahren Rechnung zu tragen, jedoch entgegen der Präspezifizierung in der vorliegenden OlympiAD Studie, werden für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung Analysen basierend auf dem FAS (ohne weitere Einschränkung) sowie ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis vorgelegt. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung/Verbesserung aufwiesen bzw. gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung bzw. zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, deren Baseline-Wert ≤90 Punkte (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung) bzw. ≥10 Punkte (Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung) war oder fehlte, wurden zu Tag 1 zensiert. Die Ergebnisse wurden in Anhang 4-G abgelegt.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, HR: Hazard Ratio, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, KI: Konfidenzintervall, PgR: Progesteronrezeptor, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ITT: Intention to Treat, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die patientenberichtete Morbidität wurde in der OlympiAD Studie anhand der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde von den Patienten zu Beginn der Studie sowie alle sechs Wochen ausgefüllt, bis eine Progression auftrat. Der Fragebogen war immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patienten in der persönlichen Einschätzung ihrer Lebensqualität nicht von den unmittelbaren medizinischen Untersuchungen bzw. Ergebnissen beeinflusst werden konnten. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens war hoch und betrug zu Baseline 99% im Olaparib-Arm und 96% im Chemotherapie-Arm und reduzierten sich während der Behandlungszeit. Bis zu Visite 10 (Woche 18) betrug die Rücklaufquote über ≥70% (83,8% im Olaparib-Arm und 70,0% im Chemotherapie-Arm).

Die Analysen der Morbidität gemäß der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 wurden auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung und der Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 wurde auf Basis der ITT-Population das HR mit dazugehörigem 95%-KI mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Zusätzlich wurde die Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels untersucht. Die mittlere Veränderung der Symptomskalen und Einzelsymptome wurde mittels eines MMRM-Modells berechnet.

Die Analyse der mittleren Veränderung wurde für alle Fragebögen basierend auf dem FAS von Baseline bis zu Visite 10 durchgeführt. Die Datenanalyse bis zu Visite 10 (Woche 18), mit einer Rücklaufquote von über ≥70%, ermöglicht eine zuverlässige und aussagekräftige Analyse. Für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung und für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung wurden Responderanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten durchgeführt. Für die Analyse der Zeit bis zur Verbesserung wurden alle Patienten des FAS eingeschlossen, deren Ausgangsscore ≥10 Punkte war. Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung wurde ebenfalls basierend auf einer Teilpopulation des FAS durchgeführt. Es gingen alle Patienten in die Analyse ein, deren Ausgangsscore ≤90 Punkte war.

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

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

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen								
Fatigue	198	80 (40,4)	12,4	91	30 (33,0)	4,8	0,85 [0,54;1,31]	0,4570
Schmerzen	201	61 (30,3)	NE	87	20 (23,0)	NE	0,69 [0,39;1,22]	0,2000
Übelkeit und Erbrechen	201	71 (35,3)	17,2	91	19 (20,9)	22,3	1,20 [0,74;1,96]	0,4516
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome								
Dyspnoe	199	49 (24,6)	30,4	90	20 (22,2)	19,4	0,57 [0,31;1,03]	0,0631
Appetitverlust	195	48 (24,6)	NE	90	17 (18,9)	19,4	0,69 [0,38;1,28]	0,2420
Schlaflosigkeit	194	55 (28,4)	30,4	87	21 (24,1)	NE	0,71 [0,41;1,22]	0,2137
Verstopfung	197	44 (22,3)	NE	91	22 (24,2)	11,9	0,40 [0,22;0,75]	0,0039
Diarrhö	202	46 (22,8)	NE	93	15 (16,1)	NE	0,81 [0,44;1,52]	0,5182
Finanzielle Schwierigkeiten	178	37 (20,8)	NE	88	18 (20,5)	NE	0,45 [0,23;0,88]	0,0202

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤90 Punkte.

Patienten, die keine Verschlechterung ≥10 Punkte aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein).

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PgR: Progesteronrezeptor, PRO: Patientenberichteter Endpunkt, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, vs.: Versus

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte für das Einzelsymptom Verstopfung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,40 [0,22;0,75]; p=0,0039). Das entsprach einer Risikoreduktion von 60% unter Olaparib im Vergleich zu Chemotherapie. Um der Frage nachzugehen ob dieses Symptom eine Folge der verstärkten Nutzung von starken Schmerzmitteln bzw. Opioiden im Chemotherapie-Arm und damit zusammenhängender zunehmenden Schmerzen (mittlere Veränderung zum Ausgangswert, Tabelle 4-34) sein könnte, wurde eine ergänzende Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels[b]	205	60 (29,3)	NE	97	30 (30,9)	NE	0,55 [0,33;0,90]	0,0174

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein)

b: Die Schmerzmittel, die den Endpunkt definierten: Pentazocin, Codein+Paracetamol, Dihydrocodein+Paracetamol, Hydrocodon+Paracetamol, Hydromorphon Hydrochlorid, Hydromorphon, Morphinsulfat, Morphin, Naloxon+Oxycodon, Oxycodonhydrochlorid, Oxycodon, Oxycodon+Paracetamol, Opioide, Buprenorphin, Paracetamol+Tramadol, Tapentadol, Tramadol Hydrochlorid, Tramadol, Fentanyl, Aminophenazon+Barbital+Phenazon, Metamizol-Natrium, Metamizol, Lidocainhydrochlorid, Lidocain, Ropivacain, Alfentanil, Fentanyl

FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, vs.: Versus

Das HR für Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels zeigte einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,55 [0,33;0,90]; p=0,0174).

In Abbildung 11 ist die Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels dargestellt.

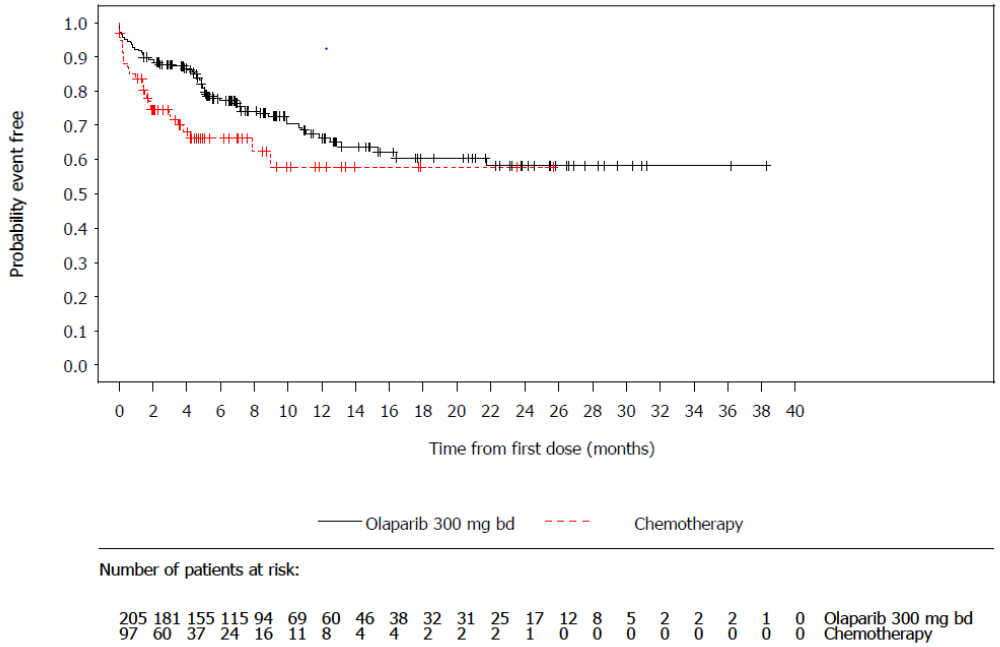


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
FAS: Full-Analysis-Set

Ein weiterer statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Skala finanzielle Schwierigkeiten (HR [95%-KI]: 0,45 [0,23;0,88]; p=0,0202). Damit wurde unter Therapie mit Olaparib das Risiko für die Verschlechterung finanzieller Schwierigkeiten um 55% reduziert im Vergleich zur Standardchemotherapie.

Bis auf Übelkeit und Erbrechen zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung für alle weiteren Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit und Diarrhö) tendenziell Vorteile für Olaparib, auch wenn diese keine statistische Signifikanz erreicht haben.

In Abbildung 12 bis Abbildung 20 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

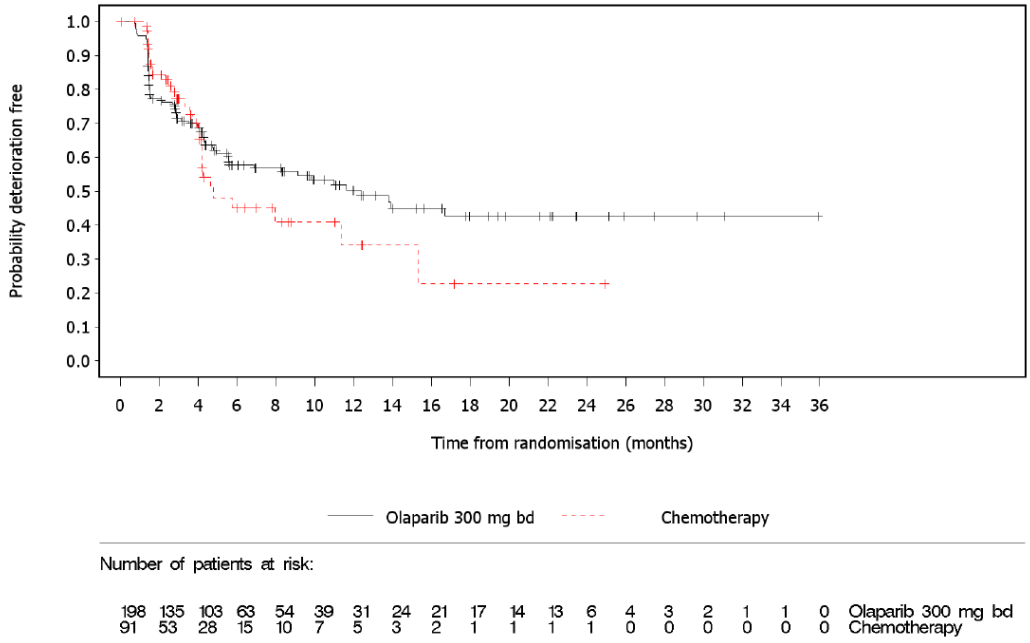


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

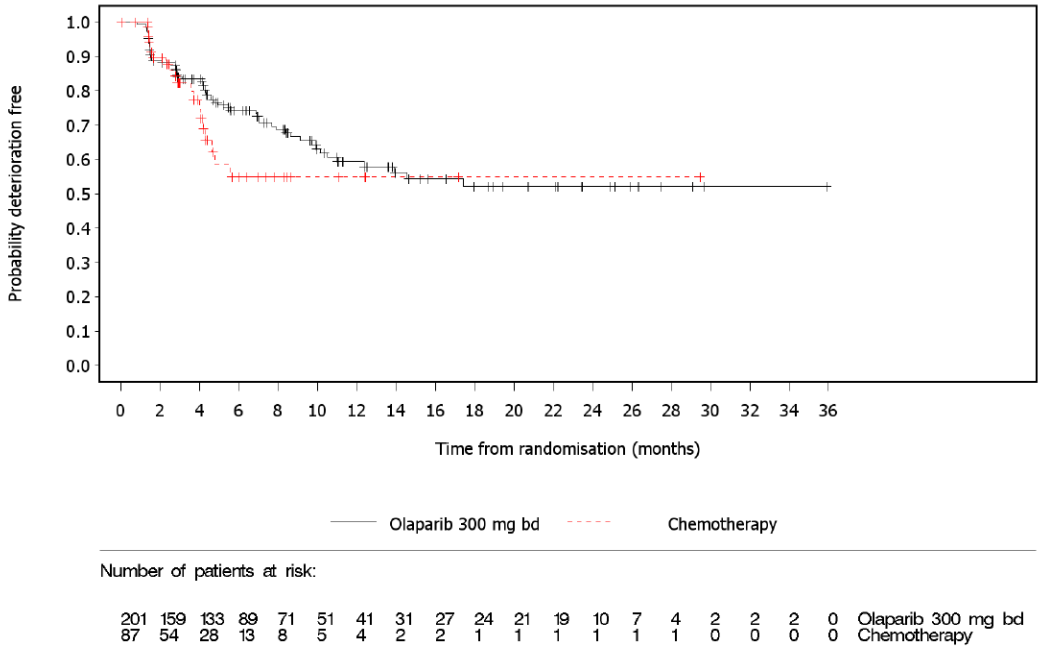


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

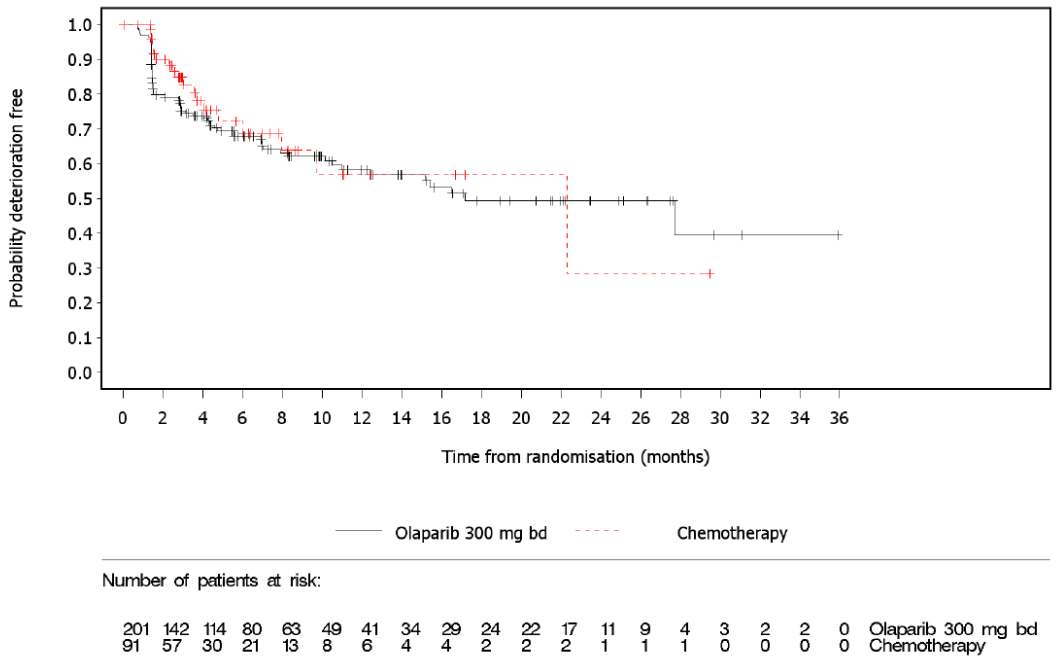


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

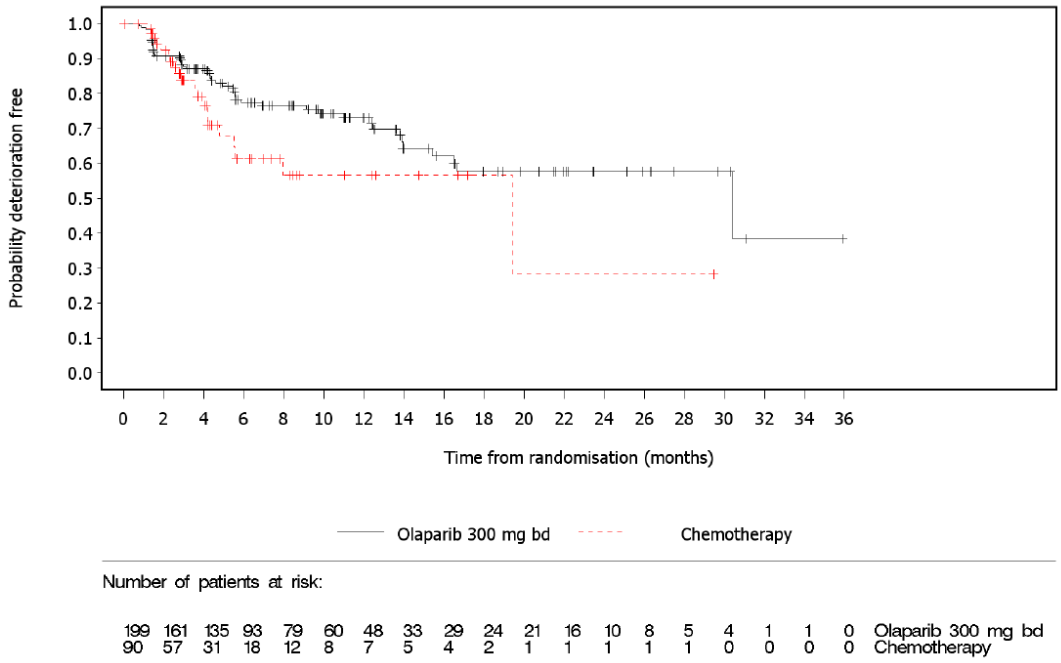


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Einzelsymptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

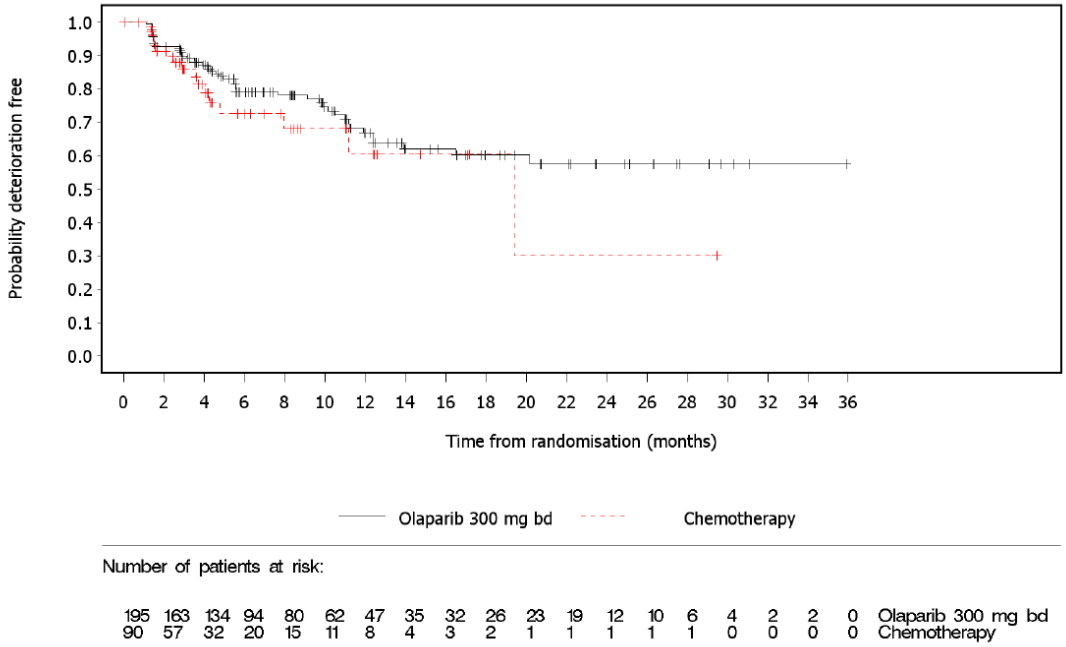


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Einzelsymptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

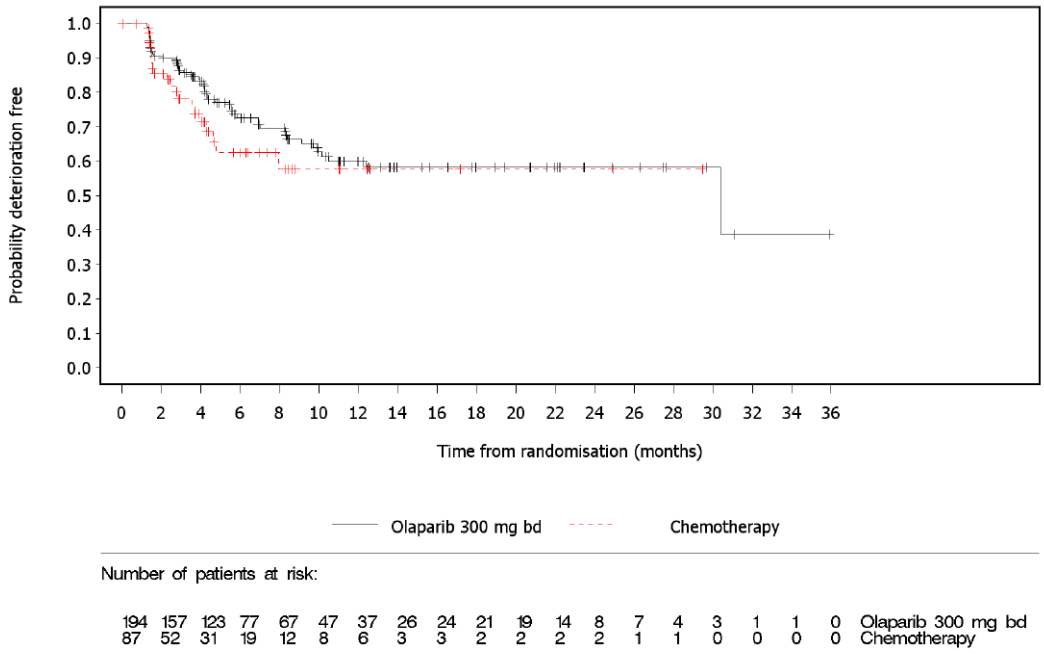


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Einzelsymptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

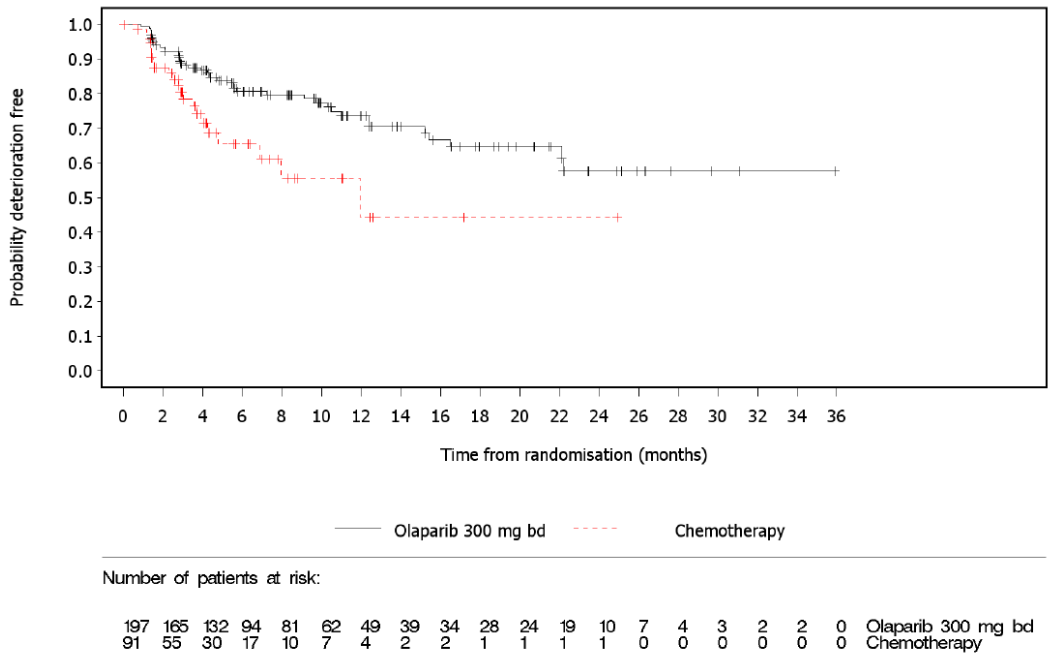


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Einzelsymptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

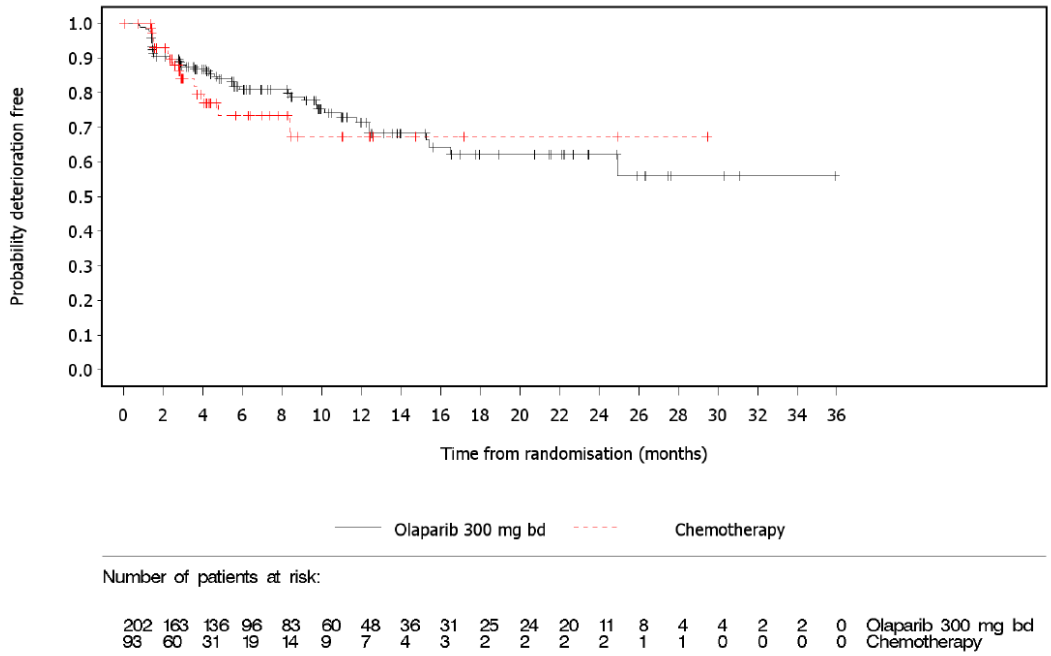


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Einzelsymptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

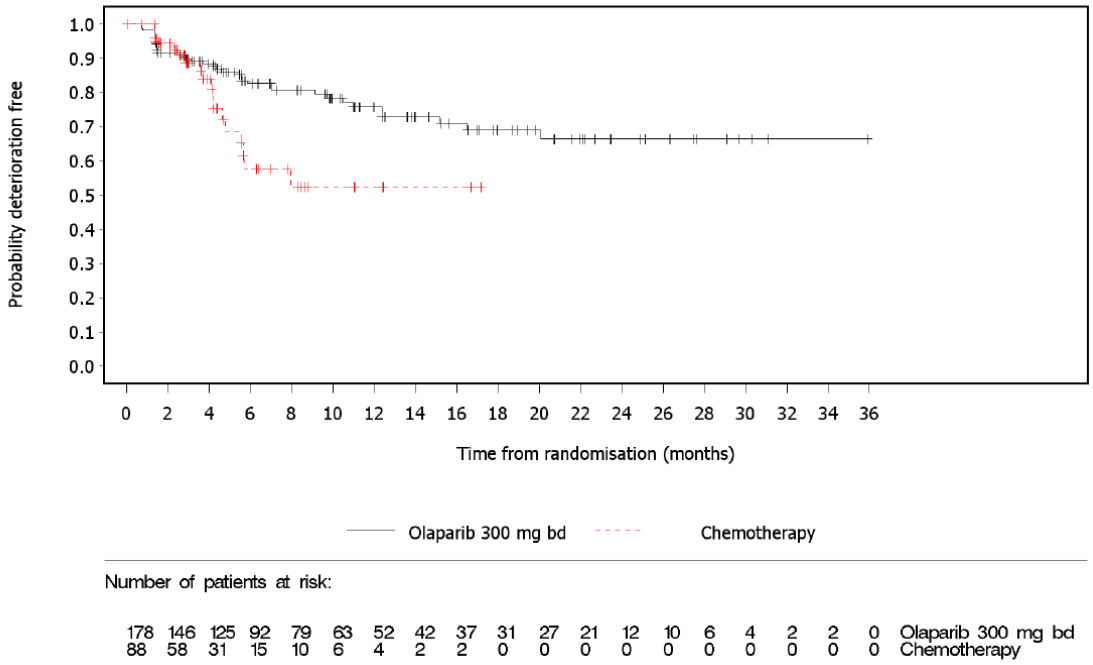


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

Tabelle 4-33: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verbesserung um ≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen								
Fatigue	178	67 (37,6)	13,9	77	18 (23,4)	23,6	1,13 [0,68;1,87]	0,6321
Schmerzen	143	68 (47,6)	5,2	68	18 (26,5)	9,7	1,32 [0,81;2,14]	0,2673
Übelkeit und Erbrechen	57	35 (61,4)	2,8	35	12 (34,3)	4,3	1,48 [0,81;2,71]	0,2028
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome								
Dyspnoe	84	39 (46,4)	4,9	37	8 (21,6)	NE	1,51 [0,78;2,94]	0,2248
Appetitverlust	82	41 (50,0)	4,6	34	8 (23,5)	NE	1,35 [0,68;2,68]	0,3976
Schlaflosigkeit	113	50 (44,2)	8,3	56	15 (26,8)	22,4	1,17 [0,67;2,04]	0,5807
Verstopfung	65	33 (50,8)	4,8	29	5 (17,2)	NE	2,04 [1,00;4,19]	0,0505
Diarrhö	40	24 (60,0)	4,2	19	7 (36,8)	2,8	0,69 [0,27;1,77]	0,4369
Finanzielle Schwierigkeiten	98	47 (48,0)	4,4	47	10 (21,3)	8,3	1,89 [1,08;3,33]	0,0261

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥10 Punkte.

Patienten, die keine Verbesserung ≥10 Punkte aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert.

Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein).

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PgR: Progesteronrezeptor, PRO: Patientenberichteter Endpunkt, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, vs.: Versus

Unter Olaparib verkürzte sich die Zeit bis zur Verbesserung finanzieller Schwierigkeiten um die Hälfte. Patienten unter Olaparib erreichten den Median schon nach 4,4 Monaten und unter Chemotherapie erst nach 8,3 Monaten. Dieser Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib war klinisch relevant und statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,89 [1,08;3,33]; p=0,0261).

Bis auf Diarrhö zeigten sich für die Zeit bis zur Verbesserung für alle weiteren Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung) tendenziell Vorteile von Olaparib gegenüber Chemotherapie, auch wenn diese keine statistische Signifikanz erreichten.

In Abbildung 21 bis Abbildung 29 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

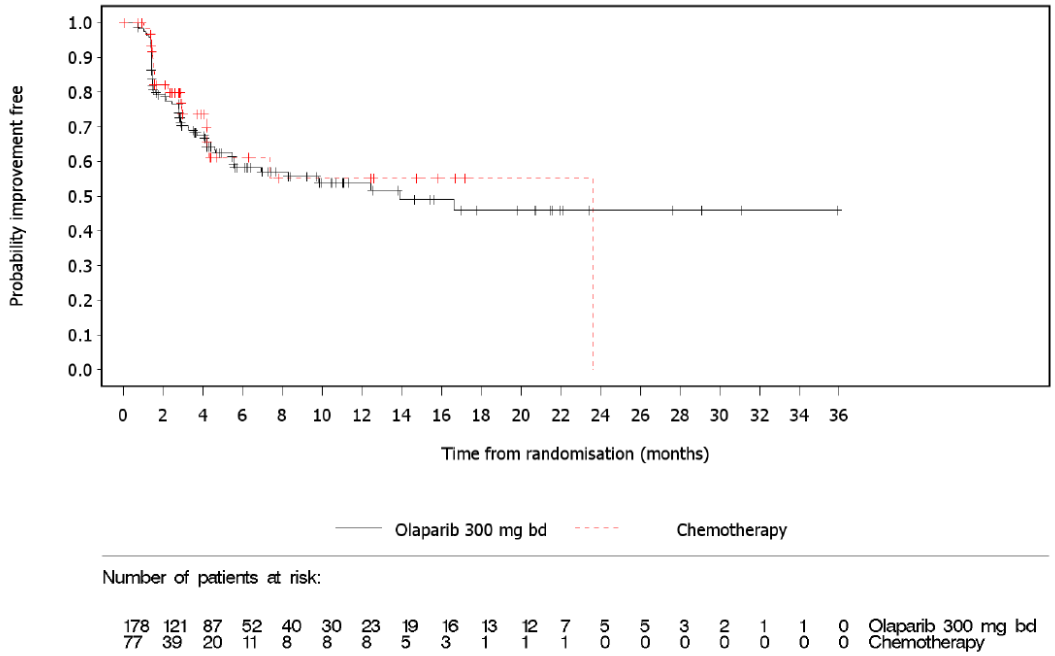


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

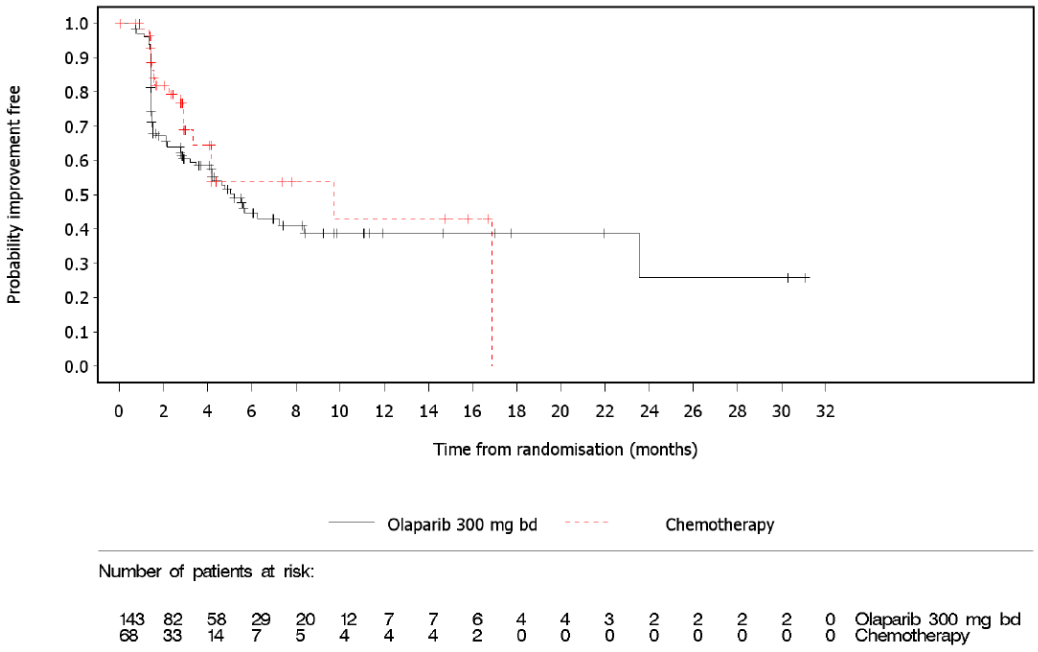


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

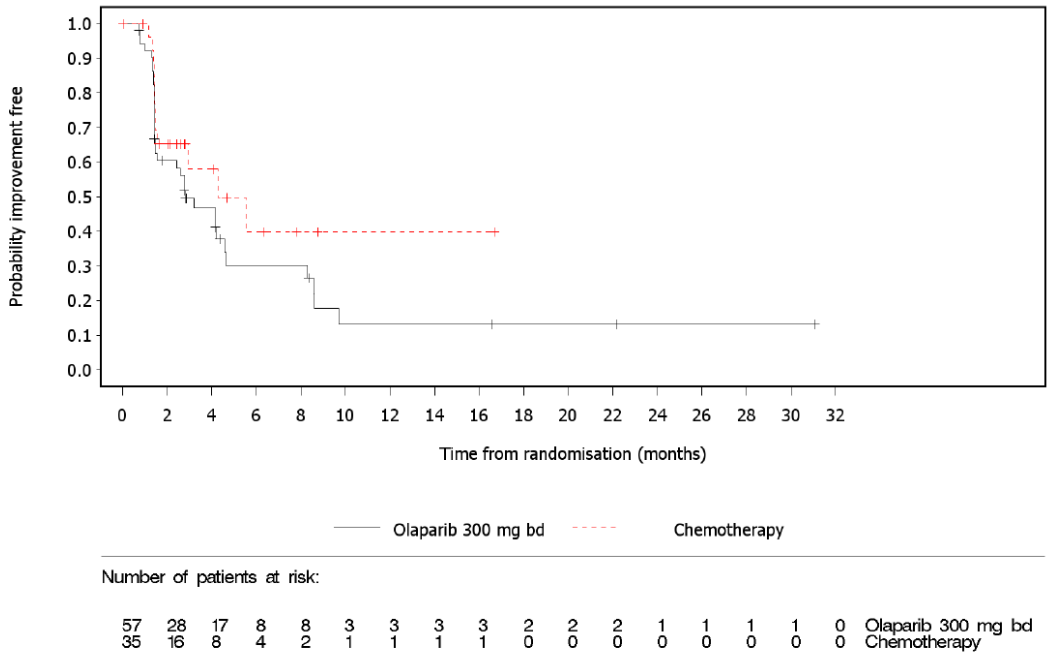


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

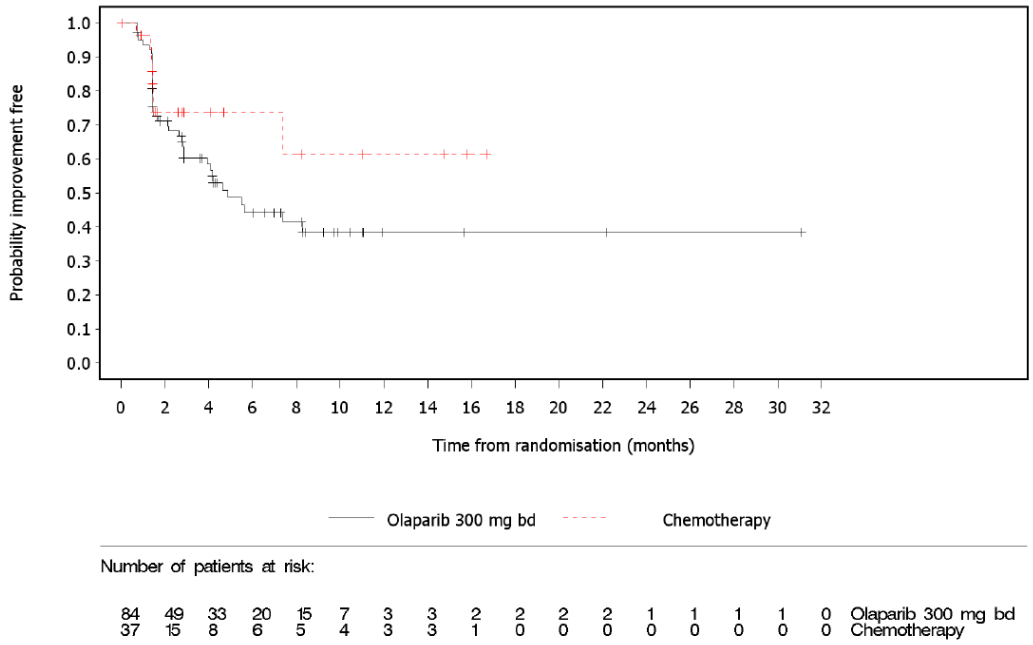


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des Einzelsymptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

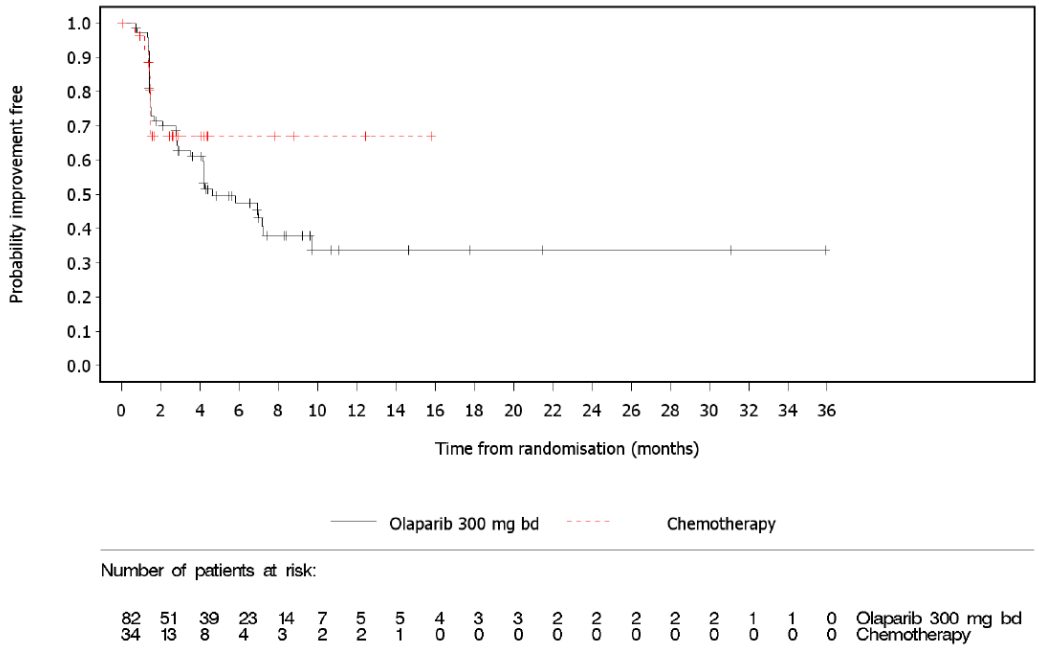


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des Einzelsymptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

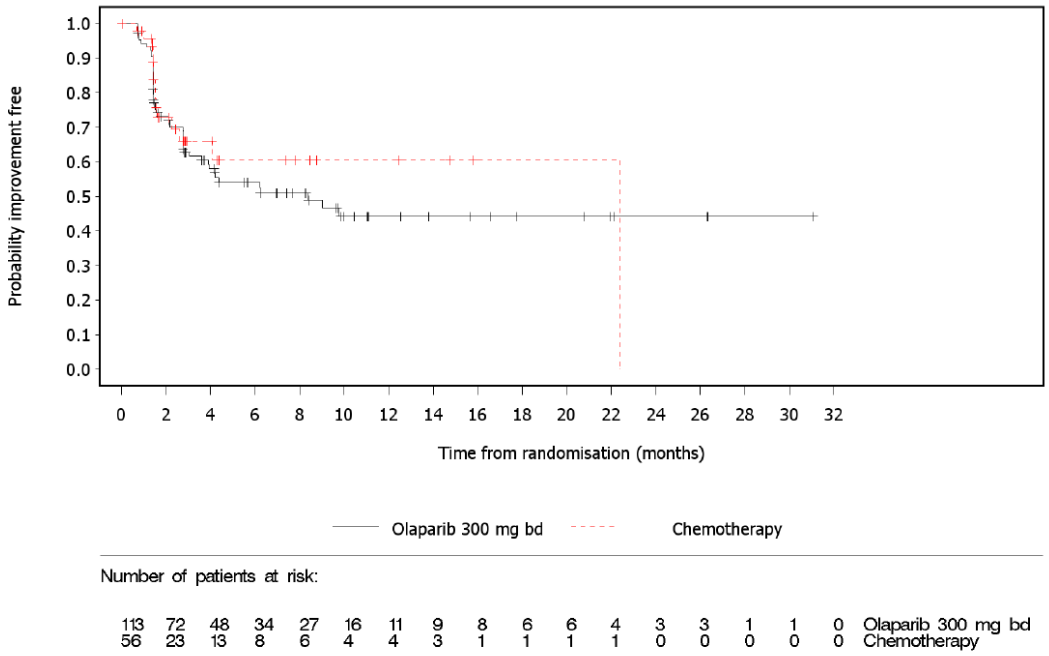


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des Einzelsymptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

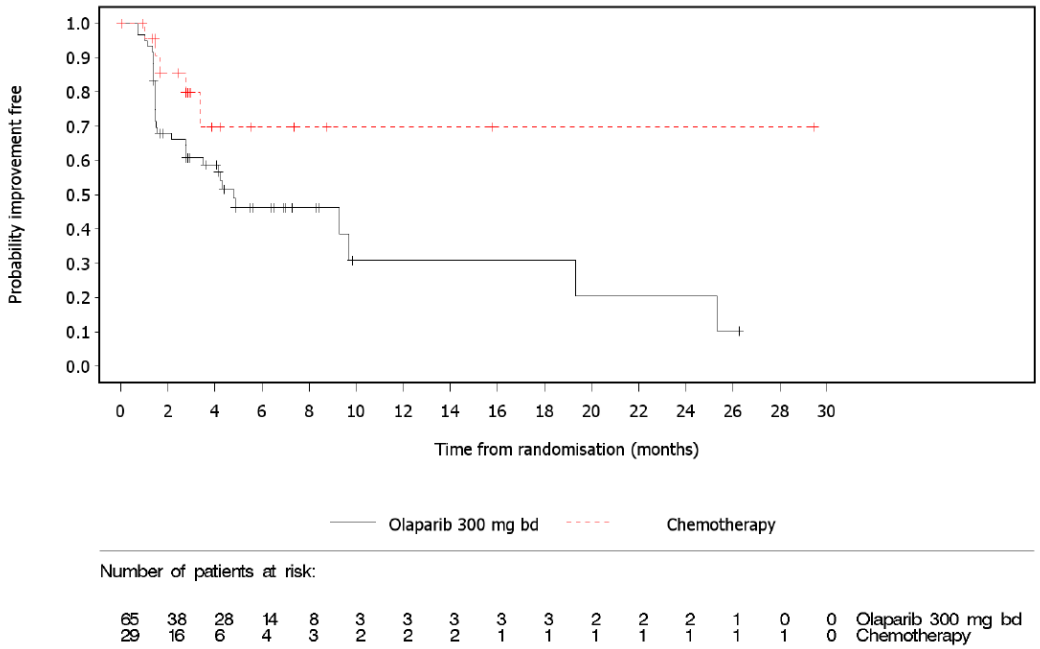


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des Einzelsymptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

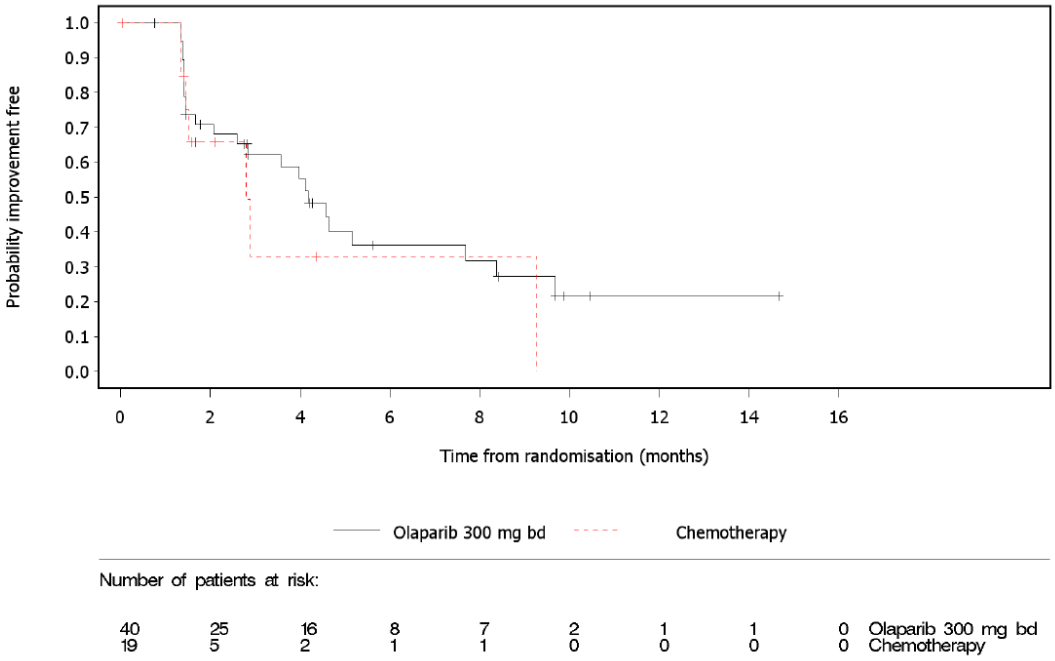


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des Einzelsymptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

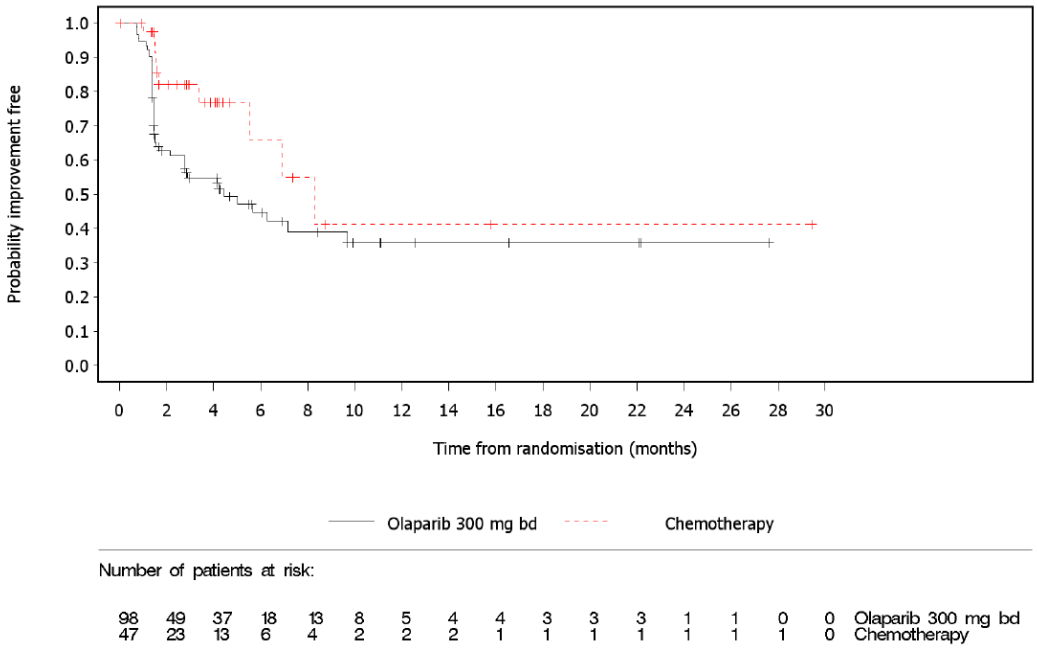


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

Tabelle 4-34: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Veränderung des mittleren Scores, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**Ausgangs-wert MW (STD)**	**Verände-rung MW (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (STD)**	**Verände-rung MW (SE)**	**MWD [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen								
Fatigue	190	32,2 (23,44)	1,6 (1,21)	73	32,6 (22,55)	4,8 (2,07)	-3,1 [-7,86;1,58]	0,1915
Schmerzen	190	24,9 (23,24)	-4,9 (1,30)	73	29,5 (27,99)	1,8 (2,21)	-6,7 [-11,77;-1,69]	0,0090
Übelkeit und Erbrechen	190	9,2 (18,42)	4,7 (0,86)	73	7,1 (10,73)	0,0 (1,47)	4,7 [1,32;8,01]	0,0065
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome								
Dyspnoe	190	17,2 (23,69)	-0,3 (1,27)	73	16,0 (24,29)	4,3 (2,17)	-4,6 [-9,52;0,40]	0,0715
Appetitverlust	190	18,1 (26,47)	0,5 (1,40)	73	14,6 (22,90)	1,4 (2,41)	-1,0 [-6,44;4,54]	0,7328
Schlaflosigkeit	190	24,7 (27,04)	-4,4 (1,49)	73	29,2 (28,30)	-0,7 (2,54)	-3,7 [-9,47;2,12]	0,2127
Verstopfung	190	12,8 (21,82)	-0,1 (1,29)	73	12,8 (21,96)	5,8 (2,21)	-5,9 [-10,92;-0,83]	0,0227
Diarrhö	190	7,4 (15,85)	2,4 (1,06)	73	7,3 (16,89)	4,8 (1,83)	-2,4 [-6,57;1,76]	0,2567
Finanzielle Schwierigkeiten	190	27,5 (34,23)	-5,0 (1,52)	73	26,9 (29,22)	-0,3 (2,55)	-4,7 [-10,54;1,15]	0,1146

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: Patienten des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine Post-Baseline-Messung vorlag.

MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur von Baseline bis zu Visite 10 mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Visite.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, STD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: Versus

Während über den Verlauf der Studie im Olaparib-Arm Schmerzen im Mittel weniger wurden (-4,9 Punkte), nahm dieser im Chemotherapie-Arm zu (+1,8 Punkte). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen in der Symptomskala Schmerzen gemessen mittels der mittleren Veränderung zum Ausgangswert war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: -6,7 [-11,77;-1,69]; p=0,0090). Wie schon bei der Zeit bis zur

Verschlechterung-Analyse der Verstopfung dargestellt, war dieses Ergebnis auch konsistent mit der Analyse der Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels.

Weiterhin wurde in der mittleren Veränderung zum Ausgangswert ein Vorteil für das Einzelsymptom Verstopfung beobachtet. Über die Zeit der Studie verbesserte sich Verstopfung bei Patienten im Olaparib-Arm (-0,1 Punkte) während diese im Chemotherapie-Arm zunahm (+5,8 Punkte). Dies war ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: -5,9 [-10,92;-0,83]; p=0,0227).

Während sich für alle anderen Symptomskalen tendenziell ein Vorteil für Olaparib zeigte, wurde für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ein Nachteil von Olaparib beobachtet. Hier verschlechterte sich die Symptomatik unter Olaparib um +4,7 Punkte und unter Chemotherapie gab es keine Veränderung zum Ausgangswert. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 4,7 [1,32;8,01]; p=0,0065).

Damit zeigten die mittlere Veränderung zum Ausgangswert Ergebnisse, die konsistent mit den Ereigniszeitanalysen waren. Die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung erfolgt in Abbildung 30 bis Abbildung 38.

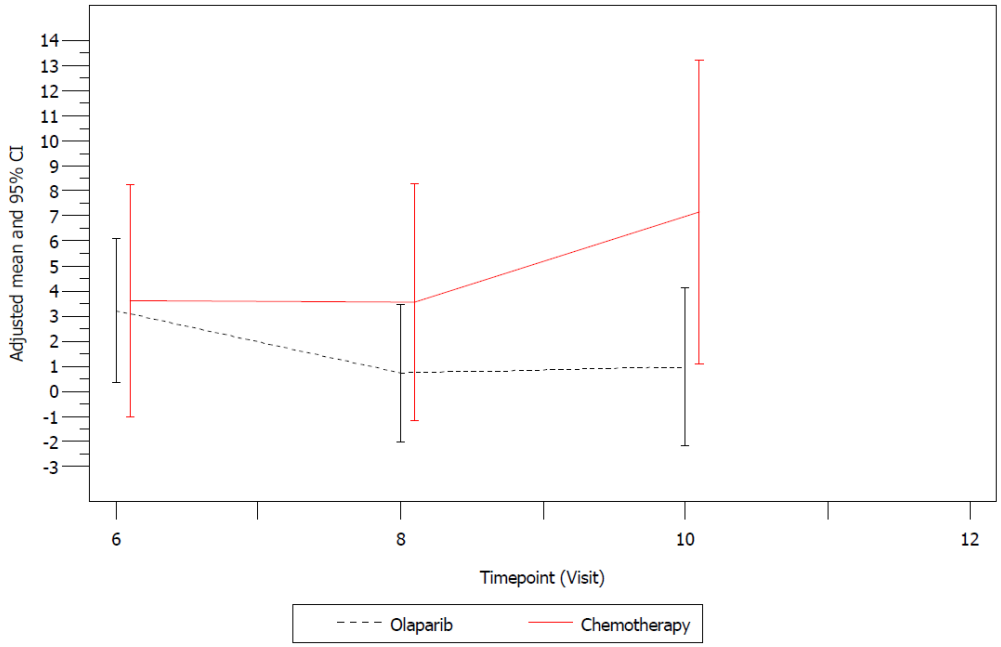


Abbildung 30: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

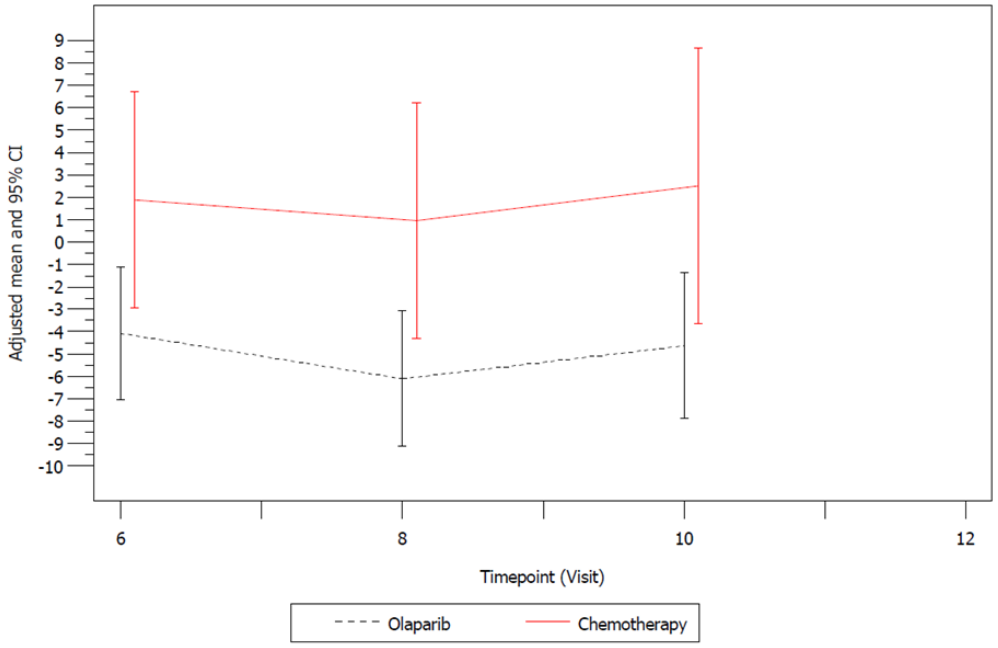


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

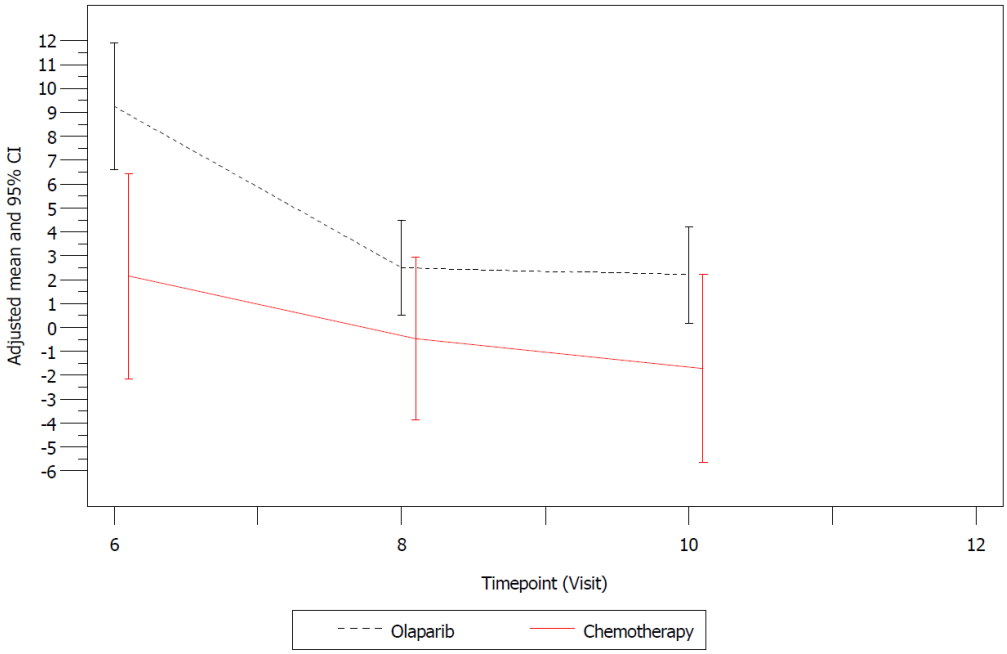


Abbildung 32: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

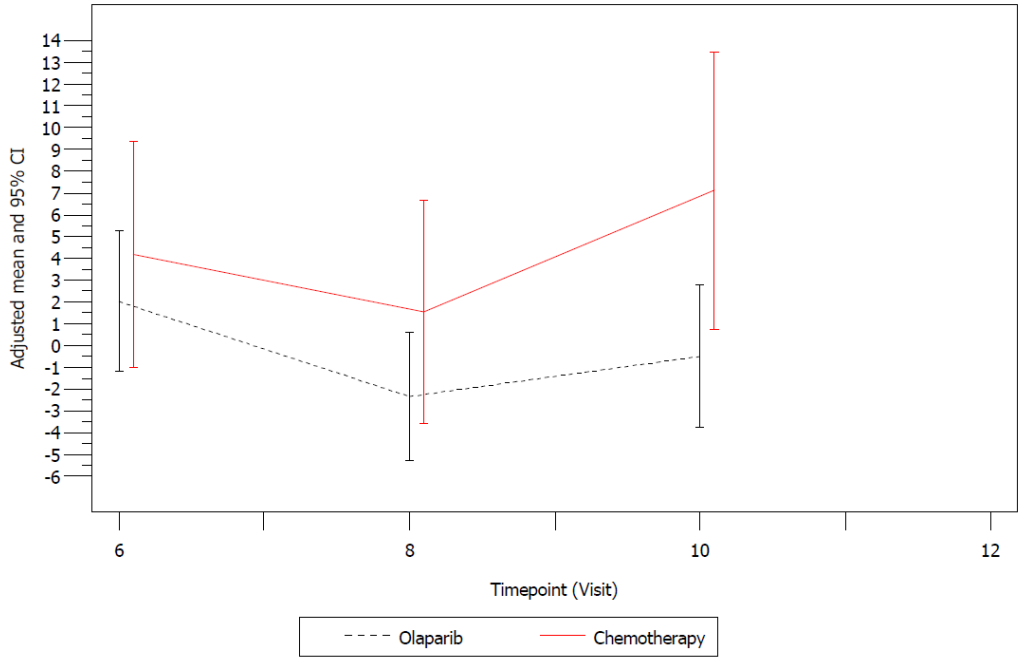


Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des Einzelsymptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

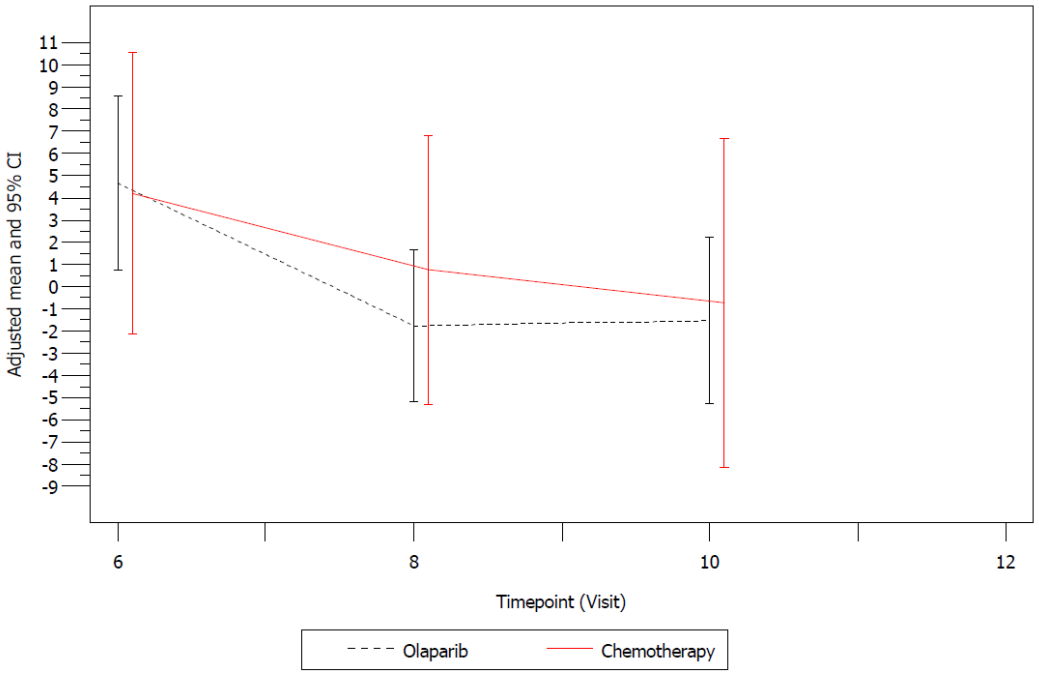


Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des Einzelsymptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

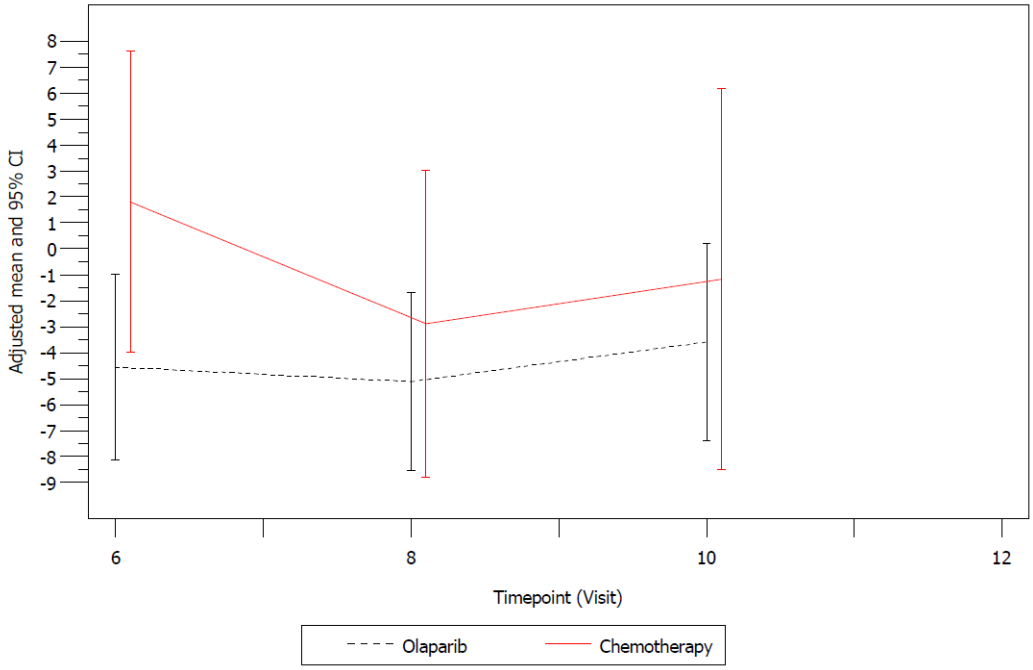


Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des Einzelsymptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

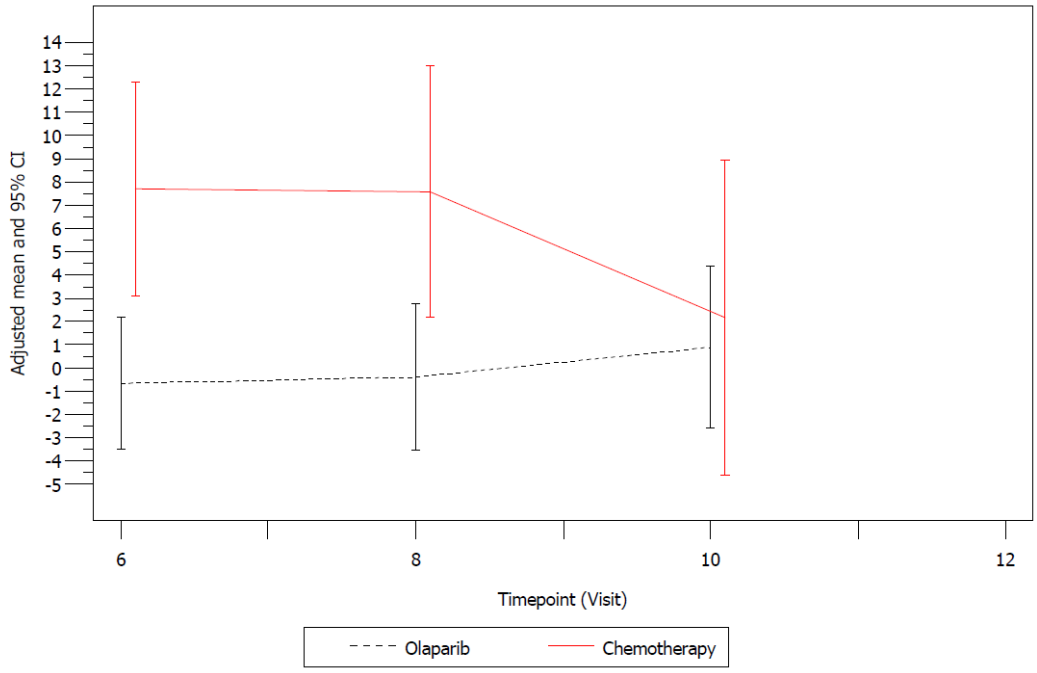


Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des Einzelsymptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

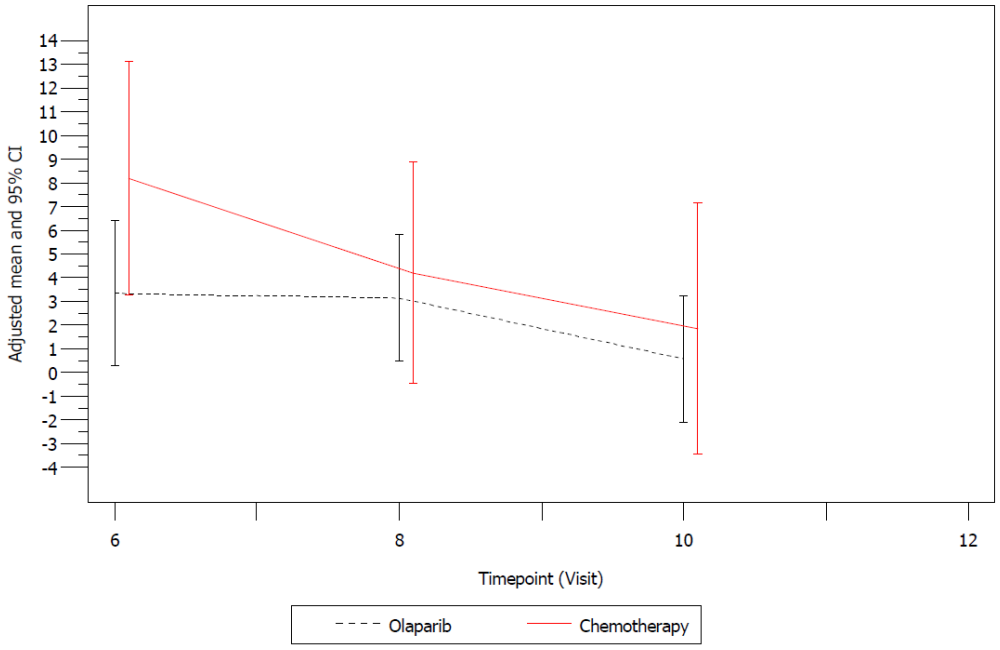


Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des Einzelsymptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

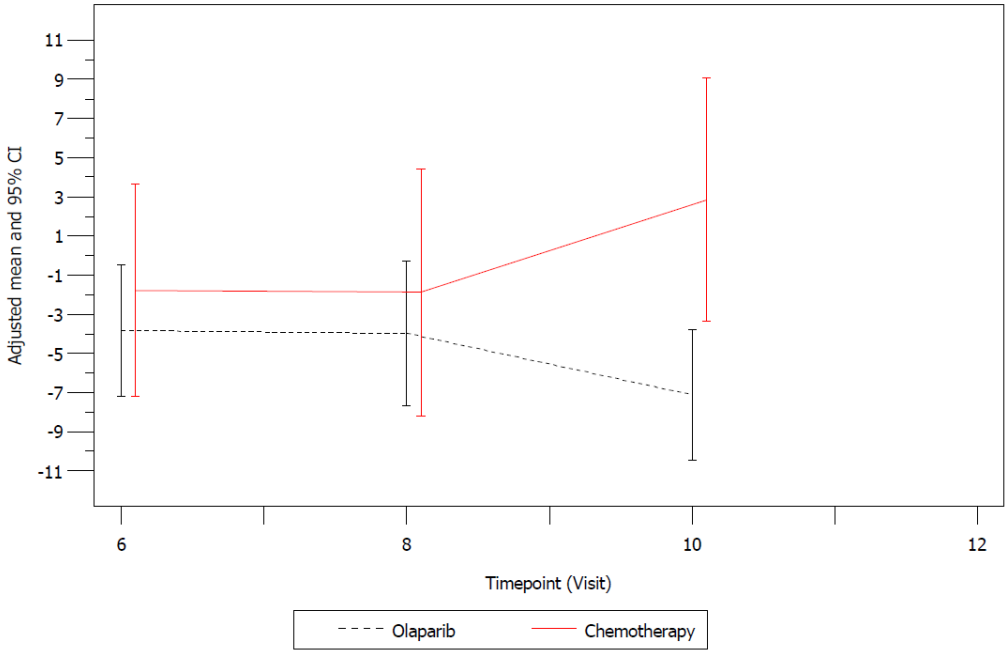


Abbildung 38: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-35: Operationalisierung von patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
OlympiAD	Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen), drei Symptomskalen sowie fünf Einzelsymptomen und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können. Zusätzlich wird der globale Gesundheitsstatus abgefragt. Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß EORTC Scoring Manual [28]. Die Skalen werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen sind mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen Version 3.0 wurde zu Baseline, alle sechs Wochen bis zur Krankheitsprogression (inklusive dem 30 Tage Follow-up) erhoben. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt, bevor irgendwelche studienbezogenen Prozeduren erfolgten. Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zum einen der globale Gesundheitsstatus und zum anderen die Funktionsskalen betrachtet: • Physische Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion Für die oben genannten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus wurden folgende Analysen durchgeführt: • **Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung[a]:** Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus (Abnahme um ≥10 Punkte im Vergleich zum Baseline oder Schwere der brustkrebsbezogenen Symptomatik erlaubte es nicht den Bogen auszufüllen), die bei der nächsten Visite bestätigt wurde (ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden ≥21 Tage) oder Tod. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus aufwiesen und nicht gestorben sind, bzw. eine Verschlechterung bzw. Tod nach ≥2 verpassten Visiten dokumentiert wurde, werden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. Die Analyse

Studie	Operationalisierung
	basierte auf allen Patienten des FAS, die zu Baseline einen Score ≥10 Punkte aufwiesen. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. • **Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung[a]:** Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten bestätigten Verbesserung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus im Vergleich zu Baseline (Zunahme um ≥10 Punkte bestätigt zur nächsten Visite nach ≥21 Tage und ohne eine zwischenzeitlichen Verschlechterung). Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, die zu Baseline einen Score ≤90 Punkte aufwiesen. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. • **Mittlere Veränderung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus** von Baseline bis zu Visite 10 mittels eines MMRM-Modells. Die Datenanalyse bis zu Visite 10 (Woche 18), mit einer Rücklaufquote von über ≥70%, ermöglicht eine zuverlässige und aussagekräftige Analyse. Die Analyse basierte auf den Patienten des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine Post-Baseline-Messung vorlag. Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur hatte die festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Effekten Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Visite. Außerdem erfolgte eine Darstellung des zeitlichen Verlaufs.
a: Um vorangegangener Kritik des IQWiG in anderen Verfahren Rechnung zu tragen, jedoch entgegen der Präspezifizierung in der vorliegenden OlympiAD Studie, werden für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung Analysen basierend auf dem FAS (ohne weitere Einschränkung) sowie ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis vorgelegt. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung/Verbesserung aufwiesen bzw. gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung bzw. zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, deren Baseline-Wert ≥10 Punkte (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung) bzw. ≤90 Punkte (Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung) war oder fehlte, wurden zu Tag 1 zensiert. Die Ergebnisse wurden in Anhang 4-G abgelegt. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, HR: Hazard Ratio, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, KI: Konfidenzintervall, PgR: Progesteronrezeptor, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ITT: Intention to Treat, QLQ C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der OlympiAD Studie anhand des globalen Funktionsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der globale Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wurden von den Patienten zu Beginn der Studie sowie alle sechs Wochen ausgefüllt, bis eine Progression auftrat. Der Fragebogen war immer vor jeglichen studienbezogenen Prozeduren (z. B. Blutentnahme, Untersuchung, Befundbesprechungen usw.) auszufüllen, damit die Patienten in der persönlichen Einschätzung ihrer Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungen bzw. Ergebnissen beeinflusst werden konnten. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens war hoch und betrug zu Baseline 99% im Olaparib-Arm und 96% im Chemotherapie-Arm. Die Rücklaufquoten waren zu Anfang der Studie hoch und reduzierten sich während der Behandlungszeit. Bis zu Visite 10 (Woche 18) betrug die Rücklaufquote über ≥70% (83,8% im Olaparib-Arm und 70,0% im Chemotherapie-Arm).

Die Analysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des globalen Gesundheitszustands und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurden auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung und der Zeit bis zur Verbesserung des globalen Gesundheitszustands und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurde auf Basis der ITT-Population das HR mit dazugehörigem 95%-KI mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Die mittlere Veränderung der Symptomskalen und Einzelsymptome erfolgte mittels MMRM-Modells.

Die Analyse der mittleren Veränderung wurde für alle Fragebögen basierend auf dem FAS von Baseline bis zu Visite 10 durchgeführt. Die Datenanalyse bis zu Visite 10 (Woche 18), mit einer Rücklaufquote von über ≥70%, ermöglicht eine zuverlässige und aussagekräftige Analyse. Für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung und für die Analyse der Zeit

bis zur klinisch relevanten Verbesserung wurden Responderanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten durchgeführt. Für die die Zeit bis zur Verbesserung wurden alle Patienten des FAS eingeschlossen, deren Ausgangsscore ≤90 Punkte war. Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung wurde ebenfalls basierend auf einer Teilpopulation des FAS durchgeführt. Es gingen alle Patienten in die Analyse ein, deren Ausgangsscore ≥10 Punkte war.

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

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

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	201	52 (25,9)	NE	93	25 (26,9)	15,3	0,44 [0,25;0,77]	0,0044
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen								
Physische Funktion	203	50 (24,6)	NE	93	20 (21,5)	12,9	0,59 [0,33;1,07]	0,0827
Rollenfunktion	197	60 (30,5)	22,1	91	28 (30,8)	8,0	0,51 [0,30;0,86]	0,0117
Emotionale Funktion	198	43 (21,7)	27,6	90	17 (18,9)	19,6	0,39 [0,19;0,78]	0,0082
Kognitive Funktion	202	68 (33,7)	15,4	91	22 (24,2)	10,0	0,74 [0,44;1,25]	0,2647
Soziale Funktion	198	50 (25,3)	NE	90	25 (27,8)	12,5	0,45 [0,25;0,79]	0,0057

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥10 Punkte.

Patienten, die keine Verschlechterung ≥10 Punkte aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein).

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PgR: Progesteronrezeptor, PRO: Patientenberichteter Endpunkt, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, vs.: Versus

Im Median verschlechterte sich der globale Gesundheitsstatus im Chemotherapie-Arm nach 15,3 Monaten während die mediane Verschlechterung im Olaparib-Arm nicht erreicht wurde. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib und entsprach einer 56% Risikoreduktion für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus unter Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,44 [0,25;0,77]; p=0,0044).

Alle fünf Funktionsskalen zeigten eine Tendenz zum Vorteil von Olaparib. Statistische Signifikanz wurde für drei von fünf Skalen erreicht.

Unter Olaparib verlängerte sich die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion um 14 Monate (Median unter Olaparib 22,1 Monate versus unter Chemotherapie acht Monate). Der klinisch relevante und statistisch signifikante Behandlungsunterschied entsprach einer 49% Risikoreduktion unter Olaparib (HR [95%-KI]: 0,51 [0,30;0,86]; p=0,0117).

Im Median verschlechterte sich die emotionale Funktion der Patienten unter Chemotherapie nach 19,6 Monaten. Das war acht Monate früher als unter Olaparib (27,6 Monate). Dieser Unterschied war klinisch relevant und statistisch signifikant zum Vorteil von Olaparib und entspricht einer Risikoreduktion von 61% der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,39 [0,19;0,78]; p=0,0082).

Die soziale Funktion verschlechterte sich im Chemotherapie-Arm nach 12,5 Monaten im Median, während der Median in Olaparib-Arm nicht erreicht wurde. Es zeigte sich eine klinisch relevante und statistisch signifikante 55%-ige Risikoreduktion für die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,45 [0,25;0,79]; p=0,0057).

In Abbildung 39 bis Abbildung 44 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

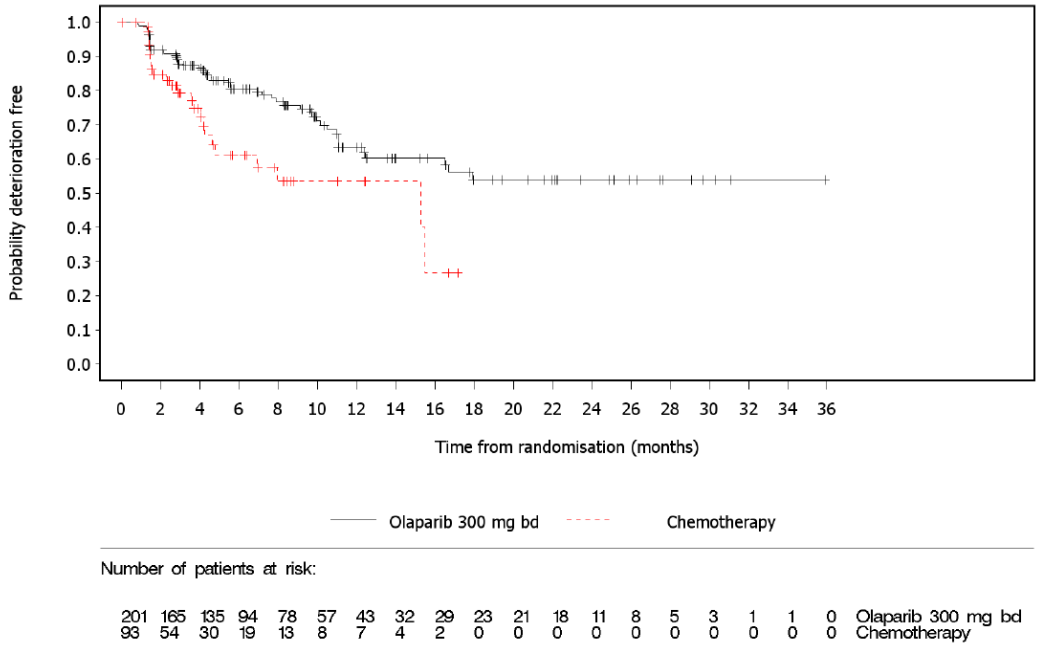


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

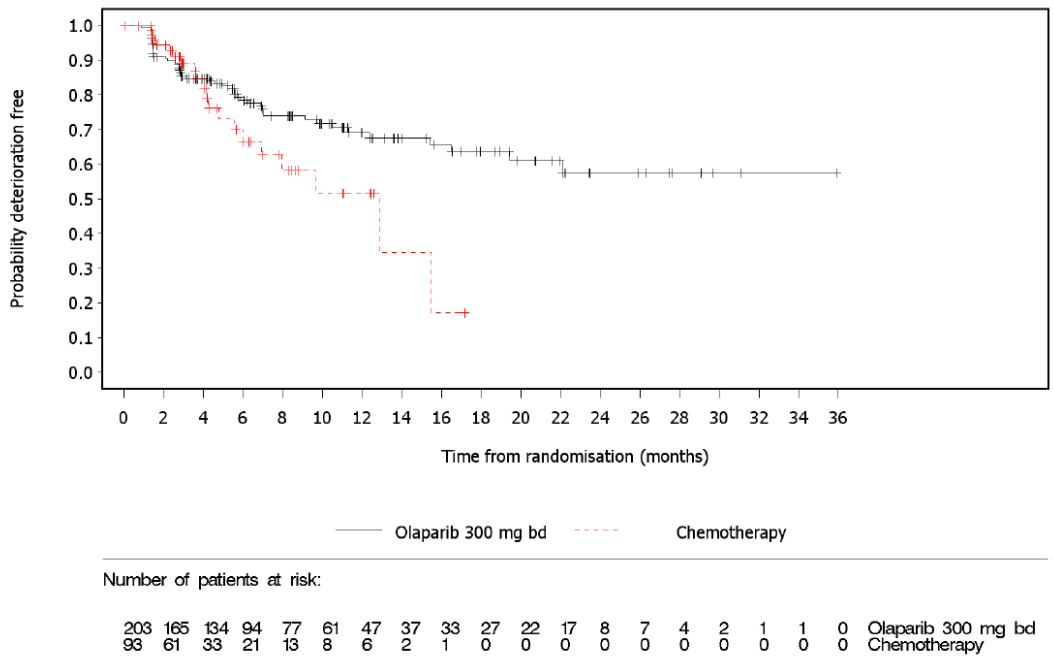


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

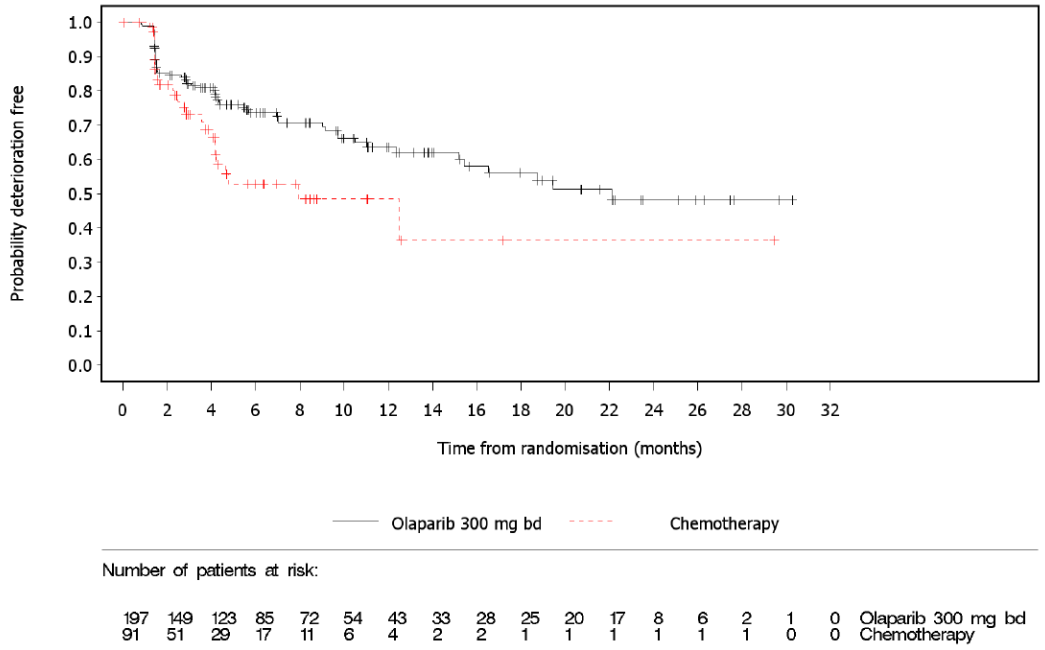


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

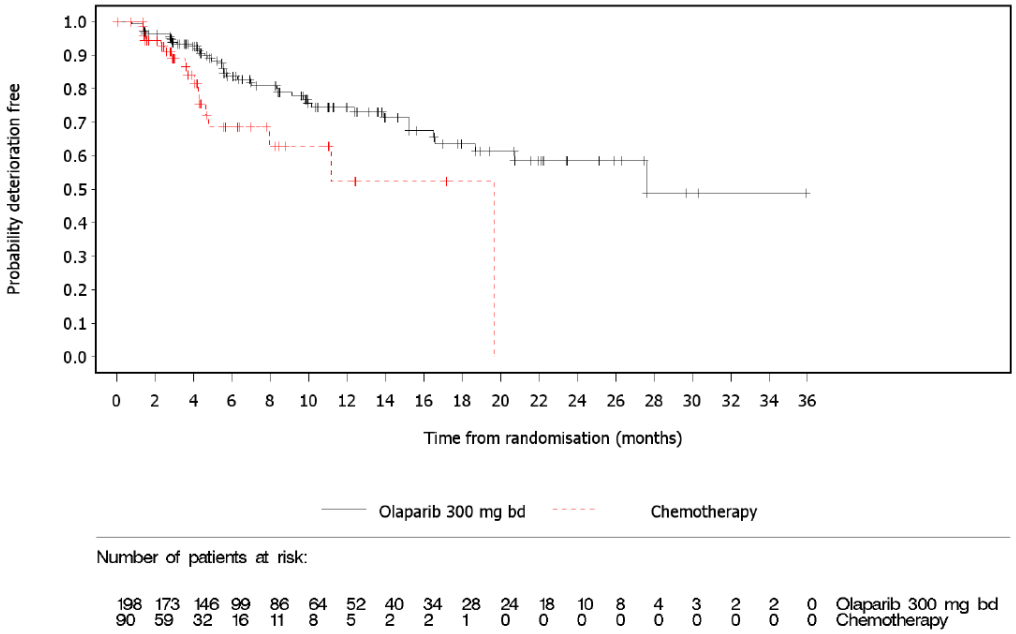


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

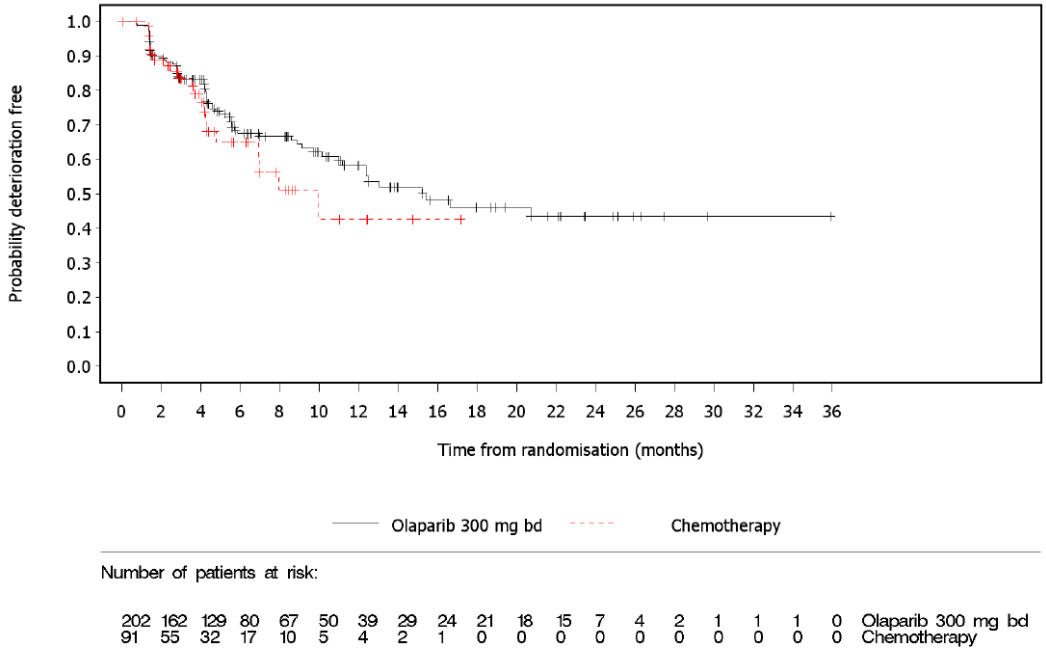


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

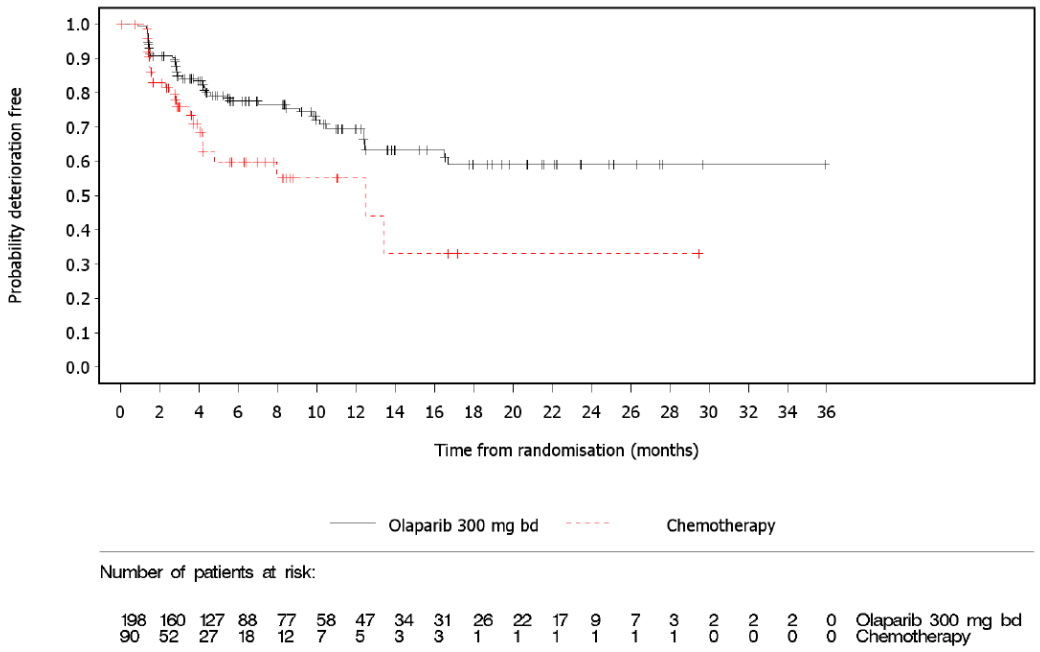


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

Tabelle 4-38: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verbesserung um ≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	181	62 (34,3)	20,8	82	13 (15,9)	NE	1,48 [0,87;2,51]	0,1467
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen								
Physische Funktion	128	34 (26,6)	NE	64	9 (14,1)	NE	1,19 [0,59;2,41]	0,6190
Rollenfunktion	110	56 (50,9)	4,2	56	18 (32,1)	5,0	1,16 [0,70;1,94]	0,5621
Emotionale Funktion	139	58 (41,7)	8,5	61	13 (21,3)	11,1	1,22 [0,69;2,15]	0,4921
Kognitive Funktion	98	40 (40,8)	7,6	58	12 (20,7)	9,7	1,12 [0,59;2,10]	0,7355
Soziale Funktion	127	64 (50,4)	3,9	63	20 (31,7)	5,7	1,27 [0,79;2,04]	0,3267

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤90 Punkte

Patienten, die keine Verbesserung ≥10 Punkte aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert.

Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein).

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PgR: Progesteronrezeptor, PRO: Patientenberichteter Endpunkt, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, vs.: Versus

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung für den globalen Gesundheitsstatus und alle Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) tendenzielle Vorteile für Olaparib, aber keiner erreichte die statistische Signifikanz.

In Abbildung 45 bis Abbildung 50 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

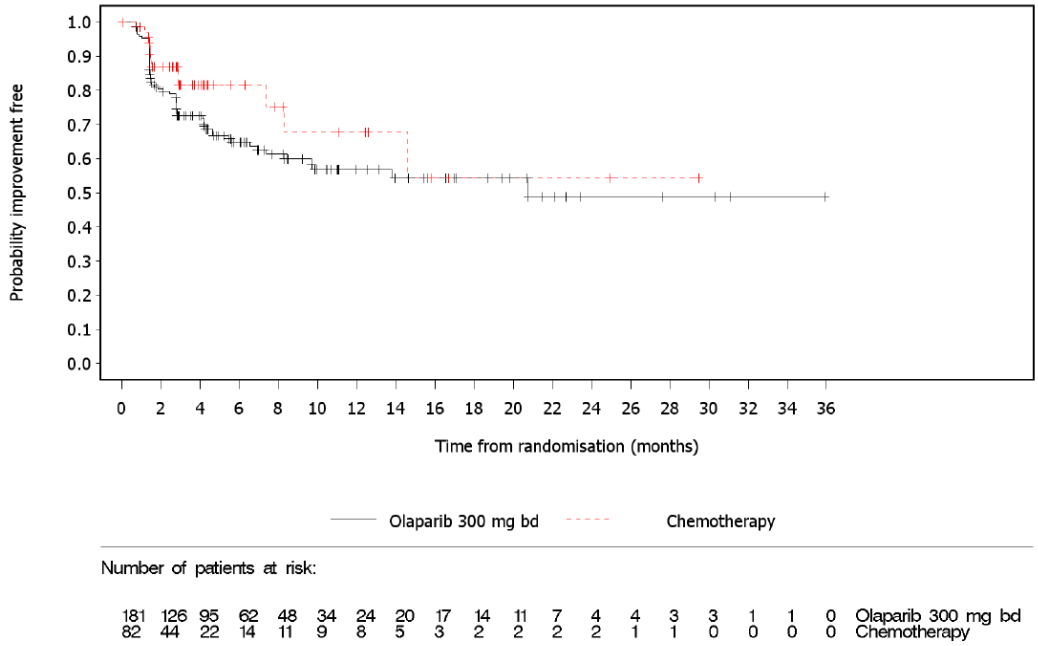


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

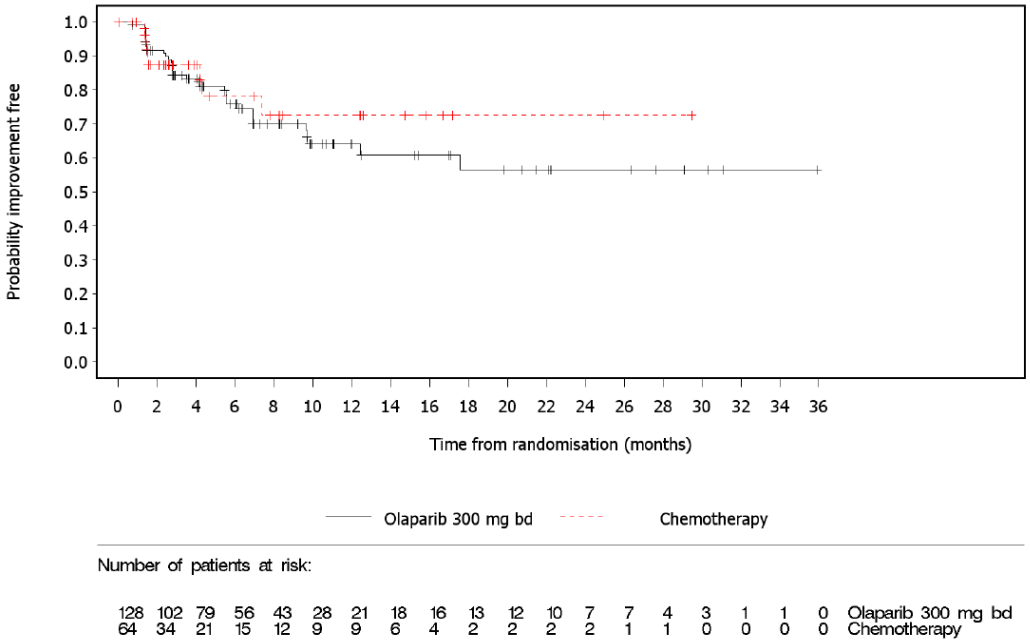


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

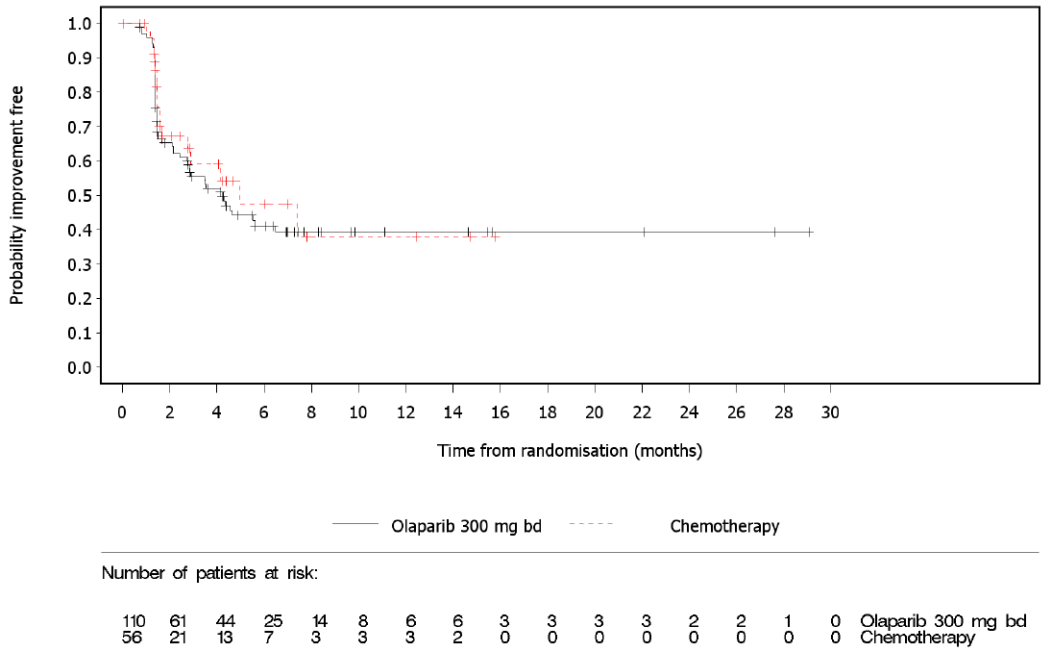


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

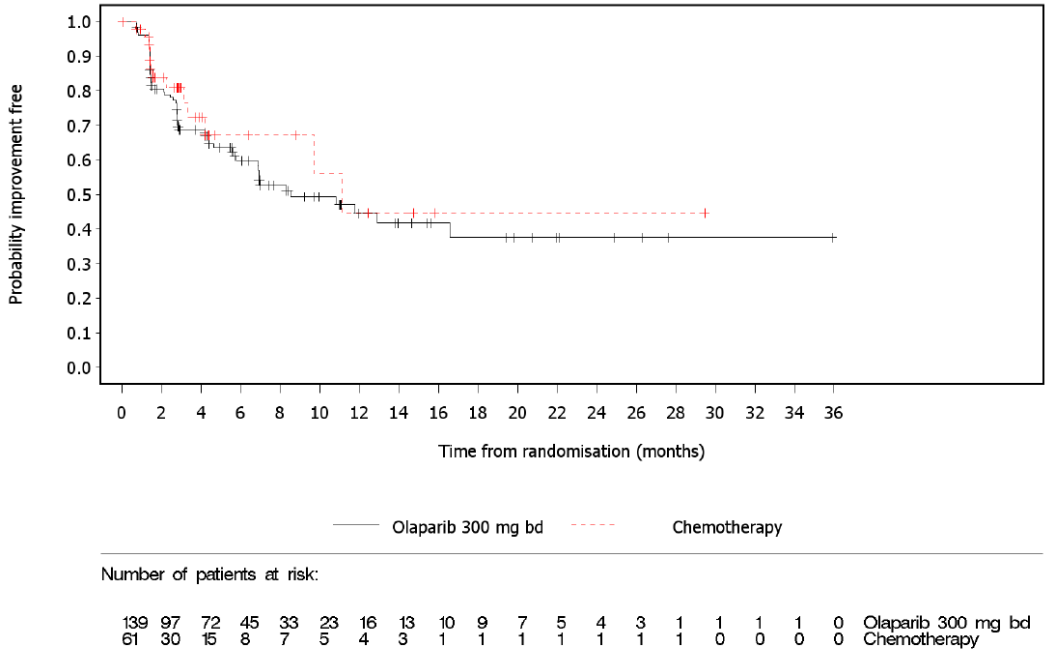


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

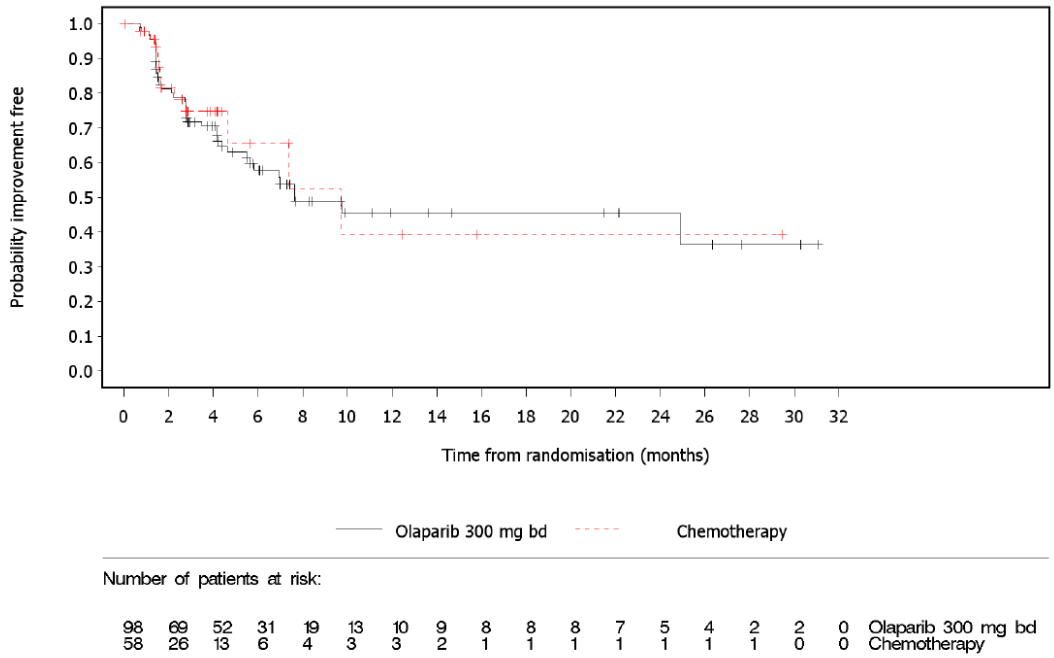


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

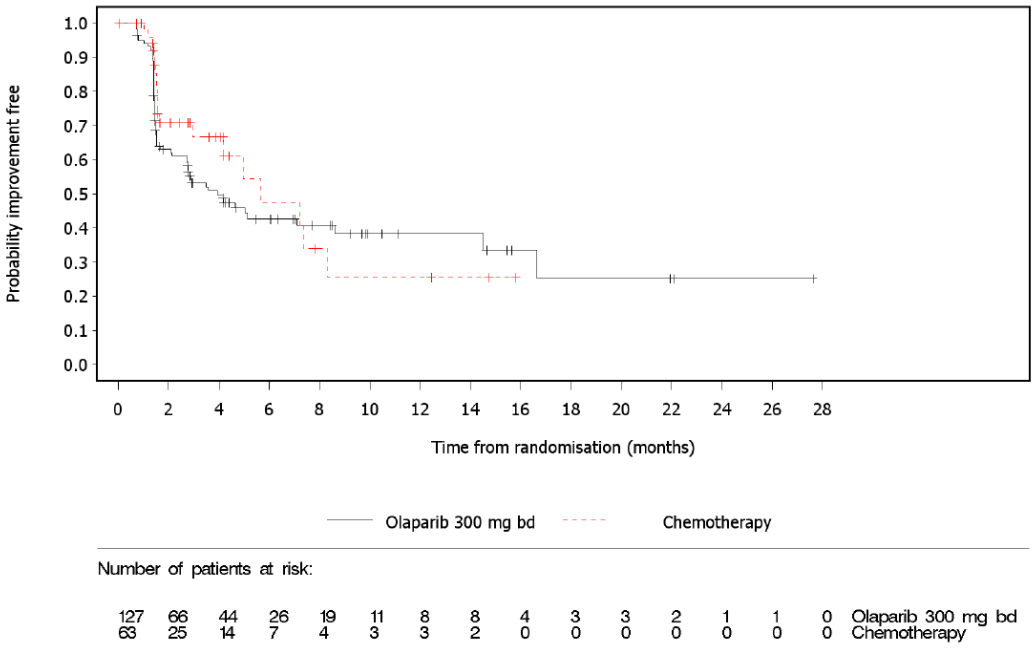


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

Tabelle 4-39: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Veränderung des mittleren Scores, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**Ausgangs-wert MW (STD)**	**Verände-rung MW (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (STD)**	**Verände-rung MW (SE)**	**MWD [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheits-status	190	63,5 (20,87)	2,9 (1,19)	73	62,1 (21,02)	-2,3 (2,05)	5,2 [0,51;9,84]	0,0298
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen								
Physische Funktion	190	81,3 (16,86)	-1,1 (0,89)	73	77,8 (19,37)	-3,8 (1,51)	2,8 [-0,70;6,22]	0,1177
Rollenfunktion	190	78,2 (26,23)	0,1 (1,38)	73	74,7 (26,22)	-5,1 (2,34)	5,1 [-0,21;10,51]	0,0596
Emotionale Funktion	190	75,2 (20,34)	4,1 (1,04)	73	73,9 (22,88)	-0,1 (1,75)	4,2 [0,18;8,20]	0,0408
Kognitive Funktion	190	86,0 (19,06)	-1,1 (1,02)	73	80,4 (22,28)	-1,6 (1,74)	0,5 [-3,53;4,44]	0,8217
Soziale Funktion	190	74,1 (26,81)	5,2 (1,36)	73	72,4 (24,09)	0,1 (2,33)	5,1 [-0,25;10,39]	0,0616

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: Patienten des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine Post-Baseline-Messung vorlag.

MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur von Baseline bis zu Visite 10 mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den stetigen festen Effekten Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Visite.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, SE: Standardfehler, STD: Standardabweichung, vs.: Versus

Wie schon in den Ereigniszeitanalysen beobachtet, zeigte sich auch bei den mittleren Veränderungen zum Ausgangswert ein konstanter teils statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib. Der globale Gesundheitsstatus verbesserte sich im Olaparib-Arm im Mittel um 2,9 Punkte, während sich dieser im Chemotherapie-Arm um 2,3 Punkte verschlechterte. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten von Olaparib war statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 5,2 [0,51;9,84]; p=0,02980).

Auch die emotionale Funktion verbesserte sich im Olaparib-Arm im Mittel um 4,1 Punkte, während sich dieser im Chemotherapie-Arm um 0,1 Punkte verschlechterte. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten von Olaparib war statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 4,2 [0,18;8,20]; p=0,0408).

Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung bzw. Verbesserung. Die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs erfolgt für die mittlere Veränderung in Abbildung 51 bis Abbildung 56.

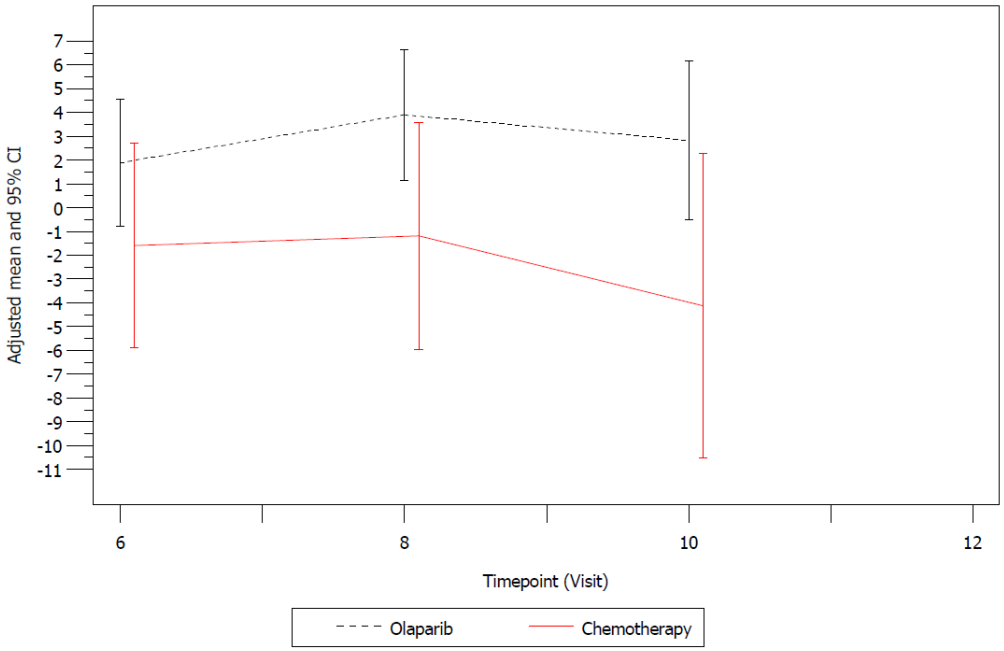


Abbildung 51: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

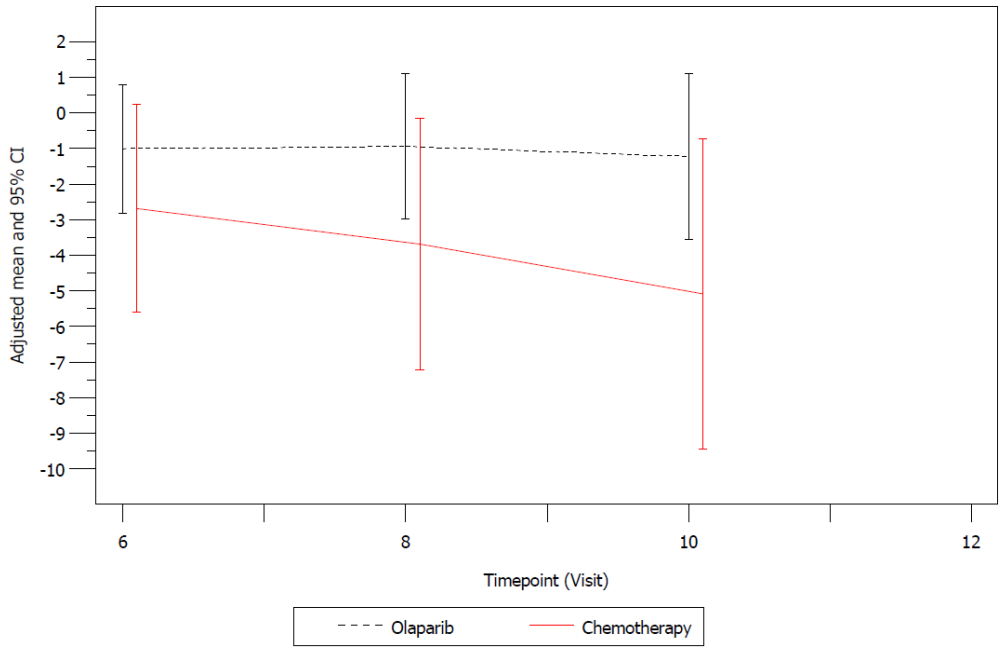


Abbildung 52: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

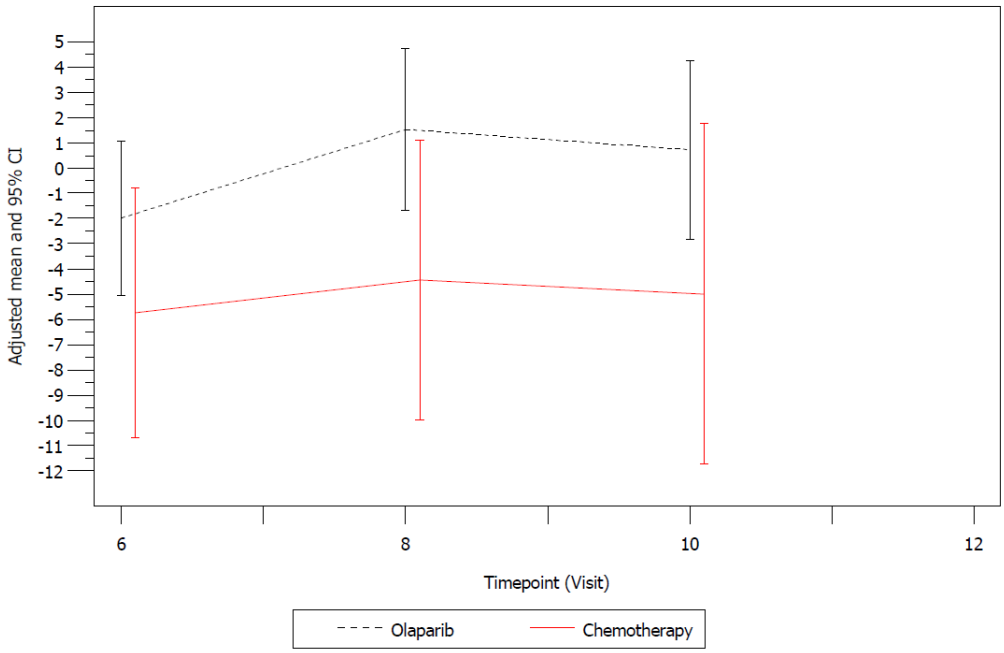


Abbildung 53: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

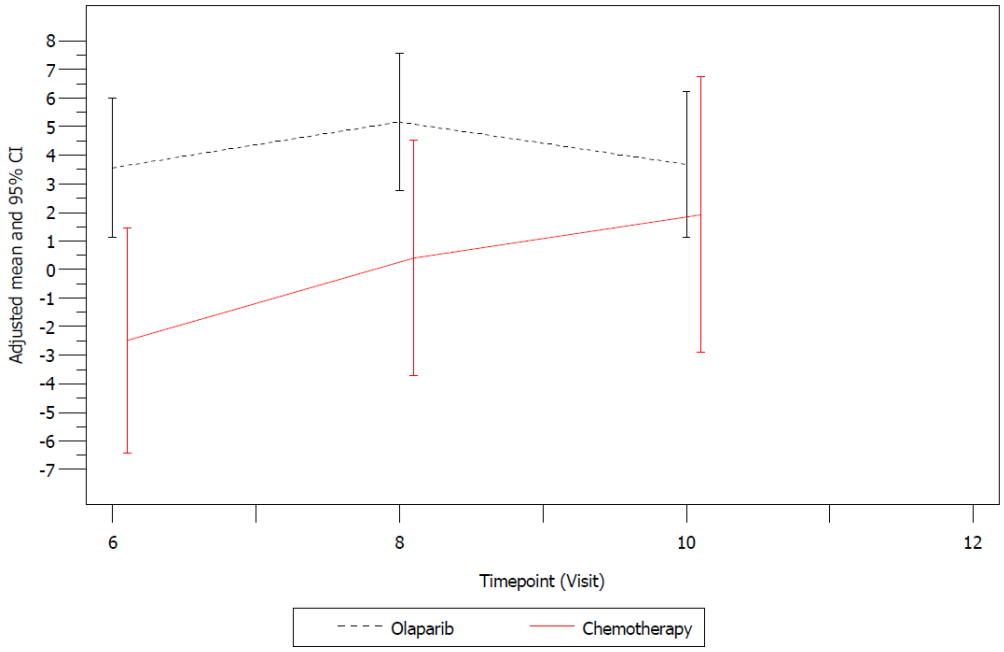


Abbildung 54: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

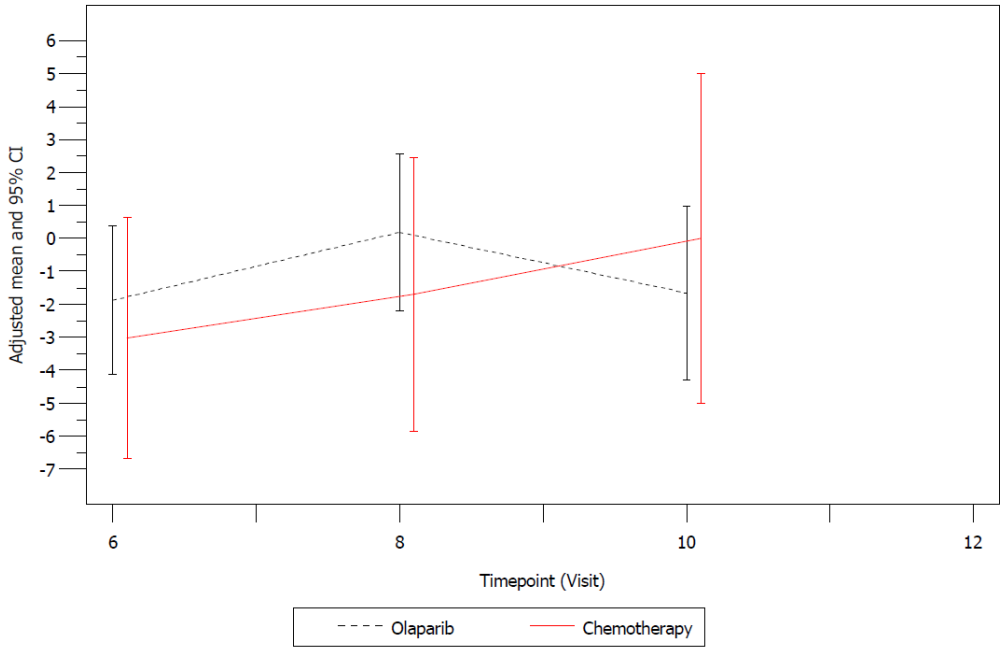


Abbildung 55: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

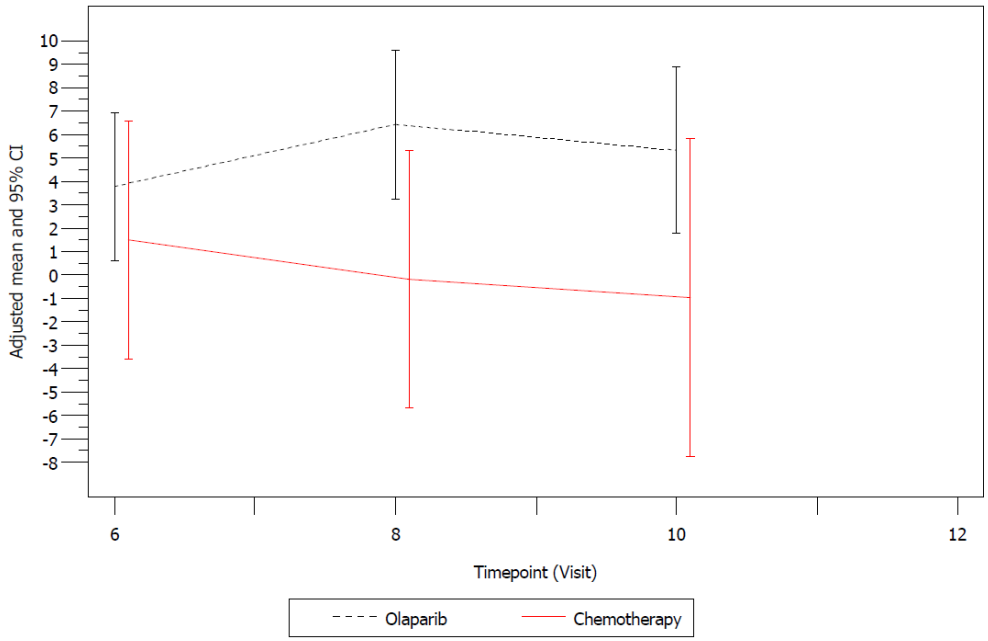


Abbildung 56: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Veränderung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 25.09.2017)
CI: Confidence Interval, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-40: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
OlympiAD	**UE:** Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE. **Nicht schwere und schwere UE:** Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit maximalen Schweregrad nicht schwer (CTCAE-Grad 1+2) bzw. schwer (CTCAE-Grad ≥3) **SUE:** Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE. **Therapieabbrüche aufgrund von UE:** Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE, die zum Tod führen:** Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führen **UESI:** Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, neue primäre Malignität, Pneumonitis Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progress bedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.0) und CTCAE-Grad (Version 4.0). Die Gesamtraten aller Sicherheitsendpunkte und alle statistisch signifikanten Ergebnisse zu UE getrennt nach SOC und PT für gesamt, nicht schwere und schwere UE werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 (siehe Tabelle 4-42) dargestellt. Die Ergebnisse getrennt nach SOC und PT zu Patienten mit UE respektive nicht schweren UE mit CTCAE-Grad 1+2 und einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme, Patienten mit schweren UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme und Patienten mit SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme werden in Anhang 4-G berichtet. Aufgrund stark unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen Olaparib-Arm und Chemotherapie-Arm ist die primäre Analyse jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer nicht stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die Analyse der Sicherheitsendpunkte basiert auf dem Safety-Analysis-Set. Gemäß Dossiervorlage werden auch die naiven Raten (OR, RR und ARD unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells) dargestellt. Zusätzlich wird die Inzidenzdichte (ID) (Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Die Kaplan-Meier-Kurven nach SOC und PT werden in Anhang 4-G dargestellt.
ARD: Absolute Risikodifferenz, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien unerwünschter Ereignisse, ER: Estrogenrezeptor, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, KI: Konfidenzintervall, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, OR: Odds Ratio, PgR: Progesteronrezeptor, PT: Preferred Term, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to Treat, UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Safety-Analysis-Set umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten des Safety-Analysis-Sets wurden nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studientherapie, sondern entsprechend der ersten, tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen (Olaparib oder Chemotherapie) zugeordnet. In der UE-Analyse wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation berichtet wurden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann nicht ausgeschlossen werden.

In Konsistenz zum beobachteten PFS-Vorteil war die mediane Behandlungsdauer mit 251 Tagen (Mittelwert 316 Tage) im Olaparib-Arm gegenüber 105 Tagen (Mittelwert 156 Tage) im Chemotherapie-Arm in der OlympiAD Studie mehr als doppelt so lang. Um die stark unterschiedliche Behandlungs- und damit auch Beobachtungsdauer methodisch zu berücksichtigen, werden ausschließlich das HR als Effektschätzer für die Beurteilung der beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen herangezogen.

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

Die Analysen zur Verträglichkeit von Olaparib im Vergleich zu Chemotherapie sind aus statistischer Sicht ausschließlich als explorativ anzusehen. AstraZeneca ist daher der Ansicht,

dass die Identifizierung von kausalen Zusammenhängen bezüglich des Olaparib-Sicherheitsprofils nicht allein anhand von p-Werten erfolgen sollte.

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

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE nach Schweregrad, Nicht schwere und schwere UE, UESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
UE	205	200 (97,6)	0,2	12,72	91	87 (95,6)	0,2	23,45	0,91 [0,70;1,17]; 0,4558	0,54 [0,42;0,70]; <0,0001	1,84 [0,48;7,01]; 0,3724 1,02 [0,97;1,07]; 0,4186 0,02 [-0,03;0,07]; 0,4157
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1+2)	205	122 (59,5)	1,2	1,42	91	42 (46,2)	NE	1,63	1,34 [0,97;1,87]; 0,0777	0,87 [0,61;1,24]; 0,4402	1,71 [1,04;2,82]; 0,0337 1,29 [1,01;1,65]; 0,0454 0,13 [0,01;0,26]; 0,0326
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	205	78 (38,0)	NE	0,55	91	45 (49,5)	5,6	1,74	0,45 [0,29;0,69]; 0,0002	0,31 [0,22;0,45]; <0,0001	0,63 [0,38;1,03]; 0,0671 0,77 [0,59;1,01]; 0,0584 -0,11 [-0,24;0,01]; 0,0678
SUE	205	34 (16,6)	NE	0,19	91	15 (16,5)	NE	0,37	0,55 [0,28;1,11]; 0,0978	0,52 [0,29;0,96]; 0,0367	1,01 [0,52;1,96]; 0,9826 1,01 [0,58;1,75]; 0,9826 0,00 [-0,09;0,09]; 0,9826
Therapieab-brüche aufgrund von UE	205	10 (4,9)	NE	0,05	91	7 (7,7)	22,3	0,16	0,29 [0,09;0,95]; 0,0415	0,32 [0,12;0,85]; 0,0216	0,62 [0,23;1,67]; 0,3409 0,63 [0,25;1,61]; 0,3391 -0,03 [-0,09;0,03]; 0,3751
UE, die zum Tod führen	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	0	NE	0,00	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
UESI: Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie	205	0	NE	0,00	91	0	NE	0,00	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC
UESI: Neue primäre Malignität	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	0	NE	0,00	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC
UESI: Pneumonitis	205	0	NE	0,00	91	0	NE	0,00	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer nicht stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test.

b: OR, RR und ARD unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells.

ARD: Absolute Risikodifferenz, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, ER: Estrogenrezeptor, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PgR: Progesteronrezeptor, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, vs.: Versus

Es traten im Olaparib-Arm bei 78 Patienten (38,0%) und im Chemotherapie-Arm bei 45 Patienten (49,5%) schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) auf. Die UE CTCAE-Grad ≥3 traten nicht nur häufiger, sondern auch schneller im Chemotherapie-Arm auf. Im Median trat ein CTCAE-Grad ≥3 im Chemotherapie-Arm schon nach 5,6 Monaten, während die mediane Zeit bis zum CTCAE-Grad ≥3 im Olaparib-Arm nicht erreicht wurde. Dieser Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib war nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant und entsprach einer Risikoreduktion um 55% (HR [95%-KI]: 0,45 [0,29;0,69]; p=0,0002).

Ein weiterer statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib zeigte sich auch für Therapieabbrüche aufgrund von UE. Die Patienten brachen im Median nach 22,3 Monaten die Behandlung ab aufgrund eines UE, während der Median im Olaparib-Arm nicht erreicht wurde. Dieser Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib war statistisch signifikant und gleichzusetzen mit einer klinisch relevanten Risikoreduktion von 71% (HR [95%-KI]: 0,29 [0,09;0,95]; p=0,0415).

Für die Endpunkte Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, Anzahl der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE, Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE, Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führen und Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI (Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, neue primäre Malignität, Pneumonitis) wurden für die Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikant Unterschiede beobachtet.

Für fast alle Patienten wurde mindestens ein UE im Verlauf der Studie dokumentiert (97,6% im Olaparib-Arm und 95,6% im Chemotherapie-Arm). Nicht schwere UE traten bei 59,5% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 46,2% der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. SUE traten im Verlauf der Studie bei 16,6% der Patienten im Olaparib-Arm auf, im Chemotherapie-Arm bei 16,5% der Patienten. Im Olaparib-Arm verstarb ein Patient, während im Chemotherapie-Arm kein Patient aufgrund eines UE verstarb.

Die Auswertungen der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 57 bis Abbildung 61) veranschaulicht.

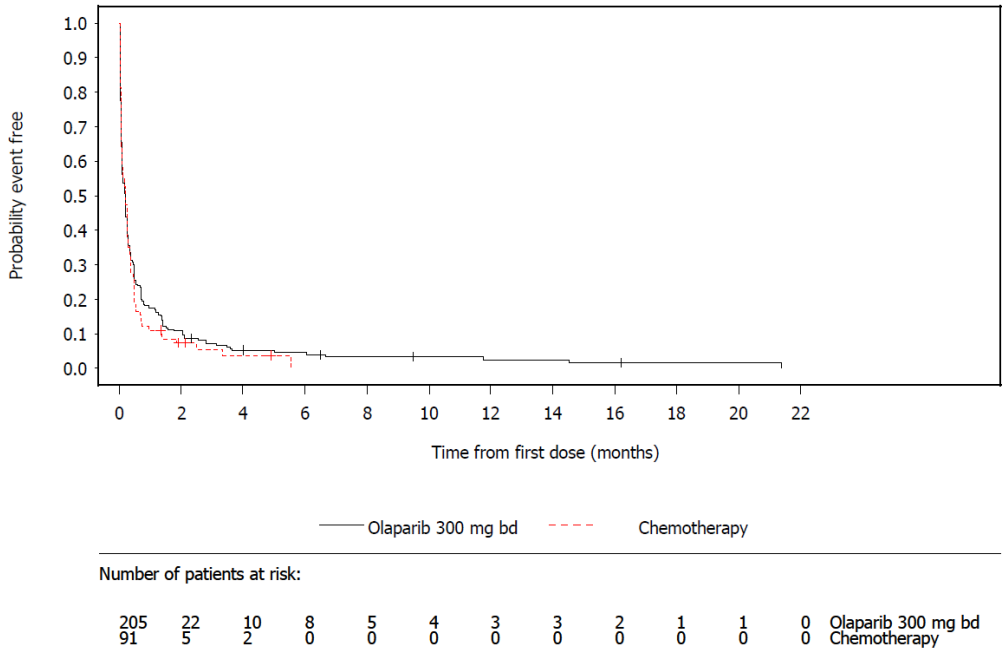


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE (Gesamtpopulation, Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 25.09.2017)
UE: Unerwünschtes Ereignis

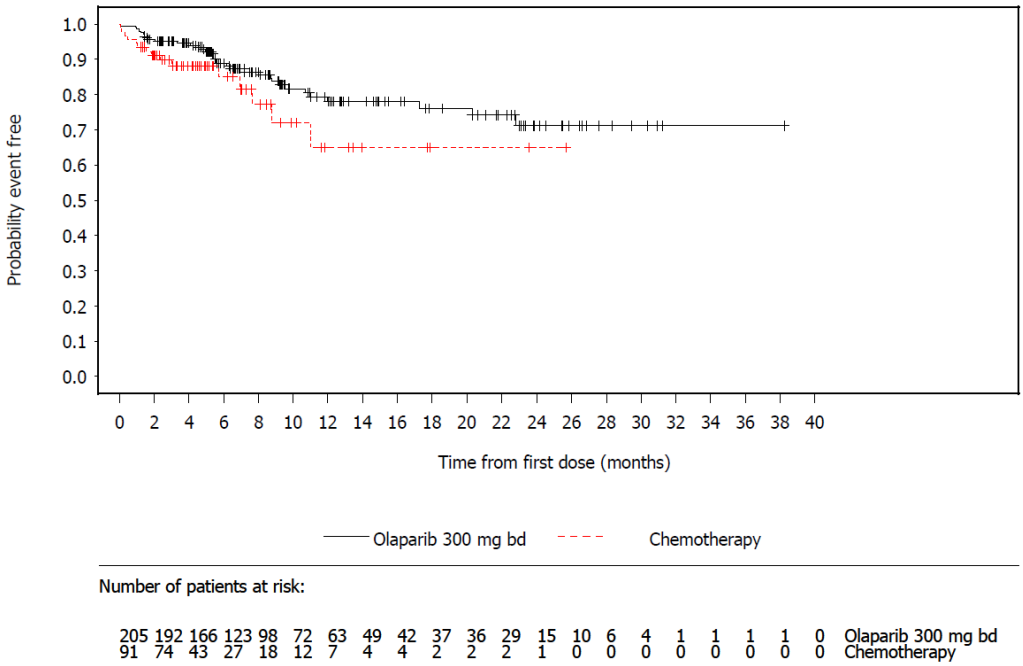


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE (Gesamtpopulation, Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 25.09.2017)
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

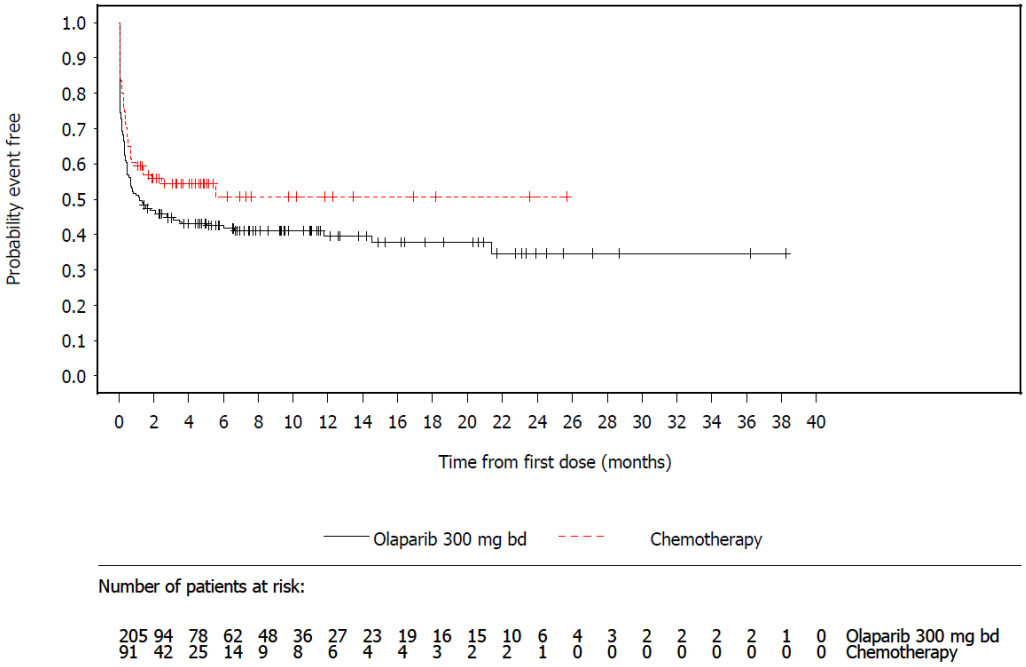


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patienten mit mindestens einem nicht schweren UE (Gesamtpopulation, Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 25.09.2017)
UE: Unerwünschtes Ereignis

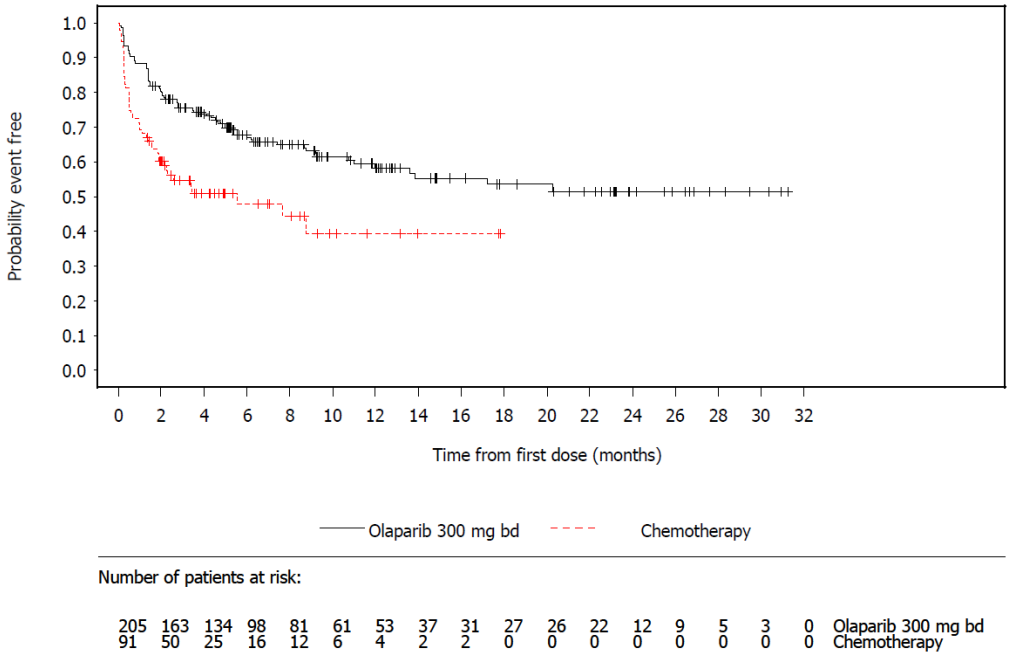


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE (Gesamtpopulation, Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 25.09.2017)
UE: Unerwünschtes Ereignis

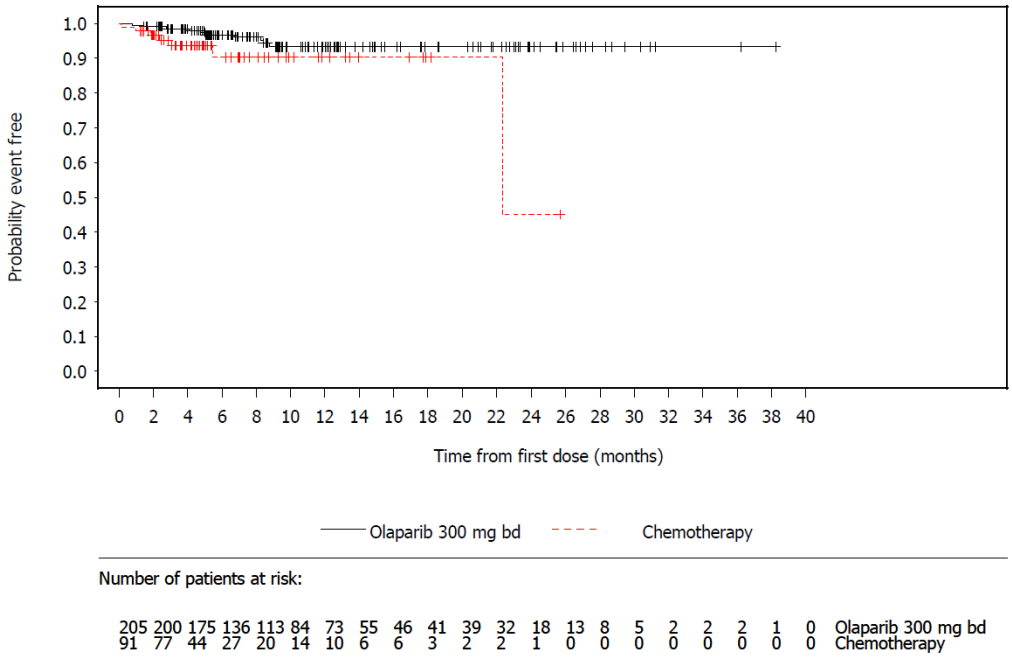


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patienten mit Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtpopulation, Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 25.09.2017)
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-43: Übersicht der statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Gesamtraten (basierend auf dem Hazard Ratio) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	**PT**	**UE**	**UE CTCAE-Grad 1+2**	**UE CTCAE-Grad ≥3**	**SUE**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gesamt	↑	↑↑		
	Schleimhautentzündung	↑			
Augenerkrankungen	Tränensekretion verstärkt	↑	↑		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gesamt	↑↑	↑↑	↑↑	
	Alopezie	↑↑	↑↑		
	Hand-Fuß-Syndrom[a]	↑↑	↑↑		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gesamt				↑↑
	Anämie			↓	
	Neutropenie	↑↑	↑	↑↑	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	↑↑	↑↑		
	Übelkeit	↓	↓		
	Erbrechen		↓		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie	↑↑	↑↑		
Gefäßerkrankungen	Gesamt	↑↑		↑↑	↑↑↑
Leber- und Gallenerkrankungen	Gesamt	↑↑			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	↑	↑		
	Myalgie	↑↑	↑		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	↑			
	Vitamin D-Mangel	↑↑	↑↑		
Untersuchungen	Gesamt	↑		↑↑↑	
	Alaninaminotransferase erhöht		↑		
	Aspartataminotransferase erhöht	↑	↑↑		
	Neutrophilenzahl erniedrigt	↑↑		↑↑↑	
	Leukozytenzahl erniedrigt			↑↑↑	

a: Hand-Fuß-Syndrom entspricht dem PT Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom.
Pfeile kennzeichnen ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den beiden Behandlungsarmen, die Bestimmung des Ausmaßes des Unterschiedes orientiert sich an der IQWiG-Methodik.
↑↑↑ erheblicher Unterschied zum Vorteil von Olaparib; ↓↓↓ erheblicher Unterschied zum Nachteil von Olaparib
↑↑ beträchtlicher Unterschied zum Vorteil von Olaparib; ↓↓ beträchtlicher Unterschied zum Nachteil von Olaparib
↑ geringer Unterschied zum Vorteil von Olaparib; ↓ geringer Unterschied zum Nachteil von Olaparib
CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien unerwünschter Ereignisse, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, PT: Preferred Term, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT der Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
UE	205	106 (51,7)	7,9	0,90	91	56 (61,5)	1,5	2,51	0,58 [0,40;0,83]; 0,0028	0,36 [0,26;0,50]; <0,0001	0,67 [0,40;1,11]; 0,1178 0,84 [0,68;1,04]; 0,1034 -0,10 [-0,22;0,02]; 0,1116
CTCAE-Grad 1+2	205	96 (46,8)	16,9	0,77	91	54 (59,3)	1,9	2,27	0,52 [0,36;0,76]; 0,0008	0,34 [0,24;0,47]; <0,0001	0,60 [0,37;1,00]; 0,0478 0,79 [0,63;0,99]; 0,0383 -0,13 [-0,25;-0,00]; 0,0442
CTCAE-Grad ≥3	205	10 (4,9)	NE	0,05	91	2 (2,2)	NE	0,05	1,61 [0,43;6,05]; 0,4808	1,17 [0,26;5,33]; 0,8412	2,28 [0,49;10,63]; 0,2933 2,22 [0,50;9,93]; 0,2969 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2127
Schleimhautentzündung											
UE	205	5 (2,4)	NE	0,03	91	6 (6,6)	NE	0,14	0,22 [0,06;0,85]; 0,0283	0,19 [0,06;0,61]; 0,0053	0,35 [0,11;1,19]; 0,0937 0,37 [0,12;1,18]; 0,0931 -0,04 [-0,10;0,01]; 0,1401
CTCAE-Grad 1+2	205	5 (2,4)	NE	0,03	91	6 (6,6)	NE	0,14	0,22 [0,06;0,85]; 0,0283	0,19 [0,06;0,61]; 0,0053	0,35 [0,11;1,19]; 0,0937 0,37 [0,12;1,18]; 0,0931 -0,04 [-0,10;0,01]; 0,1401

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
SOC Augenerkrankungen											
Tränensekretion verstärkt											
UE	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	3 (3,3)	NE	0,07	0,09 [0,01;0,84]; 0,0340	0,07 [0,01;0,70]; 0,0235	0,14 [0,01;1,40]; 0,0950 0,15 [0,02;1,40]; 0,0960 -0,03 [-0,07;0,01]; 0,1464
CTCAE-Grad 1+2	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	3 (3,3)	NE	0,07	0,09 [0,01;0,84]; 0,0340	0,07 [0,01;0,70]; 0,0235	0,14 [0,01;1,40]; 0,0950 0,15 [0,02;1,40]; 0,0960 -0,03 [-0,07;0,01]; 0,1464
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes											
UE	205	41 (20,0)	NE	0,25	91	41 (45,1)	6,9	1,60	0,23 [0,14;0,38]; <0,0001	0,16 [0,10;0,24]; <0,0001	0,30 [0,18;0,52]; <0,0001 0,44 [0,31;0,63]; <0,0001 -0,25 [-0,37;-0,13]; <0,0001
CTCAE-Grad 1+2	205	40 (19,5)	NE	0,25	91	38 (41,8)	7,6	1,34	0,26 [0,15;0,44]; <0,0001	0,19 [0,12;0,29]; <0,0001	0,34 [0,20;0,58]; <0,0001 0,47 [0,32;0,68]; <0,0001 -0,22 [-0,34;-0,11]; 0,0001
CTCAE-Grad ≥3	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	3 (3,3)	NE	0,07	0,05 [0,00;0,53]; 0,0131	0,07 [0,01;0,69]; 0,0223	0,14 [0,01;1,40]; 0,0950 0,15 [0,02;1,40]; 0,0960 -0,03 [-0,07;0,01]; 0,1464

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
Alopezie											
UE	205	7 (3,4)	NE	0,04	91	12 (13,2)	NE	0,30	0,12 [0,04;0,34]; <0,0001	0,12 [0,05;0,31]; <0,0001	0,23 [0,09;0,61]; 0,0032 0,26 [0,11;0,64]; 0,0032 -0,10 [-0,17;-0,02]; 0,0095
CTCAE-Grad 1+2	205	7 (3,4)	NE	0,04	91	12 (13,2)	NE	0,30	0,12 [0,04;0,34]; <0,0001	0,12 [0,05;0,31]; <0,0001	0,23 [0,09;0,61]; 0,0032 0,26 [0,11;0,64]; 0,0032 -0,10 [-0,17;-0,02]; 0,0095
Hand-Fuß-Syndrom											
UE	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	19 (20,9)	NE	0,59	0,02 [0,01;0,07]; <0,0001	0,01 [0,00;0,07]; <0,0001	0,02 [0,00;0,14]; 0,0001 0,02 [0,00;0,17]; 0,0002 -0,20 [-0,29;-0,12]; <0,0001
CTCAE-Grad 1+2	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	17 (18,7)	NE	0,50	0,02 [0,01;0,07]; <0,0001	0,01 [0,00;0,08]; <0,0001	0,02 [0,00;0,16]; 0,0002 0,03 [0,00;0,19]; 0,0004 -0,18 [-0,26;-0,10]; <0,0001
CTCAE-Grad ≥3	205	0	NE	0,00	91	2 (2,2)	NE	0,05	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
SUE	205	6 (2,9)	NE	0,03	91	6 (6,6)	NE	0,14	0,23 [0,06;0,88]; 0,0312	0,23 [0,07;0,70]; 0,0100	0,43 [0,13;1,36]; 0,1505 0,44 [0,15;1,34]; 0,1495 -0,04 [-0,09;0,02]; 0,1991

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
Anämie											
UE	205	81 (39,5)	NE	0,58	91	23 (25,3)	NE	0,67	1,25 [0,81;1,94]; 0,3131	0,85 [0,54;1,36]; 0,5037	1,93 [1,11;3,35]; 0,0189 1,56 [1,06;2,31]; 0,0254 0,14 [0,03;0,25]; 0,0124
CTCAE-Grad 1+2	205	49 (23,9)	NE	0,31	91	19 (20,9)	NE	0,54	0,88 [0,51;1,53]; 0,6545	0,57 [0,34;0,97]; 0,0373	1,19 [0,65;2,17]; 0,5686 1,14 [0,72;1,83]; 0,5717 0,03 [-0,07;0,13]; 0,5609
CTCAE-Grad ≥3	205	32 (15,6)	NE	0,18	91	4 (4,4)	NE	0,09	2,22 [1,05;4,69]; 0,0369	1,96 [0,69;5,55]; 0,2030	4,02 [1,38;11,74]; 0,0108 3,55 [1,29;9,75]; 0,0139 0,11 [0,05;0,18]; 0,0007
Neutropenie											
UE	205	37 (18,0)	NE	0,23	91	28 (30,8)	14,9	0,86	0,34 [0,19;0,60]; 0,0002	0,27 [0,17;0,44]; <0,0001	0,50 [0,28;0,88]; 0,0158 0,59 [0,38;0,90]; 0,0137 -0,13 [-0,24;-0,02]; 0,0215
CTCAE-Grad 1+2	205	26 (12,7)	NE	0,16	91	16 (17,6)	NE	0,43	0,42 [0,20;0,86]; 0,0184	0,37 [0,20;0,68]; 0,0016	0,68 [0,35;1,34]; 0,2669 0,72 [0,41;1,28]; 0,2628 -0,05 [-0,14;0,04]; 0,2887
CTCAE-Grad ≥3	205	11 (5,4)	NE	0,06	91	12 (13,2)	NE	0,31	0,32 [0,13;0,79]; 0,0135	0,19 [0,08;0,44]; <0,0001	0,37 [0,16;0,88]; 0,0245 0,41 [0,19;0,89]; 0,0239 -0,08 [-0,15;-0,00]; 0,0438

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
Mundtrockenheit											
UE	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	4 (4,4)	NE	0,09	0,10 [0,01;0,65]; 0,0162	0,06 [0,01;0,50]; 0,0099	0,11 [0,01;0,97]; 0,0467 0,11 [0,01;0,98]; 0,0478 -0,04 [-0,08;0,00]; 0,0761
CTCAE-Grad 1+2	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	4 (4,4)	NE	0,09	0,10 [0,01;0,65]; 0,0162	0,06 [0,01;0,50]; 0,0099	0,11 [0,01;0,97]; 0,0467 0,11 [0,01;0,98]; 0,0478 -0,04 [-0,08;0,00]; 0,0761
Übelkeit											
UE	205	119 (58,0)	1,6	1,37	91	32 (35,2)	14,5	0,98	1,69 [1,20;2,37]; 0,0028	1,39 [0,94;2,06]; 0,0946	2,55 [1,53;4,26]; 0,0003 1,65 [1,22;2,23]; 0,0012 0,23 [0,11;0,35]; 0,0002
CTCAE-Grad 1+2	205	119 (58,0)	1,6	1,37	91	31 (34,1)	14,5	0,95	1,73 [1,23;2,44]; 0,0017	1,44 [0,97;2,14]; 0,0687	2,68 [1,60;4,48]; 0,0002 1,70 [1,25;2,32]; 0,0007 0,24 [0,12;0,36]; <0,0001
CTCAE-Grad ≥3	205	0	NE	0,00	91	1 (1,1)	NE	0,02	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
Erbrechen											
UE	205	66 (32,2)	34,4	0,44	91	14 (15,4)	NE	0,34	1,64 [0,99;2,71]; 0,0550	1,29 [0,73;2,30]; 0,3834	2,61 [1,38;4,95]; 0,0033 2,09 [1,24;3,52]; 0,0055 0,17 [0,07;0,27]; 0,0008
CTCAE-Grad 1+2	205	66 (32,2)	34,4	0,44	91	13 (14,3)	NE	0,32	1,73 [1,04;2,87]; 0,0337	1,39 [0,77;2,53]; 0,2731	2,85 [1,48;5,49]; 0,0018 2,25 [1,31;3,87]; 0,0032 0,18 [0,08;0,28]; 0,0003
CTCAE-Grad ≥3	205	0	NE	0,00	91	1 (1,1)	NE	0,02	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC
SOC Erkrankungen des Nervensystems											
Periphere sensorische Neuropathie											
UE	205	3 (1,5)	NE	0,02	91	9 (9,9)	NE	0,22	0,05 [0,01;0,20]; <0,0001	0,07 [0,02;0,26]; <0,0001	0,14 [0,04;0,51]; 0,0032 0,15 [0,04;0,53]; 0,0035 -0,08 [-0,15;-0,02]; 0,0093
CTCAE-Grad 1+2	205	3 (1,5)	NE	0,02	91	8 (8,8)	NE	0,20	0,06 [0,01;0,23]; <0,0001	0,08 [0,02;0,30]; 0,0002	0,15 [0,04;0,60]; 0,0067 0,17 [0,05;0,61]; 0,0070 -0,07 [-0,13;-0,01]; 0,0175
CTCAE-Grad ≥3	205	0	NE	0,00	91	1 (1,1)	NE	0,02	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
SOC Gefäßerkrankungen											
UE	205	14 (6,8)	NE	0,08	91	13 (14,3)	NE	0,33	0,24 [0,10;0,60]; 0,0022	0,23 [0,11;0,49]; 0,0001	0,44 [0,20;0,98]; 0,0440 0,48 [0,23;0,98]; 0,0426 -0,07 [-0,15;0,01]; 0,0669
CTCAE-Grad 1+2	205	12 (5,9)	NE	0,06	91	8 (8,8)	NE	0,20	0,46 [0,16;1,26]; 0,1308	0,33 [0,14;0,81]; 0,0156	0,65 [0,25;1,64]; 0,3560 0,67 [0,28;1,57]; 0,3539 -0,03 [-0,10;0,04]; 0,3864
CTCAE-Grad ≥3	205	2 (1,0)	NE	0,01	91	5 (5,5)	NE	0,12	0,03 [0,00;0,22]; 0,0004	0,09 [0,02;0,45]; 0,0037	0,17 [0,03;0,89]; 0,0360 0,18 [0,04;0,90]; 0,0366 -0,05 [-0,09;0,00]; 0,0690
SUE	205	2 (1,0)	NE	0,01	91	3 (3,3)	NE	0,07	0,04 [0,00;0,45]; 0,0088	0,15 [0,03;0,90]; 0,0376	0,29 [0,05;1,76]; 0,1781 0,30 [0,05;1,74]; 0,1781 -0,02 [-0,06;0,02]; 0,2443
SOC Leber- und Gallenerkrankungen											
UE	205	3 (1,5)	NE	0,02	91	4 (4,4)	NE	0,09	0,11 [0,02;0,71]; 0,0200	0,17 [0,04;0,75]; 0,0195	0,32 [0,07;1,47]; 0,1445 0,33 [0,08;1,46]; 0,1443 -0,03 [-0,07;0,02]; 0,2037
CTCAE-Grad 1+2	205	3 (1,5)	NE	0,02	91	2 (2,2)	NE	0,05	0,33 [0,04;2,83]; 0,3098	0,34 [0,06;2,03]; 0,2352	0,66 [0,11;4,02]; 0,6532 0,67 [0,11;3,92]; 0,6529 -0,01 [-0,04;0,03]; 0,6749
CTCAE-Grad ≥3	205	0	NE	0,00	91	2 (2,2)	NE	0,05	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen											
Muskelspasmen											
UE	205	4 (2,0)	NE	0,02	91	4 (4,4)	NE	0,10	0,17 [0,03;0,95]; 0,0438	0,22 [0,06;0,89]; 0,0336	0,43 [0,11;1,77]; 0,2439 0,44 [0,11;1,74]; 0,2431 -0,02 [-0,07;0,02]; 0,2995
CTCAE-Grad 1+2	205	4 (2,0)	NE	0,02	91	4 (4,4)	NE	0,10	0,17 [0,03;0,95]; 0,0438	0,22 [0,06;0,89]; 0,0336	0,43 [0,11;1,77]; 0,2439 0,44 [0,11;1,74]; 0,2431 -0,02 [-0,07;0,02]; 0,2995
Myalgie											
UE	205	8 (3,9)	NE	0,04	91	9 (9,9)	NE	0,22	0,23 [0,07;0,68]; 0,0083	0,20 [0,08;0,52]; 0,0009	0,37 [0,14;0,99]; 0,0482 0,39 [0,16;0,99]; 0,0475 -0,06 [-0,13;0,01]; 0,0790
CTCAE-Grad 1+2	205	8 (3,9)	NE	0,04	91	8 (8,8)	NE	0,19	0,26 [0,08;0,81]; 0,0207	0,22 [0,08;0,60]; 0,0028	0,42 [0,15;1,16]; 0,0944 0,44 [0,17;1,15]; 0,0933 -0,05 [-0,11;0,02]; 0,1340
CTCAE-Grad ≥3	205	0	NE	0,00	91	1 (1,1)	NE	0,02	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
Hypokaliämie											
UE	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	3 (3,3)	NE	0,07	0,10 [0,01;0,91]; 0,0412	0,08 [0,01;0,72]; 0,0250	0,14 [0,01;1,40]; 0,0950 0,15 [0,02;1,40]; 0,0960 -0,03 [-0,07;0,01]; 0,1464
CTCAE-Grad 1+2	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	2 (2,2)	NE	0,05	0,15 [0,01;1,86]; 0,1402	0,11 [0,01;1,25]; 0,0752	0,22 [0,02;2,44]; 0,2162 0,22 [0,02;2,42]; 0,2166 -0,02 [-0,05;0,01]; 0,2888
CTCAE-Grad ≥3	205	0	NE	0,00	91	1 (1,1)	NE	0,02	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC
Vitamin D-Mangel											
UE	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	1 (1,1)	NE	0,02	0,00 [0,00;0,60]; 0,0311	0,23 [0,01;3,62]; 0,2933	0,44 [0,03;7,13]; 0,5644 0,44 [0,03;7,02]; 0,5642 -0,01 [-0,03;0,02]; 0,6095
CTCAE-Grad 1+2	205	1 (0,5)	NE	0,01	91	1 (1,1)	NE	0,02	0,00 [0,00;0,60]; 0,0311	0,23 [0,01;3,62]; 0,2933	0,44 [0,03;7,13]; 0,5644 0,44 [0,03;7,02]; 0,5642 -0,01 [-0,03;0,02]; 0,6095

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
SOC Untersuchungen											
UE	205	72 (35,1)	27,6	0,49	91	36 (39,6)	NE	1,18	0,61 [0,39;0,95]; 0,0302	0,41 [0,28;0,62]; <0,0001	0,83 [0,50;1,38]; 0,4645 0,89 [0,65;1,22]; 0,4588 -0,04 [-0,16;0,08]; 0,4679
CTCAE-Grad 1+2	205	49 (23,9)	NE	0,30	91	17 (18,7)	NE	0,44	0,99 [0,57;1,73]; 0,9707	0,69 [0,40;1,19]; 0,1835	1,37 [0,74;2,53]; 0,3205 1,28 [0,78;2,10]; 0,3275 0,05 [-0,05;0,15]; 0,3018
CTCAE-Grad ≥3	205	23 (11,2)	NE	0,13	91	19 (20,9)	NE	0,52	0,33 [0,16;0,66]; 0,0020	0,25 [0,13;0,45]; <0,0001	0,48 [0,25;0,93]; 0,0303 0,54 [0,31;0,94]; 0,0283 -0,10 [-0,19;-0,00]; 0,0440
Alaninaminotransferase erhöht											
UE	205	24 (11,7)	NE	0,14	91	16 (17,6)	NE	0,43	0,50 [0,25;1,01]; 0,0536	0,32 [0,17;0,60]; 0,0004	0,62 [0,31;1,24]; 0,1752 0,67 [0,37;1,19]; 0,1711 -0,06 [-0,15;0,03]; 0,1995
CTCAE-Grad 1+2	205	21 (10,2)	NE	0,12	91	15 (16,5)	NE	0,40	0,45 [0,21;0,95]; 0,0357	0,29 [0,15;0,57]; 0,0003	0,58 [0,28;1,18]; 0,1329 0,62 [0,34;1,15]; 0,1295 -0,06 [-0,15;0,02]; 0,1589
CTCAE-Grad ≥3	205	3 (1,5)	NE	0,02	91	1 (1,1)	NE	0,02	1,25 [0,15;10,70]; 0,8371	0,69 [0,07;6,63]; 0,7474	1,34 [0,14;13,03]; 0,8028 1,33 [0,14;12,63]; 0,8029 0,00 [-0,02;0,03]; 0,7913

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
Aspartataminotransferase erhöht											
UE	205	20 (9,8)	NE	0,11	91	15 (16,5)	NE	0,39	0,39 [0,18;0,85]; 0,0178	0,29 [0,15;0,56]; 0,0003	0,55 [0,27;1,13]; 0,1017 0,59 [0,32;1,10]; 0,0986 -0,07 [-0,15;0,02]; 0,1269
CTCAE-Grad 1+2	205	15 (7,3)	NE	0,08	91	15 (16,5)	NE	0,39	0,25 [0,11;0,58]; 0,0013	0,21 [0,10;0,44]; <0,0001	0,40 [0,19;0,86]; 0,0187 0,44 [0,23;0,87]; 0,0178 -0,09 [-0,18;-0,01]; 0,0328
CTCAE-Grad ≥3	205	5 (2,4)	NE	0,03	91	0	NE	0,00	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC	NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC NC [NC;NC]; NC
Neutrophilenzahl erniedrigt											
UE	205	23 (11,2)	NE	0,13	91	17 (18,7)	NE	0,47	0,39 [0,19;0,81]; 0,0110	0,27 [0,15;0,51]; <0,0001	0,55 [0,28;1,09]; 0,0862 0,60 [0,34;1,07]; 0,0829 -0,07 [-0,17;0,02]; 0,1080
CTCAE-Grad 1+2	205	13 (6,3)	NE	0,07	91	5 (5,5)	NE	0,12	0,86 [0,29;2,52]; 0,7817	0,59 [0,21;1,65]; 0,3111	1,16 [0,40;3,37]; 0,7786 1,15 [0,42;3,14]; 0,7790 0,01 [-0,05;0,07]; 0,7728
CTCAE-Grad ≥3	205	10 (4,9)	NE	0,05	91	12 (13,2)	NE	0,31	0,21 [0,08;0,55]; 0,0015	0,17 [0,07;0,40]; <0,0001	0,34 [0,14;0,81]; 0,0155 0,37 [0,17;0,82]; 0,0151 -0,08 [-0,16;-0,01]; 0,0310

OlympiAD Endpunkt	**Olaparib**				**Chemotherapie**				**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**ID**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**IDV [95%-KI]; p-Wert**	**OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
Leukozytenzahl erniedrigt											
UE	205	33 (16,1)	NE	0,19	91	19 (20,9)	NE	0,50	0,58 [0,31;1,08]; 0,0839	0,38 [0,22;0,67]; 0,0008	0,73 [0,39;1,36]; 0,3198 0,77 [0,46;1,28]; 0,3152 -0,05 [-0,15;0,05]; 0,3364
CTCAE-Grad 1+2	205	26 (12,7)	NE	0,15	91	10 (11,0)	NE	0,25	0,92 [0,44;1,95]; 0,8285	0,59 [0,29;1,23]; 0,1623	1,18 [0,54;2,55]; 0,6810 1,15 [0,58;2,29]; 0,6822 0,02 [-0,06;0,10]; 0,6734
CTCAE-Grad ≥3	205	7 (3,4)	NE	0,04	91	9 (9,9)	NE	0,22	0,22 [0,07;0,67]; 0,0077	0,17 [0,06;0,46]; 0,0005	0,32 [0,12;0,89]; 0,0296 0,35 [0,13;0,90]; 0,0293 -0,06 [-0,13;0,00]; 0,0552

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer nicht stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test.

b: OR, RR und ARD unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells.

ARD: Absolute Risikodifferenz, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, ER: Estrogenrezeptor, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PgR: Progesteronrezeptor, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten im Olaparib-Arm bei 106 Patienten (51,7%) und im Chemotherapie-Arm bei 56 Patienten (61,5%) auf. Diese UE traten im Chemotherapie-Arm im Median schon nach 1,5 Monaten auf und damit 5-mal schneller im Vergleich zu Olaparib-Arm (7,9 Monate). Dieser Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib war statistisch signifikant und entsprach einer 42% Risikoreduktion (HR [95%-KI]: 0,58 [0,40;0,83]; p=0,0028). In den meisten Fällen waren diese Ereignisse von nicht-schwerer Ausprägung. CTCAE-Grad 1+2 aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten im Olaparib-Arm bei 96 Patienten (46,8%) im Median nach 16,9 Monaten und im Chemotherapie-Arm bei 54 Patienten (59,3%) im Median nach 1,9 Monaten auf. Für nicht schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,52 [0,36;0,76]; p=0,0008). Dies entsprach einer Risikoreduktion von 48% unter Olaparib. Schwere UE traten im Olaparib-Arm nur bei zehn Patienten (4,9%) und im Chemotherapie-Arm bei zwei Patienten (2,2%) auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Schleimhautentzündung aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schleimhautentzündungen traten im Olaparib-Arm bei fünf Patienten (2,4%) und im Chemotherapie-Arm bei sechs Patienten (6,6%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,22 [0,06;0,85]; p=0,0283). Alle Ereignisse waren von nicht schwerer Ausprägung.

Tränensekretion verstärkt aus der SOC Augenerkrankungen

Verstärkte Tränensekretion trat im Olaparib-Arm bei einem Patienten (0,5%) und im Chemotherapie-Arm bei drei Patienten (3,3%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,09 [0,01;0,84]; p=0,0340). Alle Ereignisse waren von nicht schwerer Ausprägung.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten im Olaparib-Arm bei 41 Patienten (20,0%) und im Chemotherapie-Arm bei 41 Patienten (45,1%) auf. Die UE traten im Chemotherapie-Arm in Median nach 6,9 Monaten, während das Median im Olaparib-Arm nicht erreicht wurde. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,23 [0,14;0,38]; p<0,0001). Dieser entsprach einer Risikoreduktion von 77%. In den meisten Fällen waren diese Ereignisse von nicht schwerer Ausprägung. CTCAE-Grad 1+2 aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten im Olaparib-Arm bei 40 Patienten (19,5%) auf, ohne die mediane Zeit zu erreichen und im Chemotherapie-Arm bei 38 Patienten (41,8%). Im Chemotherapie-Arm traten die Ereignisse im Median nach 7,6 Monaten auf, im Olaparib-Arm wurde der Median nicht erreicht. Für CTCAE-Grad 1+2 aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,26 [0,15;0,44]; p<0,0001). Wie nachfolgend dargelegt, sind die

hier beschriebenen positiven Effekte für Olaparib hauptsächlich auf Alopezie und Hand-Fuß-Syndrom zurückzuführen. Für beide UE gilt eine schwere Beeinträchtigung der Patienten bereits bei einer Ausprägung von Grad 2. Auch die CTCAE-Grad ≥3 aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten statistisch signifikant weniger zugunsten von Olaparib auf. Im Olaparib-Arm nur bei einem Patienten (0,5%) und im Chemotherapie-Arm bei drei Patienten (3,3%) auf (HR [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,53]; p=0,0131).

Alopezie aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Alopezie trat im Olaparib-Arm bei sieben Patienten (3,4%) und im Chemotherapie-Arm bei zwölf Patienten (13,2%) auf. Dieser Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,12 [0,04;0,34]; p<0,0001) und entsprach einer Risikoreduktion von 88%. Hierbei ist zu beachten, dass Alopezie nur in die Grade 1 und 2 differenziert wird (Grad ≥3 gibt es nicht) und Grad 2 einen Haarverlust von über 50% des Normalhaares bedeutet. Aus diesem Grund ist diese Ausprägung bereits als schwere Nebenwirkung zu bewerten. Grad 2 Alopezie trat für Olaparib bei 0,5% und unter Chemotherapie für 5,5% der Patienten auf.

Hand-Fuß-Syndrom aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Hand-Fuß-Syndrom trat im Olaparib-Arm bei einem Patienten (0,5%) und im Chemotherapie-Arm bei 19 Patienten (20,9%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,02 [0,01;0,07]; p<0,0001), der einer Risikoreduktion von 98% entsprach. Auch hier muss genau auf die Ausprägungen geachtet werden, denn diese erstrecken sich lediglich bis zu Grad 3. Grad 1 bedeutet nur minimale Veränderungen des Hautbildes, während Grad 2 bereits eine Schmerzsymptomatik beinhaltet, die sich auf die Ausübung eines normalen Alltags negativ auswirken können. Grad 3 bedeutet sehr schwere Hautveränderungen mit Schmerzen und Einschränkung eines selbständigen Lebens der Patienten. Unter Olaparib traten keine Nebenwirkungen der Grade 2+3 auf, während mit 12,1% unter Chemotherapie die Mehrzahl eine schmerzbehaftete Symptomatik aufzeigte.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die schwerwiegenden UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten im Olaparib-Arm bei sechs Patienten (2,9%) und im Chemotherapie-Arm bei sechs Patienten (6,6%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,23 [0,06;0,88]; p=0,0312).

Anämie aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Anämie aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems trat im Olaparib-Arm bei 81 Patienten (39,5%) und im Chemotherapie-Arm bei 23 Patienten (25,3%) auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Anämien CTCAE-Grad 1+2 traten im Olaparib-Arm bei 49 Patienten (23,9%) und im Chemotherapie-Arm bei 19 Patienten (20,9%) auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Anämien CTCAE-Grad ≥3 traten im Olaparib-Arm bei 32 Patienten (15,6%) und im Chemotherapie-Arm bei vier Patienten (4,4%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zuungunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 2,22 [1,05;4,69]; p=0,0369). Die auftretenden Anämien sind in der Regel jedoch medizinisch beherrschbar und werden mit Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen und gegebenen¬falls mit Bluttransfusionen behandelt. In der Fachinformation zu Olaparib sind dazu spezifische Dosisanpassungen festgelegt. Grad 4 Anämie mit lebensbedrohlicher Situation und sofortiger Behandlungsbedürftigkeit trat sowohl bei Olaparib als auch Chemotherapie bei lediglich einem Patienten auf.

Neutropenie aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems trat im Olaparib-Arm bei 37 Patienten (18,0%) und im Chemotherapie-Arm bei 28 Patienten (30,8%) auf. Die Neutropenie trat im Median nach 14,9 Monaten im Chemotherapie-Arm auf, während der Median im Olaparib-Arm nicht erreicht wurde. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,34 [0,19;0,60]; p=0,0002). Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Olaparib zeigte sich für nicht-schwere, wie auch für schwere Neutropenien. Neutropenien CTCAE-Grad 1+2 traten im Olaparib-Arm bei 26 Patienten (12,7%) und im Chemotherapie-Arm bei 16 Patienten (17,6%) auf (HR [95%-KI]: 0,42 [0,20;0,86]; p=0,0184). Neutropenien CTCAE-Grad ≥3 traten im Olaparib-Arm bei elf Patienten (5,4%) und im Chemotherapie-Arm bei zwölf Patienten (13,2%) auf (HR [95%-KI]: 0,32 [0,13;0,79]; p=0,0135). Eine febrile Neutropenie, mit dem Risiko für lebensbedrohliche Infektionen, trat unter der Therapie mit Olaparib nicht auf, im Chemotherapie-Arm jedoch bei insgesamt drei Patienten. CTCAE-Grad 3 febrile Neutropenie mit absoluter Neutrophilenzahl <1000/mm^3 und einer einzelnen Temperatur von >38.3°C oder einer andauernden Temperatur von ≥38°C über mehr als eine Std. trat bei einem Patienten auf, bei zwei Patienten zeigte sich eine lebensbedrohliche febrile Neutropenie von Grad 4.

Mundtrockenheit aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Mundtrockenheit trat im Olaparib-Arm bei einem Patienten (0,5%) und im Chemotherapie-Arm bei vier Patienten (4,4%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,10 [0,01;0,65]; p=0,0162). Alle Ereignisse waren von nicht schwerer Ausprägung.

Übelkeit aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit trat im Olaparib-Arm bei 119 Patienten (58,0%) und im Chemotherapie-Arm bei 32 Patienten (35,2%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 1,69 [1,20;2,37]; p=0,0028). In allen Fällen waren die Ereignisse im Olaparib-Arm leicht bis mittelschwer in der Ausprägung. Ein schwerer Fall von Übelkeit trat im Chemotherapie-Arm (1,1%) und keiner im Olaparib-Arm auf.

Erbrechen aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Leichtes bis mitteschweres Erbrechen trat im Olaparib-Arm bei 66 Patienten (32,2%) und im Chemotherapie-Arm bei 13 Patienten (14,3%) auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 1,73 [1,04;2,87]; p=0,0337). Schwere Fälle von Erbrechen (CTCAE-Grad ≥3) traten im Olaparib-Arm bei keinem Patienten und im

Chemotherapie-Arm bei einem Patienten (1,1%) auf. Die Gesamtrate von Erbrechen über alle Schweregrade war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Periphere sensorische Neuropathie aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems

Periphere sensorische Neuropathien traten im Olaparib-Arm bei drei Patienten (1,5%) und im Chemotherapie-Arm bei neun Patienten (9,9%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,05 [0,01;0,20]; p<0,0001). In den meisten Fällen waren die Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Es traten im Olaparib-Arm bei drei Patienten (1,5%) und im Chemotherapie-Arm bei acht Patienten (8,8%) Ereignisse auf. Dieser Unterschied für periphere sensorische Neuropathie CTCAE-Grad 1+2 war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,06 [0,01;0,23]; p<0,0001). Periphere sensorische Neuropathie CTCAE-Grad ≥3 traten im Olaparib-Arm bei keinem Patienten und im Chemotherapie-Arm bei einem Patienten (1,1%) auf. Grad 3 Neuropathie bedeutet eine schwere Symptomatik, die eine Selbstversorgung des Patienten einschränkt.

SOC Gefäßerkrankungen

UE aus der SOC Gefäßerkrankungen traten im Olaparib-Arm bei 14 Patienten (6,8%) und im Chemotherapie-Arm bei 13 Patienten (14,3%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,24 [0,10;0,60]; p=0,0022). Dabei traten Ereignisse bei UE mit CTCAE Grad 1+2 im Olaparib-Arm bei 12 Patienten (5,9%) und im Chemotherapie-Arm bei acht Patienten (8,8%) auf, was in keinem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied resultierte. Bei zwei Patienten (1,0%) im Olaparib-Arm und bei fünf Patienten (5,5%;) im Chemotherapie-Arm traten zudem Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 auf. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,22]; p=0,0004).

Im Olaparib-Arm traten aus der SOC Gefäßerkrankungen mit CTCAE-Grad ≥3 die Ereignisse Aortenaneurysma und Beckenvenenthrombose auf. Im Chemotherapie-Arm traten aus dieser SOC die Ereignisse Lymphödem, Phlebitis sowie Venenthrombosen von CTCAE-Grad 3 und eine Embolie von CTCAE-Grad 4 auf. Diese Ereignisse erfordern medizinische Interventionen wie Lyse, Antikoagulation sowie invasive Maßnahmen und können auch lebensbedrohlich werden (Grad 4).

SUE aus der SOC Gefäßerkrankungen traten im Olaparib-Arm bei zwei Patienten (1,0%) und im Chemotherapie-Arm bei drei Patienten (3,3%) auf. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,04 [0,00;0,45]; p=0,0088).

SOC Leber- und Gallenerkrankungen

UE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen traten im Olaparib-Arm bei drei Patienten (1,5%) und im Chemotherapie-Arm bei vier Patienten (4,4%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,11 [0,02;0,71]; p=0,0200). CTCAE-Grad 1+2 Ereignisse aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen traten im Olaparib-Arm bei drei Patienten (1,5%) und im Chemotherapie-

Arm bei zwei Patienten (2,2%) auf. CTCAE-Grad ≥3 Ereignisse aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen traten im Olaparib-Arm bei keinem Patienten und im Chemotherapie-Arm bei zwei Patienten (2,2%) auf. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Muskelspasmen aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Muskelspasmen traten im Olaparib-Arm bei vier Patienten (2,0%) und im Chemotherapie-Arm bei vier Patienten (4,4%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,17 [0,03;0,95]; p=0,0438). Alle Ereignisse waren von leichter bis mittelschwerer Ausprägung.

Myalgie aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Myalgie trat im Olaparib-Arm bei acht Patienten (3,9%) und im Chemotherapie-Arm bei neun Patienten (9,9%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,23 [0,07;0,68]; p=0,0083). In den meisten Fällen waren die Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Es traten im Olaparib-Arm bei acht Patienten (3,9%) und im Chemotherapie-Arm bei acht Patienten (8,8%) Ereignisse auf. Für Myalgie CTCAE-Grad 1+2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,26 [0,08;0,81]; p=0,0207). Myalgie CTCAE-Grad ≥3 trat im Olaparib-Arm bei keinem Patienten und im Chemotherapie-Arm bei einem Patienten (1,1%) auf.

Hypokaliämie aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypokaliämie trat im Olaparib-Arm bei einem Patienten (0,5%) und im Chemotherapie-Arm bei drei Patienten (3,3%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,10 [0,01;0,91]; p=0,0412). In den meisten Fällen waren die Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Hypokaliämie CTCAE-Grad 1+2 trat im Olaparib-Arm bei einem Patienten (0,5%) und im Chemotherapie-Arm bei zwei Patienten (2,2%) Ereignisse auf. Hypokaliämie CTCAE-Grad ≥3 traten im Olaparib-Arm bei keinem Patienten und im Chemotherapie-Arm bei einem Patienten (1,1%) auf. Diese Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant.

Vitamin D-Mangel aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Vitamin D-Mangel traten im Olaparib-Arm bei einem Patienten (0,5%) und im Chemotherapie-Arm bei einem Patienten (1,1%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,00 [0,00;0,60]; p=0,0311). Alle Ereignisse waren von leichter bis mittelschwerer Ausprägung.

SOC Untersuchungen

UE aus der SOC Untersuchungen traten im Olaparib-Arm bei 72 Patienten (35,1%) und im Chemotherapie-Arm bei 36 Patienten (39,6%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,61 [0,39;0,95]; p=0,0302). Ereignisse von CTCAE-Grad 1+2 aus der SOC Untersuchungen traten im Olaparib-Arm bei 49 Patienten (23,9%) und im Chemotherapie-Arm bei 17 Patienten (18,7%) auf. Es zeigte sich

kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 aus der SOC Untersuchungen traten im Olaparib-Arm nur bei 23 Patienten (11,2%) und im Chemotherapie-Arm bei 19 Patienten (20,9%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,33 [0,16;0,66]; p=0,0020).

Alaninaminotransferase erhöht aus der SOC Untersuchungen

Erhöhte Alaninaminotransferase von CTCAE-Grad 1+2 trat im Olaparib-Arm bei 21 Patienten (10,2%) und im Chemotherapie-Arm bei 15 Patienten (16,5%) auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,45 [0,21;0,95]; p=0,0357). CTCAE-Grad ≥3 Fälle von erhöhter Alaninaminotransferase traten im Olaparib-Arm bei drei Patienten (1,5%) und im Chemotherapie-Arm bei einem Patienten (1,1%) auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Auch die Gesamtrate der erhöhten Alaninaminotransferase unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Armen.

Aspartataminotransferase erhöht aus der SOC Untersuchungen

Erhöhte Aspartataminotransferase trat im Olaparib-Arm bei 20 Patienten (9,8%) und im Chemotherapie-Arm bei 15 Patienten (16,5%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,39 [0,18;0,85]; p=0,0178). In den meisten Fällen waren die Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Es traten im Olaparib-Arm bei 15 Patienten (7,3%) und im Chemotherapie-Arm bei 15 Patienten (16,5%) Ereignisse auf. Für erhöhte Aspartataminotransferase CTCAE-Grad 1+2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,25 [0,11;0,58]; p=0,0013). Aspartataminotransferasen-Erhöhung CTCAE-Grad ≥3 trat im Olaparib-Arm bei fünf Patienten (2,4%) und im Chemotherapie-Arm bei keinem Patienten auf.

Neutrophilenzahl erniedrigt aus der SOC Untersuchungen

Erniedrigte Neutrophilenzahl trat im Olaparib-Arm bei 23 Patienten (11,2%) und im Chemotherapie-Arm bei 17 Patienten (18,7%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,39 [0,19;0,81]; p=0,0110). Während die meisten Fälle von erniedrigter Neutrophilenzahl im Olaparib-Arm von leichter bis mittelschwerer Ausprägung waren, waren im Chemotherapie-Arm besonders die schweren Fälle erhöht. Erniedrigte Neutrophilenzahl vom CTCAE-Grad 1+2 traten im Olaparib-Arm bei 13 Patienten (6,3%) und im Chemotherapie-Arm bei fünf Patienten (5,5%) auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Erniedrigte Neutrophilenzahl CTCAE-Grad ≥3 traten im Olaparib-Arm bei zehn Patienten (4,9%) und im Chemotherapie-Arm bei zwölf Patienten (13,2%) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,21 [0,08;0,55]; p=0,0015).

Leukozytenzahl erniedrigt aus der SOC Untersuchungen

Erniedrigte Leukozytenzahlen traten im Olaparib-Arm bei 33 Patienten (16,1%) und im Chemotherapie-Arm bei 19 Patienten (20,9%) auf. Erniedrigte Leukozytenzahlen CTCAE-Grad 1+2 traten im Olaparib-Arm bei 26 Patienten (12,7%) und im Chemotherapie-Arm bei 10 Patienten (11,0%) auf. Beide Analysen zeigten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Während die Gesamtrate, sowie leichte bis mittelschweren Fälle der

erniedrigten Leukozytenzahlen keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwiesen, waren die erniedrigten Leukozytenzahlen von CTCAE-Grad ≥3 statistisch signifikant zugunsten von Olaparib. CTCAE-Grad ≥3 von erniedrigten Leukozytenzahlen traten im Olaparib-Arm bei sieben Patienten (3,4%) und im Chemotherapie-Arm bei neun Patienten (9,9%) auf (HR [95%-KI]: 0,22 [0,07;0,67]; p=0,0077).

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

Die Ergebnisse getrennt nach SOC und PT zu Patienten mit UE respektive nicht schweren UE mit CTCAE-Grad 1+2 und einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme, Patienten mit schweren UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme und Patienten mit SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme werden in Anhang 4-G berichtet.

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

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien sowie die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das Methodenpapier 5.0 des IQWiG [39]). Diese Aspekte müssen bei der Bewertung berücksichtigt werden. Eventuelle Effektmodifikationen müssen daher auch hinsichtlich ihrer physiologischen Plausibilität diskutiert werden, um sinnvoll eingeordnet werden zu können.

Für den Fall, dass zu wenige Ereignisse für eine aussagekräftige Analyse einer Subgruppe vorlagen, wurden keine formalen Interaktionstests durchgeführt.

Im Folgenden werden p-Werte der Interaktionstests berechnet sofern jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasste bzw. mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind und in beiden Behandlungsarmen mindestens ein Ereignis vorkam. Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Für die Endpunkte objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate basierte der p-Wert des Interaktionstests auf einem Wald-Test aus einer Log-Binomial-Regression mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen. Die mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30 basierte auf einem MMRM-Modell, mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur, von Baseline bis zu Visite 10 mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Baseline-Wert, Interaktion aus Baseline-Wert und Visite und Interaktion aus Behandlung und Subgruppe.

Subgruppenanalysen waren nur für den primären Endpunkt PFS und den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben präspezifiziert. Diese umfassen Stratifizierungsmerkmale (vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses) sowie das Alter (zwei unterschiedliche Operationalisierungen), progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung, Region, messbare versus nicht messbare Erkrankung, BRCA-Mutationstyp und Ethnie. Anstelle der durch die VerfO vorgeschriebenen Subgruppen Länder und Zentren wird aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Die Betrachtung einer Subgruppe nach Geschlecht war wegen des sehr geringen Anteils an männlichen Patienten nicht sinnvoll.

Damit umfassen die betrachteten Subgruppenmerkmale für die OlympiAD Studie:

- Alter (Alter1: <65 Jahre versus ≥65 Jahre, Alter2: <44 Jahre versus ≥44 Jahre)
- Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja versus nein)

- Region (Asien versus Europa versus Süd- und Nordamerika)
- Messbare versus nicht messbare Erkrankung (messbar versus nicht messbar)
- BRCA-Mutationstyp (1 versus 2) (durch Myriad CDx bestätigt)
- Ethnie (kaukasisch versus andere (schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas und andere))
- Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein)
- Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ)
- Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein)

Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

OlympiAD Endpunkt	**Alter1**	**Alter2**	**Geschlecht**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Mortalität											
OS	●	●[a]	○	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität: Progressionsfreies Überleben											
PFS	●	●[a]	○	●	●	●	●	●	●	●	●
PFS2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Tumoransprechen											
ORR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
DCR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie											
TFST	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TSST	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30											
Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Übelkeit und Erbrechen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

OlympiAD Endpunkt	**Alter1**	**Alter2**	**Geschlecht**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Schmerzen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dyspnoe	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schlaflosigkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Appetitverlust	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verstopfung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Diarrhö	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Finanzielle Schwierigkeiten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30											
Globaler Gesundheitsstatus	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Physische Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Rollenfunktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kognitive Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Emotionale Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziale Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

OlympiAD Endpunkt	**Alter1**	**Alter2**	**Geschlecht**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse											
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1+2)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Therapieabbrüche aufgrund von UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

OlympiAD Endpunkt	**Alter1**	**Alter2**	**Geschlecht**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Tod führen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI: Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI: Neue primäre Malignität	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI: Pneumonitis	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

Alter1: <65 Jahre versus ≥65 Jahre; Alter2: <44 Jahre versus ≥44 Jahre.

a: Nicht im Protokoll oder SAP festgelegte Subgruppe, aber bereits im klinischer Studienbericht dargestellt, da der Trennpunkt von 65 Jahren für die Studienpopulation ungeeignet war.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, DCR: Krankheitskontrollrate, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, PT: Preferred Term, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, SAP: Statistischer Analyseplan, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Trennpunkte und Subgruppenkategorien

Alter

Als Trennpunkt für das Alter wird – wie präspezifiziert und allgemein üblich – 65 Jahre verwendet. Aufgrund der spezifischen Alterscharakteristik der hier untersuchten Zielpopulation werden wie im Studienbericht zusätzlich Subgruppenanalysen mit dem Trennpunkt des medianen Alters von 44 Jahren durchgeführt.

Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung

Für das Merkmal progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden Subgruppenanalysen gemäß der präspezifizierten Einteilung in ja versus nein durchgeführt.

Region

Da nur neun Patienten in der Subgruppe Südamerika vorkamen, wurde die Kategorie Südamerika mit der Kategorie Nordamerika gemäß SAP zusammengelegt.

Messbare versus nicht messbare Erkrankung

Für das Merkmal messbare versus nicht messbare Erkrankung wurde die präspezifizierte Einteilung in messbar und nicht messbar verwendet.

BRCA-Mutationstyp

In dieser Subgruppenanalyse wurden die Patienten betrachtet, bei welchen eine Mutation entweder in BRCA1 oder BRCA2 durch Myriad nachgewiesen wurde. Da nur vier Patienten eine Mutation in beiden Genen aufwiesen, wurde die Subgruppe BRCA1/2 von den Subgruppenanalysen ausgeschlossen.

Ethnie

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie erfolgte eine Zusammenlegung der Kategorien schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas und andere zu der Kategorie andere, da die Summe aller Patienten anderen Ethnien ausgenommen asiatischer Patienten weniger als 20 Patienten zählte.

Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses

Für das Merkmal vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses wurde die präspezifizierte Einteilung in ja und nein verwendet.

Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus

Für das Merkmal Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus wurde die präspezifizierte Einteilung in ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ verwendet.

Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses

Für das Merkmal vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses wurden Subgruppenanalysen gemäß der präspezifizierten Einteilung in ja versus nein durchgeführt.

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Zunächst wurden in Tabelle 4-46 die p-Werte der Interaktionstests für alle Wirksamkeits- und patientenberichtete Endpunkte dargestellt. Die Ergebnisse eines Endpunktes wurden nur dann getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn sich ein p-Wert des Interaktionstests <0,05 ergab. Diese Einzelergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.7 gegliedert nach den Endpunkten.

Interaktionsergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden hingegen nur dargestellt, wenn für eine bestimmte SOC bzw. PT mindestens für ein Subgruppenmerkmal eine statistisch signifikante Interaktion vorlag. Andernfalls wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Darstellung der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT verzichtet. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven und grafischen Darstellung der patientenberichteten Endpunkte wurden in Anhang 4-G abgelegt.

Alle anderen Subgruppenanalysen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant sind, wurden als Quelldaten abgelegt.

Tabelle 4-46: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der OlympiAD Studie

OlympiAD Endpunkt	**Alter1**	**Alter2**	**Geschlecht**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Mortalität											
OS	0,1430	0,8684	NC	0,5130	0,5565	0,8878	0,8129	0,9570	**0,0215**	0,7860	0,7613
Morbidität: Progressionsfreies Überleben											
PFS	0,1135	0,6002	NC	0,5782	0,2687	0,9824	0,4179	0,3754	0,6680	**0,0222**	0,7167
PFS2	0,1770	0,2679	NC	0,4415	0,2204	0,8398	0,6747	0,1584	0,8062	0,9378	0,8297
Morbidität: Tumoransprechen											
ORR	0,4426	0,8781	NC	0,5594	0,5364	NC	0,5526	0,5486	0,1708	**0,0138**	0,1109
DCR	0,2670	0,9699	NC	0,2919	0,7717	0,1751	0,7246	0,8177	0,9126	0,4622	0,4562
Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie											
TFST	0,3282	0,8919	NC	0,2300	0,1134	0,7227	0,8717	0,1087	0,7810	0,4943	0,8412
TSST	0,2986	0,5995	NC	0,5040	0,1150	0,3196	0,8809	0,1792	0,7298	0,7058	0,6046
Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30											
Zeit bis zur Verschlechterung											
Fatigue	NC	**0,0265**	NC	0,9818	0,6165	0,3963	0,0829	0,6549	0,1746	0,8904	0,5986
Übelkeit und Erbrechen	NC	0,9687	NC	0,4628	0,3278	0,7624	0,3419	0,8051	0,8235	0,4191	0,1989

OlympiAD Endpunkt	**Alter1**	**Alter2**	**Geschlecht**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Schmerzen	NC	0,6550	NC	0,1764	**0,0162**	0,5950	0,8113	0,1106	0,3331	0,7708	0,8787
Dyspnoe	0,6093	0,1376	NC	0,6980	0,6031	0,4657	0,2189	0,4256	0,2466	0,9205	0,8500
Schlaflosigkeit	NC	0,7835	NC	**0,0274**	0,3647	0,2048	0,4846	0,5935	0,3768	0,4028	0,2975
Appetitverlust	NC	0,5688	NC	**0,0320**	0,8030	0,8012	0,7561	0,4639	0,4190	0,7581	0,7584
Verstopfung	NC	0,7603	NC	0,2884	0,3747	0,9452	0,4292	0,2525	0,7668	0,3340	0,8608
Diarrhö	**0,0383**	0,7411	NC	0,0894	0,3925	0,9592	0,3232	0,4749	0,2352	0,6695	0,4016
Finanzielle Schwierigkeiten	NC	0,5704	NC	0,5763	0,4182	0,8739	**0,0217**	0,6124	**0,0105**	0,4742	0,6625
Zeit bis zur Verbesserung											
Fatigue	0,7061	0,8325	NC	0,1018	0,3969	0,7433	0,6860	0,1479	0,7716	0,7436	0,4581
Übelkeit und Erbrechen	NC	0,2818	NC	0,2509	**0,0458**	0,9560	0,8035	**0,0245**	0,3021	0,3594	0,3595
Schmerzen	NC	0,4772	NC	0,3728	0,5818	0,2500	0,6049	0,2313	0,6494	0,4264	0,4222
Dyspnoe	NC	0,1010	NC	0,3629	0,4912	0,9296	**0,0448**	0,8920	0,6166	0,9627	0,5584
Schlaflosigkeit	NC	0,1211	NC	**0,0461**	0,8398	0,2603	0,4836	0,8033	0,8619	0,4346	0,0582
Appetitverlust	NC	0,7165	NC	0,4496	0,9064	0,2294	0,7102	0,9167	0,3019	0,1044	0,0831
Verstopfung	NC	0,3137	NC	0,4999	0,5127	NC	0,3145	0,5686	0,2938	0,6644	0,4137
Diarrhö	NC	0,8595	NC	0,4477	NC	**0,0459**	0,8809	0,4873	0,6270	0,6809	**0,0402**

OlympiAD Endpunkt	**Alter1**	**Alter2**	**Geschlecht**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Finanzielle Schwierigkeiten	NC	0,2088	NC	0,4263	0,8627	0,2994	0,5108	0,8902	0,6149	0,6546	0,5848
MMRM											
Fatigue	NC	0,8835	NC	NC	0,5215	0,8757	0,5490	0,7886	NC	0,9975	NC
Übelkeit und Erbrechen	NC	0,9877	NC	NC	0,5560	0,5274	0,3476	0,8319	NC	0,7407	NC
Schmerzen	NC	0,9300	NC	NC	0,5735	0,2916	**0,0178**	0,7093	NC	0,3928	NC
Dyspnoe	NC	0,8384	NC	NC	0,6880	0,8109	0,2973	0,9646	NC	0,8491	NC
Schlaflosigkeit	NC	**0,0117**	NC	NC	0,8719	0,4343	0,8256	0,9015	NC	0,8324	NC
Appetitverlust	NC	0,5631	NC	NC	0,9883	0,3352	0,8031	0,9012	NC	0,3294	NC
Verstopfung	NC	0,2032	NC	NC	0,1059	0,2903	0,9758	0,0668	NC	0,9407	NC
Diarrhö	NC	0,1821	NC	NC	0,4585	0,3600	0,4760	0,3688	NC	0,1250	NC
Finanzielle Schwierigkeiten	NC	0,5128	NC	NC	0,3087	0,6719	0,0760	0,2349	NC	0,0652	NC
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30											
Zeit bis zur Verschlechterung											
Globaler Gesundheitsstatus	NC	0,7208	NC	0,8378	0,1376	0,4245	0,5957	0,9336	0,1943	0,6876	0,8516
Physische Funktion	NC	0,1879	NC	0,6129	0,5164	0,5652	0,1059	0,8818	0,4769	0,9470	0,2935
Rollenfunktion	NC	0,8885	NC	0,5545	0,3670	0,8719	0,3471	0,4007	0,3109	0,7728	0,4796

OlympiAD Endpunkt	**Alter1**	**Alter2**	**Geschlecht**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Kognitive Funktion	NC	0,1008	NC	0,4700	0,2303	0,4663	0,9852	0,6093	0,1833	0,9873	0,1760
Emotionale Funktion	0,4278	0,3753	NC	0,2727	**0,0218**	0,8878	0,6044	0,2928	0,1201	0,7989	0,8832
Soziale Funktion	NC	0,8861	NC	0,3276	0,2314	0,4317	0,1163	0,6147	0,2117	0,9696	0,9891
Zeit bis zur Verbesserung											
Globaler Gesundheitsstatus	0,7035	0,9722	NC	0,4303	0,9440	0,2052	0,0775	0,5771	**0,0247**	0,6325	**0,0403**
Physische Funktion	NC	0,3113	NC	0,6763	0,8539	**0,0390**	0,7237	0,6058	0,9725	0,8664	0,2536
Rollenfunktion	0,7936	0,6148	NC	0,4279	0,5533	**0,0224**	0,1285	0,8588	0,6348	0,3094	0,6576
Kognitive Funktion	NC	0,4692	NC	0,6078	0,0756	0,0756	0,3373	**0,0275**	0,5880	0,9961	0,1840
Emotionale Funktion	NC	0,9638	NC	0,9042	0,5034	0,2684	0,5627	0,5373	0,4189	0,3973	0,0927
Soziale Funktion	NC	0,2807	NC	0,3980	0,9819	0,1238	0,3212	0,8280	0,2648	0,4532	0,3211
MMRM											
Globaler Gesundheitsstatus	NC	0,8950	NC	NC	0,9479	0,3503	0,2517	0,9684	NC	0,9747	NC
Physische Funktion	NC	0,9722	NC	NC	0,7184	0,2585	0,1677	0,8076	NC	0,1526	NC
Rollenfunktion	NC	0,5054	NC	NC	0,6739	0,2731	0,2972	0,8975	NC	0,5898	NC
Kognitive Funktion	NC	0,2478	NC	NC	0,2986	0,1074	0,3901	0,4461	NC	0,2913	NC
Emotionale Funktion	NC	0,2377	NC	NC	0,2146	0,6800	0,6744	0,1417	NC	0,6572	NC

OlympiAD Endpunkt	**Alter1**	**Alter2**	**Geschlecht**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Soziale Funktion	NC	0,7775	NC	NC	0,6001	0,6428	**0,0290**	0,8957	NC	0,1797	NC
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse											
UE	0,5503	0,6796	NC	0,3189	0,5122	0,8701	0,8992	0,2273	0,4232	0,0970	0,9161
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,8942	0,9471	NC	0,9517	0,3393	0,2493	0,2524	0,0928	0,4463	**0,0234**	0,6311
Anämie	NC	0,8011	NC	**0,0185**	0,3998	0,3034	0,0869	0,2504	0,7588	0,1712	0,3085
Schlaflosigkeit	NC	0,1355	NC	0,8108	NC	0,5829	0,8521	0,7443	0,2683	0,6346	**0,0293**
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,5331	0,3217	NC	**0,0357**	0,1355	0,7651	**0,0139**	0,1741	0,0628	0,2125	0,7394
Abdominalschmerz	NC	0,8169	NC	0,2300	0,1815	0,2056	**0,0470**	0,7235	0,9249	0,4011	0,3458
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,8062	0,7098	NC	0,4706	0,4740	**0,0312**	0,1435	0,8009	0,1278	0,7926	0,1572
Asthenie	NC	0,5137	NC	0,7819	NC	**0,0399**	0,5253	NC	**0,0389**	0,9116	0,3409
Ermüdung	NC	0,2260	NC	0,0922	**0,0238**	0,2171	0,6336	0,0853	0,0983	0,8019	0,1755
Alaninaminotransferase erhöht	NC	0,8768	NC	**0,0485**	0,1851	0,7611	0,9586	0,1522	0,5715	0,3134	0,3021

OlympiAD Endpunkt	**Alter1**	**Alter2**	**Geschlecht**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1+2)	0,5079	0,6165	NC	0,4117	0,8919	0,5082	0,5314	0,9429	0,9583	**0,0404**	0,5436
Schlaflosigkeit	NC	0,1355	NC	0,8108	NC	0,5829	0,8521	0,7443	0,2683	0,6346	**0,0293**
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,5362	0,3569	NC	**0,0357**	0,1264	0,9338	**0,0277**	0,1584	0,0777	0,4235	0,7688
Ermüdung	NC	0,2536	NC	0,0822	**0,0261**	0,3406	0,4204	0,0523	0,2385	0,7412	0,1183
Schwere UE (CTCAE-Grad Grad ≥3)	0,4041	0,9850	NC	0,7910	0,6209	0,3822	0,5168	0,5342	0,8552	0,1173	0,9558
SUE	0,7229	0,5949	NC	0,7461	0,8993	0,7852	0,0701	0,6083	0,1907	0,0679	0,6399
Therapieabbrüche aufgrund von UE	NC	0,5219	NC	NC	NC	0,9933	NC	NC	NC	0,0563	NC
UE, die zum Tod führen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI											
Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Neue primäre Malignität	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Pneumonitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

OlympiAD Endpunkt	**Alter1**	**Alter2**	**Geschlecht**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Datenquellen: [1].											
Datenschnitt PFS und symptomatischer Progress: 9.12.2016; Datenschnitt andere Endpunkt: 25.09.2017.											
Analyse-Set für OS, PFS, PFS2, TFST, TSST, Änderung zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30: FAS.											
Analyse-Set für ORR: Teilpopulation des FAS mit messbarer Erkrankung.											
Analyse-Set für Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung des EORTC QLQ-C30: Teilpopulation des FAS für Patienten mit der Möglichkeit einer Verschlechterung/Verbesserung.											
Analyse-Set Sicherheit: Safety-Analysis-Set.											
Alter1: <65 Jahre versus ≥65 Jahre; Alter2: <44 Jahre versus ≥44 Jahre.											
Für die Endpunkte objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate basierte der p-Wert des Interaktionstest auf einem Wald-Test aus einer Log-Binomial-Regression mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen.											
Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.											
Interaktionstest wurde nicht berechnet wenn weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe oder weniger als zehn Patienten bzw. keine Ereignisse in einem Behandlungsarm der Subgruppe vorkamen.											
Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an.											
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, DCR: Krankheitskontrollrate, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, NC: nicht berechenbar, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, PT: Preferred Term, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse											

4.3.1.3.2.1 Mortalität: Gesamtüberleben

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (OS) aus RCT

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
OS								
Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (Interaktionstest[b]: p=0,0215)								
Ja	146	100 (68,5)	18,8	69	41 (59,4)	17,2	1,12 [0,79;1,60]	0,5191
Nein	59	30 (50,8)	22,6	28	21 (75,0)	14,7	0,45 [0,24;0,85]	0,0132

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.

b: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OS: Gesamtüberleben, vs.: Versus

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses. Für Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Dieses Ergebnis ist in dieser Therapiesituation bemerkenswert, da keine vergleichbaren Resultate bisher gezeigt werden konnten.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
PFS								
Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (Interaktionstest[b]: p=0,0222)								
ER- und/oder PgR-positiv	103	82 (79,6)	8,3	49	31 (63,3)	5,1	0,80 [0,52;1,24]	0,3279
ER- und PgR-negativ	102	81 (79,4)	5,6	48	40 (83,3)	2,9	0,40 [0,25;0,63]	<0,0001

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 9.12.2016; Analyse-Set: FAS.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.

b: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

ER: Estrogenrezeptor, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, PFS: Progressionsfreies Überleben, PgR: Progesteronrezeptor, vs.: Versus

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt PFS ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus. Für Patienten mit ER- und/oder PgR-positiv zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit ER- und PgR-negativ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Da beide Effekte gleichgerichtet waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3 Morbidität: Tumoransprechen

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt[a] Olaparib vs. Chemotherapie**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert**	**ARD [95%-KI]; p-Wert**
ORR							
Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (Interaktionstest[c]: p=0,0138)							
ER- und/oder PgR-positiv	82	52 (63,4)	35	14 (40,0)	2,60 [1,15;5,86]; 0,0211	1,59 [1,02;2,46]; 0,0391	0,23 [0,04,0,43]; 0,0174
ER- und PgR-negativ	83	43 (51,8)	37	2 (5,4)	18,81 [4,25;83,35]; 0,0001	9,58 [2,45;37,48]; 0,0012	0,46 [0,33;0,59]; <0,0001

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: Teilpopulation des FAS mit messbarer Erkrankung.

a: OR, RR und ARD basierten auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell.

b: Die Analyse der ORR basiert auf dem EFR, Beurteilung durch den Prüfarzt.

c: Der p-Wert des Interaktionstest basiert auf einem Wald-Test aus einer Log-Binomial-Regression mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen.

ARD: Absolute Risikodifferenz, EFR: Beurteilbar für das Ansprechen Analyse-Set, ER: Estrogenrezeptor, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, ORR: Objektive Ansprechrate, PgR: Progesteronrezeptor, RR: Relatives Risiko, vs. Versus

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt objektive Ansprechrate ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus. Für beide Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Da beide Effekte gleichgerichtet waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.4 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) ergeben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.5 Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalysen patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte) aus RCT

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen								
Fatigue								
Alter2 (Interaktionstest[b]: p=0,0265)								
<44 Jahre	94	42 (44,7)	5,6	36	9 (25,0)	15,3	1,48 [0,79;2,80]	0,2240
≥44 Jahre	104	38 (36,5)	16,7	55	21 (38,2)	4,2	0,50 [0,27;0,92]	0,0269
Schmerzen								
Region (Interaktionstest[b]: p=0,0162)								
Asien	59	12 (20,3)	NE	27	7 (25,9)	NE	0,27 [0,08;0,88]	0,0301
Europa	96	37 (38,5)	14,6	39	6 (15,4)	NE	1,53 [0,73;3,22]	0,2616
Süd- und Nordamerika	46	12 (26,1)	NE	21	7 (33,3)	4,1	0,21 [0,06;0,72]	0,0135
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome								
Schlaflosigkeit								
Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Interaktionstest[b]: p=0,0274)								
Ja	150	40 (26,7)	30,4	65	18 (27,7)	NE	0,48 [0,25;0,92]	0,0281
Nein	44	15 (34,1)	10,2	22	3 (13,6)	NE	1,90 [0,69;5,21]	0,2145
Appetitverlust								
Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Interaktionstest[b]: p=0,0320)								
Ja	150	33 (22,0)	NE	67	14 (20,9)	NE	0,42 [0,20;0,90]	0,0262
Nein	45	15 (33,3)	NE	23	3 (13,0)	19,4	1,90 [0,69;5,21]	0,2144

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR[a] [95%-KI]	p-Wert
Diarrhö								
Alter1 (Interaktionstest[b]: p=0,0383)								
<65 Jahre	191	44 (23,0)	NE	89	13 (14,6)	NE	0,95 [0,50;1,79]	0,8633
≥65 Jahre	11	2 (18,2)	NE	4	2 (50,0)	2,8	NC [NC;NC]	NC
Finanzielle Schwierigkeiten								
BRCA-Mutationstyp (Interaktionstest[b]: p=0,0217)								
1	95	19 (20,0)	NE	47	4 (8,5)	NE	1,23 [0,44;3,46]	0,6898
2	77	17 (22,1)	NE	39	14 (35,9)	5,7	0,22 [0,09;0,53]	0,0008
Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (Interaktionstest[b]: p=0,0105)								
Ja	126	23 (18,3)	NE	63	17 (27,0)	5,7	0,26 [0,12;0,57]	0,0008
Nein	52	14 (26,9)	NE	25	1 (4,0)	NE	2,25 [0,59;8,56]	0,2348

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤90 Punkte.

Patienten, die keine Verschlechterung ≥10 Punkte aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.

b: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PRO: Patientenberichteter Endpunkt, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, vs.: Versus

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Alter2. Für Patienten <44 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ≥44 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region. Für

Patienten aus der Region Asien und aus der Region Süd- und Nordamerika zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten aus der Region Europa zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für das Einzelsymptom Schlaflosigkeit ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung. Für Patienten mit progressiver Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten ohne progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für das Einzelsymptom Appetitverlust ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung. Für Patienten mit progressiver Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten ohne progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für das Einzelsymptom Diarrhö ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Alter1. Für Patienten <65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ≥65 Jahre wurde aufgrund der geringen Anzahl an Patienten gemäß SAP kein HR berechnet. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals BRCA-Mutationstyp. Für Patienten mit BRCA-Mutationstyp 1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit BRCA-Mutationstyp 2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Für den gleichen Endpunkt ergab sich eine weitere Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses. Für Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine

entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verbesserung um ≥10 Punkte) aus RCT

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen								
Übelkeit und Erbrechen								
Region (Interaktionstest[b]: p=0,0458)								
Asien	16	9 (56,3)	4,2	8	5 (62,5)	1,5	0,25 [0,06;1,07]	0,0614
Europa	25	18 (72,0)	2,4	18	6 (33,3)	NE	2,52 [1,12;5,67]	0,0253
Süd- und Nordamerika	16	8 (50,0)	5,6	9	1 (11,1)	NE	NC [NC;NC]	NC
Ethnie (Interaktionstest[b]: p=0,0245)								
Kaukasisch	38	24 (63,2)	2,8	27	7 (25,9)	NE	2,16 [1,05;4,44]	0,0366
Andere	19	11 (57,9)	4,2	8	5 (62,5)	1,5	0,31 [0,08;1,23]	0,0959
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome								
Dyspnoe								
BRCA-Mutationstyp (Interaktionstest[b]: p=0,0448)								
1	51	18 (35,3)	NE	21	6 (28,6)	7,4	0,84 [0,32;2,21]	0,7188
2	30	19 (63,3)	4,2	16	2 (12,5)	NE	2,62 [1,02;6,71]	0,0449

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR[a] [95%-KI]	p-Wert
Schlaflosigkeit								
Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Interaktionstest[b]: p=0,0461)								
Ja	90	41 (45,6)	8,3	43	7 (16,3)	NE	1,74 [0,90;3,35]	0,0997
Nein	23	9 (39,1)	4,2	13	8 (61,5)	2,2	0,58 [0,20;1,67]	0,3087
Diarrhö								
Messbare vs. nicht messbare Erkrankung (Interaktionstest[b]: p=0,0459)								
Messbar	31	21 (67,7)	3,6	15	4 (26,7)	9,3	1,16 [0,42;3,25]	0,7757
Nicht messbar	9	3 (33,3)	NE	4	3 (75,0)	2,8	NC [NC;NC]	NC
Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (Interaktionstest[b]: p=0,0402)								
Ja	10	4 (40,0)	5,2	3	2 (66,7)	1,4	NC [NC;NC]	NC
Nein	30	20 (66,7)	4,1	16	5 (31,3)	2,9	0,98 [0,36;2,67]	0,9696

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥10 Punkte.

Patienten, die keine Verbesserung ≥10 Punkte aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.

b: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC. Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, PRO: Patientenberichteter Endpunkt,QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, vs.: Versus

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region. Für Patienten aus der Region Europa zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten aus der Region Asien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten aus der Region Süd- und Nordamerika wurden aufgrund der geringen Anzahl an Patienten gemäß SAP keine Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch

signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Für den gleichen Endpunkt ergab sich eine weitere Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Ethnie. Für Patienten der Ethnie kaukasisch zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten der Ethnie andere zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verbesserung für das Einzelsymptom Dyspnoe ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals BRCA-Mutationstyp. Für Patienten mit BRCA-Mutationstyp 1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit BRCA-Mutationstyp 2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verbesserung für das Einzelsymptom Schlaflosigkeit ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung. Für Patienten mit progressiver Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ohne progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verbesserung für das Einzelsymptom Diarrhö ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals messbare versus nicht messbare Erkrankung. Für Patienten mit messbarer Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ohne messbare Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden aufgrund der geringen Anzahl an Patienten gemäß SAP keine Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Für den gleichen Endpunkt ergab sich eine weitere Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses. Für Patienten mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie des Brustkrebses wurden aufgrund der geringen Anzahl an Patienten gemäß SAP keine Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Für Patienten ohne vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen patientenberichtete Morbidität Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Veränderung des mittleren Scores, MMRM) aus RCT

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**Veränderung MW (SE)**	**N**	**Veränderung MW (SE)**	**MWD[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen						
Schmerzen						
BRCA-Mutationstyp (Interaktionstest: p=0,0178)						
1	104	-6,5 (1,67)	38	5,5 (3,01)	-12,1 [-18,89;-5,26]	0,0006
2	80	-3,0 (2,11)	35	-2,3 (3,30)	-0,7 [-8,42;7,08]	0,8640
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome						
Schlaflosigkeit						
Alter2 (Interaktionstest: p=0,0117)						
<44 Jahre	89	-8,6 (2,20)	30	3,9 (3,98)	-12,5 [-21,56;-3,48]	0,0071
≥44 Jahre	101	-1,2 (1,98)	43	-3,1 (3,26)	1,9 [-5,64;9,43]	0,6197

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS.

Anzahl an Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert im Studienverlauf.

a: MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur, von Baseline bis zu Visite 10 mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Baseline-Wert, Interaktion aus Baseline-Wert und Visite und Interaktion aus Behandlung und Subgruppe.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler, vs.: Versus

Für die Subgruppenanalyse mittlere Veränderung für die Symptomskala Schmerzen ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals BRCA-Mutationstyp. Für Patienten mit BRCA-Mutationstyp 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten mit BRCA-Mutationstyp 2 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse mittlere Veränderung für das Einzelsymptom Schlaflosigkeit ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Alter2. Für Patienten <44 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für

Patienten ≥44 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.6 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte) aus RCT

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen								
Emotionale Funktion								
Region (Interaktionstest[b]: p=0,0218)								
Asien	58	9 (15,5)	NE	28	2 (7,1)	NE	0,92 [0,18;4,63]	0,9174
Europa	94	23 (24,5)	NE	41	7 (17,1)	19,6	0,61 [0,23;1,63]	0,3271
Süd- und Nordamerika	46	11 (23,9)	27,6	21	8 (38,1)	4,1	0,04 [0,01;0,17]	<0,0001

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥10 Punkte.

Patienten, die keine Verschlechterung ≥10 Punkte aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.

b: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PRO: Patientenberichteter Endpunkt, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, vs.: Versus

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala emotionale Funktion ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region. Für Patienten aus der Region Asien und aus der Region Europa zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten aus der Region Süd- und Nordamerika zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Olaparib. Da alle Effekte gleichgerichtet waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verbesserung um ≥10 Punkte) aus RCT

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus								
Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (Interaktionstest[b]: p=0,0247)								
Ja	134	48 (35,8)	20,8	57	6 (10,5)	NE	2,09 [1,12;3,88]	0,0201
Nein	47	14 (29,8)	NE	25	7 (28,0)	7,4	0,56 [0,20;1,55]	0,2625
Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (Interaktionstest[b]: p=0,0403)								
Ja	52	10 (19,2)	NE	23	5 (21,7)	14,6	0,55 [0,16;1,84]	0,3299
Nein	129	52 (40,3)	13,8	59	8 (13,6)	NE	1,91 [1,07;3,43]	0,0289
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen								
Physische Funktion								
Messbare vs. nicht messbare Erkrankung (Interaktionstest[b]: p=0,0390)								
Messbar	105	28 (26,7)	NE	48	3 (6,3)	NE	2,01 [0,85;4,77]	0,1129
Nicht messbar	23	6 (26,1)	NE	16	6 (37,5)	NE	0,41 [0,12;1,43]	0,1604
Rollenfunktion								
Messbare vs. nicht messbare Erkrankung (Interaktionstest[b]: p=0,0224)								
Messbar	84	44 (52,4)	3,5	39	8 (20,5)	7,4	1,72 [0,92;3,20]	0,0894
Nicht messbar	26	12 (46,2)	NE	17	10 (58,8)	1,6	0,54 [0,22;1,34]	0,1854

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
Kognitive Funktion								
Ethnie (Interaktionstest[b]: p=0,0275)								
Kaukasisch	64	24 (37,5)	9,8	36	10 (27,8)	4,6	0,66 [0,29;1,50]	0,3247
Andere	34	16 (47,1)	5,6	22	2 (9,1)	9,7	2,46 [0,88;6,90]	0,0872

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤90 Punkte.

Patienten, die keine Verbesserung ≥10 Punkte aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.

b: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PRO: Patientenberichteter Endpunkt, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, vs.: Versus

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verbesserung ergab sich für den globalen Gesundheitsstatus eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses. Für Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Für den gleichen Endpunkt ergab sich eine weitere Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses. Für Patienten mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie des Brustkrebses zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ohne vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala physische Funktion ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals messbare versus nicht messbare Erkrankung. Da für keine der beiden Subgruppen ein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala Rollenfunktion ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals messbare versus nicht messbare Erkrankung. Da für keine der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskala kognitive Funktion ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Ethnie. Da für keine der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen gesundheitsbezogene Lebensqualität globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Veränderung des mittleren Scores, MMRM) aus RCT

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**Veränderung MW (SE)**	**N**	**Veränderung MW (SE)**	**MWD[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen						
Soziale Funktion						
BRCA-Mutationstyp (Interaktionstest: p=0.0290)						
1	104	2,3 (1,90)	38	3,2 (3,46)	-0,9 [-8,73;6,86]	0,8127
2	80	6,6 (1,95)	35	-4,3 (3,07)	10,9‘ [3,65;18,06]	0,0035

Datenquellen: [1].
Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: FAS.
Anzahl an Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert im Studienverlauf.
a: MMRM-Modell, mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur, von Baseline bis zu Visite 10 mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Baseline-Wert, Interaktion aus Baseline-Wert und Visite und Interaktion aus Behandlung und Subgruppe.
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, SE: Standardfehler, vs.: Versus

Für die Subgruppenanalyse mittlere Veränderung für die Funktionsskala soziale Funktion ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals BRCA-Mutationstyp. Für Patienten mit BRCA-Mutationstyp 1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit BRCA-Mutationstyp 2 zeigte sich ein

statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.7 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse aus RCT

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (Interaktionstest[b]: p=0,0234)								
ER- und/oder PgR-positiv	103	46 (44,7)	15,2	45	25 (55,6)	6,9	0,47 [0,27;0,82]	0,0085
ER- und PgR-negativ	102	59 (57,8)	4,2	46	18 (39,1)	NE	1,23 [0,74;2,03]	0,4287
Anämie								
Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Interaktionstest[b]: p=0,0185)								
Ja	159	62 (39,0)	NE	68	12 (17,6)	NE	1,72 [1,03;2,90]	0,0396
Nein	46	19 (41,3)	NE	23	11 (47,8)	5,3	0,57 [0,25;1,30]	0,1829
Schlaflosigkeit								
Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (Interaktionstest[b]: p=0,0293)								
Ja	60	8 (13,3)	NE	25	1 (4,0)	NE	NC [NC;NC]	NC
Nein	145	5 (3,4)	NE	66	6 (9,1)	NE	0,23 [0,06;0,90]	0,0353
SOC Erkrankungen des Nervensystems								
Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Interaktionstest[b]: p=0,0357)								
Ja	159	66 (41,5)	21,4	68	27 (39,7)	6,5	0,82 [0,51;1,32]	0,4146
Nein	46	7 (15,2)	NE	23	10 (43,5)	12,3	0,22 [0,08;0,63]	0,0049
BRCA-Mutationstyp (Interaktionstest[b]: p=0,0139)								
1	114	48 (42,1)	20,0	49	16 (32,7)	NE	1,10 [0,63;1,91]	0,7474
2	84	23 (27,4)	NE	42	21 (50,0)	5,3	0,34 [0,17;0,66]	0,0016

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
Abdominalschmerz								
BRCA-Mutationstyp (Interaktionstest[b]: p=0,0470)								
1	114	9 (7,9)	NE	49	1 (2,0)	NE	2,03 [0,44;9,37]	0,3666
2	84	5 (6,0)	NE	42	5 (11,9)	NE	0,22 [0,05;0,97]	0,0461
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Messbare vs. nicht messbare Erkrankung (Interaktionstest[b]: p=0,0312)								
Messbar	165	62 (37,6)	12,7	67	26 (38,8)	NE	0,55 [0,32;0,93]	0,0250
Nicht messbar	40	20 (50,0)	11,8	24	5 (20,8)	15,3	1,68 [0,71;3,97]	0,2383
Asthenie								
Messbare vs. nicht messbare Erkrankung (Interaktionstest[b]: p=0,0399)								
Messbar	165	17 (10,3)	NE	67	6 (9,0)	NE	0,95 [0,36;2,45]	0,9084
Nicht messbar	40	2 (5,0)	NE	24	6 (25,0)	NE	NC [NC;NC]	NC
Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (Interaktionstest[b]: p=0,0389)								
Ja	146	11 (7,5)	NE	66	3 (4,5)	NE	1,39 [0,43;4,50]	0,5841
Nein	59	8 (13,6)	NE	25	9 (36,0)	NE	0,22 [0,07;0,67]	0,0076
Ermüdung								
Region (Interaktionstest[b]: p=0,0238)								
Asien	59	10 (16,9)	NE	27	1 (3,7)	NE	2,60 [0,66;10,22]	0,1701
Europa	97	30 (30,9)	31,7	43	8 (18,6)	NE	1,38 [0,67;2,85]	0,3790
Süd- und Nordamerika	49	21 (42,9)	NE	21	13 (61,9)	1,0	0,45 [0,20;0,99]	0,0469
Alaninaminotransferase erhöht								
Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Interaktionstest[b]: p=0,0485)								
Ja	159	16 (10,1)	NE	68	14 (20,6)	NE	0,30 [0,13;0,70]	0,0051
Nein	46	8 (17,4)	NE	23	2 (8,7)	NE	1,71 [0,45;6,55]	0,4338

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**
Nicht schwere UE								
Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (Interaktionstest[b]: p=0,0404)								
ER- und/oder PgR-positiv	103	69 (67,0)	0,7	45	19 (42,2)	NE	1,80 [1,16;2,79]	0,0089
ER- und PgR-negativ	102	53 (52,0)	3,5	46	23 (50,0)	2,5	0,97 [0,59;1,60]	0,9156
CTCAE-Grad 1+2: Schlaflosigkeit								
Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (Interaktionstest[b]: p=0,0293)								
Ja	60	8 (13,3)	NE	25	1 (4,0)	NE	NC [NC;NC]	NC
Nein	145	5 (3,4)	NE	66	6 (9,1)	NE	0,23 [0,06;0,90]	0,0353
CTCAE-Grad 1+2: SOC Erkrankungen des Nervensystems								
Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Interaktionstest[b]: p=0,0357)								
Ja	159	61 (38,4)	24,9	68	25 (36,8)	NE	0,84 [0,52;1,37]	0,4916
Nein	46	6 (13,0)	NE	23	9 (39,1)	12,3	0,20 [0,06;0,62]	0,0053
BRCA-Mutationstyp (Interaktionstest[b]: p=0,0277)								
1	114	42 (36,8)	NE	49	14 (28,6)	NE	1,11 [0,62;2,02]	0,7195
2	84	23 (27,4)	NE	42	20 (47,6)	5,6	0,36 [0,18;0,72]	0,0036
CTCAE-Grad 1+2: Ermüdung								
Region (Interaktionstest[b]: p=0,0261)								
Asien	59	10 (16,9)	NE	27	1 (3,7)	NE	2,60 [0,66;10,22]	0,1701
Europa	97	26 (26,8)	31,7	43	8 (18,6)	NE	1,22 [0,57;2,62]	0,6088
Süd- und Nordamerika	49	18 (36,7)	NE	21	12 (57,1)	1,0	0,39 [0,16;0,91]	0,0297

OlympiAD Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR[a] [95%-KI]**	**p-Wert**

Datenquellen: [1].

Datenschnitt: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.

b: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien unerwünschter Ereignisse, ER: Estrogenrezeptor, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, PgR: Progesteronrezeptor, PT: Preferred Term, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus

In Tabelle 4-57 wurde für die Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse die tatsächliche Anzahl an statistisch signifikanten Interaktionstests der unter Unabhängigkeit erwarteten Anzahl statistisch signifikanter Interaktionstests für jede Subgruppe gegenübergestellt.

Tabelle 4-57: Betrachtung der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen der OlympiAD Studie: Anzahl erwarteter statistisch signifikanter Interaktionstests versus Anzahl tatsächlich statistisch signifikanter Interaktionstests

OlympiAD	**Alter1**	**Alter2**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Anzahl berechneter Interaktionstests bei unerwünschten Ereignissen	31	105	93	65	107	106	101	104	106	104
Unter Unabhängigkeit erwartete Anzahl statistisch signifikanter Interaktionstests bei unerwünschten Ereignissen	1,55	5,25	4,65	3,25	5,35	5,30	5,05	5,20	5,30	5,20
Anzahl statistisch signifikanter Interaktionstests bei unerwünschten Ereignissen	0	0	4	2	2	3	0	1	2	2

OlympiAD	**Alter1**	**Alter2**	**Progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung**	**Region**	**Messbare vs. nicht messbare Erkrankung**	**BRCA-Mutationstyp**	**Ethnie**	**Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses**	**Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus**	**Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses**
Datenquellen: [1]. Datenschnitt PFS und symptomatischer Progress: 9.12.2016; Datenschnitt andere Endpunkt: 25.09.2017. Analyse-Set für OS, PFS, PFS2, TFST, TSST, Änderung zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30: FAS. Analyse-Set für ORR: Teilpopulation des FAS mit messbarer Erkrankung. Analyse-Set für Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung des EORTC QLQ-C30: Teilpopulation des FAS für Patienten mit der Möglichkeit einer Verschlechterung/Verbesserung. Analyse-Set Sicherheit: Safety-Analysis-Set. Interaktionstest wurde nicht berechnet, wenn nicht in allen Subgruppenkategorien mindestens zehn Patienten waren und bei binären Variablen mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppenkategorie vorlagen. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie										

Die tatsächliche Anzahl an statistisch signifikanten Interaktionen lag für alle Subgruppenmerkmale unter der zu erwartenden Anzahl an statistisch signifikanten Interaktionstests. Außerdem bestanden keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte, daher wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die direkt vergleichende RCT, die OlympiAD Studie, identifiziert und vollumfänglich für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Die OlympiAD Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte Phase-III-Studie. In die OlympiAD Studie wurden erwachsene Anthrazyklin- und Taxan-vorbehandelte (adjuvante, neoadjuvante, metastasierte Situation) Patienten mit BRCA-mutiertem (Keimbahn) HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen. Patienten mit einem HR-positiven Brustkrebs mussten mit mindestens einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden sein und unter einer endokrinen Therapie progredient gewesen sein. Patienten mit zusätzlichen ZNS-Metastasen wurden aufgenommen, wenn diese adäquat radiotherapeutisch vorbehandelt und stabil waren und aktuell nicht mehr als niedrigdosierte Kortikoidtherapie benötigten. Patienten sollten vor Einschluss maximal zwei Chemotherapielinien in der metastasierten Situation haben. Eine begleitende Kortison-, Bisphosphonattherapie bzw. Therapie mit RANKL-Inhibitoren war in stabilen Dosierungen erlaubt. Die OlympiAD Studie wurde weltweit in 19 Ländern und 206 Studienzentren durchgeführt. Der Einschluss des ersten Patienten erfolgte am 27.03.2014 und die des letzten Patienten am 30.10.2015. Die Studie ist durch eine Prüfplanänderung für die OS-Nachbeobachtung verlängert worden. Nach Abschluss der Screening-Phase sowie Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien, wurde zunächst von den zuständigen Prüfarzt für jeden Patienten die Chemotherapie vorbestimmt und anschließend wurden 302 Patienten mittels IVRS/IWRS in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert (205 Olaparib und 97 Chemotherapie). Bis auf 6 Patienten aus dem Chemotherapie-Arm haben alle Patienten die Studientherapie begonnen.

In den Olaparib-Arm randomisierte Patienten erhielten zwei Mal täglich zwei 150 mg Olaparib-Filmtabletten (Tagesdosis 600 mg) in einem Abstand von ca. 12 Stunden. Im Vergleichsarm bekamen die Patienten, die vor Randomisierung durch den Prüfarzt festgelegt Chemotherapie Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin.

Capecitabin wurde in einer oralen Dosierung von 2.500 mg/m² KOF täglich verabreicht (aufgeteilt in zwei Dosen à 1.250 mg/m^2 KOF) über 14 Tage, gefolgt von einer 7 tägigen Therapiepause (21-tägiger Zyklus). Eribulin wurde in einer Dosierung von 1,23 mg/m² KOF intravenös verabreicht; die Gabe erfolgte an Tag 1 und Tag 8 eines 21-tägigen Zyklus. Vinorelbin wurde in einer Dosierung von 30 mg/m² KOF intravenös verabreicht; die Gabe erfolgte am Tag 1 und Tag 8 eines jeden 21-tägigen Zyklus.

Die Gaben der Therapien im Vergleichsarm entsprechen für Capecitabin und Eribulin vollständig den Empfehlungen der Fachinformationen. Die Dosierung von Vinorelbin in der OlympiAD Studie war pro Zyklus um 15-30 mg/m² KOF geringer als die maximale zugelassene Dosis. Daher wurde der Einfluss von Vinorelbin auf die Studienergebnisse in einer separaten Analyse betrachtet. In dieser Analyse für die in beiden Studienarmen alle Patienten ausgeschlossen wurden, welche vor der Randomisierung vom Prüfarzt für eine Therapie mit Vinorelbin vorgesehen waren, zeigten sich vergleichbare Ergebnisse wie in der Gesamtpopulation.

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

Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsschemata im Vergleichsarm war keine Verblindung der Studientherapie möglich. Der primäre Endpunkt der Studie war PFS (nach BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1). Sekundäre Endpunkte sowie weitere Endpunkte waren Gesamtüberleben, PFS2, Tumoransprechen, Zeit bis zur Folgetherapie, patientenberichtete Endpunkte aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und unerwünschte Ereignisse. Die primäre PFS-Analyse erfolgte am 9.12.2016 (präspezifiziert nach ca. 230 PFS Ereignissen bzw. 75% PFS-Datenreife). Dieser Datenschnitt wurde für die Auswertung des PFS herangezogen. Nach diesem primären Datenschnitt wurden keine weiteren Daten zum PFS durch ein BICR beurteilt. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen zum Gesamtüberleben, PFS2, Tumoransprechen, Zeit bis zur Folgetherapie, patientenberichtete Endpunkte aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und unerwünschte Ereignisse basieren auf dem zweiten Datenschnitt (präspezifiziert zu 60% OS-Datenreife) vom 25.09.2017.

Die Folgebehandlung nach dem Progress war per Protokoll nicht definiert. Dies führte dazu, dass insgesamt 8,2% der Patienten innerhalb der ITT-Population im Chemotherapie-Arm einen PARP-Inhibitor, unabhängig von der Folgetherapielinie, als Folgetherapie erhielten.

Die demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika waren zwischen den Patienten im Olaparib- und Chemotherapie-Arm insgesamt ausgewogen. Auch die Stratifizierungsvariablen Hormonrezeptorstatus, vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses waren aufgrund der stratifizierten Randomisierung zwischen beiden Behandlungsgruppen gut balanciert.

Das mediane Alter lag bei 44,0 Jahren und bis auf wenige Männer waren in beiden Behandlungsarmen vorwiegend Frauen (ca. 98%). Der größte Teil der Patienten in beiden Behandlungsarmen war kaukasisch (Olaparib: 65,4% und Chemotherapie: 64,9%).

Bzgl. der Krankheitscharakteristika wiesen die meisten Patienten einen ECOG-PS von 0 auf (Olaparib: 72,2% und Chemotherapie: 63,9%). Alle Patienten hatten einen metastasierten Brustkrebs, die meisten von ihnen (76,5%) hatten Metastasen in mehr als einer Organlokalisation. Insgesamt 92,7% der Patienten hatten viszerale Metastasen, mit oder ohne zusätzliche Beteiligung der Knochen. Alle Patienten hatten einen HER2-negativen Brustkrebs, ca. die Hälfte TNBC. Im Olaparib-Arm hatten 55,6% eine durch den Myriad CDx Test bestätigte BRCA1-Mutation und 41,0% eine BRCA2-Mutation und im Chemotherapie-Arm lagen die BRCA1-Mutation bei 51,5% und die BRCA2-Mutation bei 46,4%. Im Mittel wurde der Brustkrebs rund 5 Jahren vor Eintritt in die Studie erstmalig diagnostiziert und die Zeit seit dem letzten Progress der Erkrankung lag im Median bei 38 Tagen.

Die meisten Patienten (86,1%) erhielten eine neoadjuvante bzw. adjuvante Therapie in der Vergangenheit und 73,2% auch schon mindestens eine Therapie im metastasierten Stadium. Eine Platin-haltige Vortherapie erhielten insgesamt 28,5% der Patienten. Rund 65% der Patienten mit Knochenmetastasen erhielten Bisphosphonate oder Denosumab und 74,8% aller Patienten erhielten eine Radiotherapie (100% der Patienten mit bekannten ZNS Metastasen).

Abgesehen von der Progression (Olaparib: 76,6% und Chemotherapie: 76,9%) waren die häufigsten Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch, die Entscheidung des Patienten (Olaparib: 3,4% und Chemotherapie: 11,0%) und unerwünschte Ereignisse (Olaparib: 4,9% und Chemotherapie: 6,6%).

Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag [53-57] zeigen, dass die Merkmale der Population der OlympiAD Studie gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für die objektiv messbaren Wirksamkeitsendpunkte wird als gering eingeschätzt, die der PRO sowie Sicherheit aufgrund Subjektivität der Erhebung bei fehlender Verblindung dagegen als hoch.

Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib- und Chemotherapie-Arm wurden Ereigniszeitanalysen für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, eine potenzielle Verzerrung durch die unterschiedliche Beobachtungdauer wurde also adäquat berücksichtigt.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde als Wirksamkeitsendpunkt vorab definiert und erfasst den Zeitraum von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor.

Im Olaparib-Arm waren zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts 63,4% der Patienten (130 von 205) im Vergleich zu 63,9% (62 von 97) im Chemotherapie-Arm verstorben. Die mediane

Überlebenszeit war im Olaparib-Arm um etwas mehr als zwei Monate länger als im Chemotherapie-Arm (19,25 versus 17,12 Monate). Das HR zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,90 [0,66;1,23]; p=0,5131).

Für Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich im Rahmen der Subgruppenauswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,45 [0,24;0,85]; p=0,0132). Dieses Ergebnis ist in dieser Therapiesituation bemerkenswert, da keine vergleichbaren Resultate bisher gezeigt werden konnten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

PFS ist unter der Olaparib-Therapie gegenüber einer Behandlung mit Chemotherapie statistisch signifikant wie auch klinisch relevant verlängert. Für dieses schwer erkrankte und vortherapierte Patientenkollektiv konnte das mediane PFS unter Olaparib auf 7,03 Monate erhöht werden. Dies ist ein Zugewinn von 2,86 Monaten gegenüber den 4,17 Monaten unter den bisherigen Standardchemotherapien. Das Risiko für einen Progress oder Tod wurde unter Olaparib somit statistisch signifikant um 42% gesenkt (HR [95%-KI]: 0,58 [0,43;0,80]; p=0,0009).

Die ergänzende Analyse symptomatischer Progress betrachtete jene Progressionsereignisse, die mit einer dokumentierten, für Patienten spürbaren Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. Symptomatik einhergingen und somit für den Patienten nachgewiesen spürbar waren. Die Zeit bis zu einer mit dem PFS zeitlich zusammenhängenden Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik und/oder Lebensqualität konnte unter Olaparib statistisch signifikant verlängert werden im Vergleich zur Chemotherapie. Das Risiko für einen symptomatischen Progress oder Tod konnte unter Olaparib ebenfalls um 42% gesenkt werden gegenüber Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,58 [0,35;0,97]; p=0,0374).

Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch für die Zeit bis zur zweiten Progression oder Tod gezeigt werden. Das mediane PFS2 im Olaparib-Arm betrug 12,8 Monate im Vergleich zu 9,4 Monaten im Chemotherapie-Arm. Somit konnte unter der Behandlung mit Olaparib diese für Patienten wertvolle Zeit um mehr als drei Monate verlängert werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,55 [0,39;0,77]; p=0,0005) und entspricht einer Risikoreduktion für einen weiteren Progress oder Tod von 45%. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist hierbei zu berücksichtigen, dass 6,2% der Patienten im Chemotherapie-Arm einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie erhielten.

Tumoransprechen

Objektives Ansprechen und Krankheitskontrollrate

Die objektive Ansprechrate (CR und PR) wurde zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts durch den Prüfarzt beurteilt und war wie schon beim primären Datenschnitt unter der Olaparib-Therapie gegenüber einer Chemotherapie klinisch relevant und statistisch signifikant höher (RR [95%-KI]: 2,59 [1,65;4,07]; p<0,0001). Insgesamt erreichten 57,6%, also fast dreimal so viele Patienten aus dem Olaparib-Arm ein objektives Ansprechen, im Vergleich zu 22,2% im Chemotherapie-Arm.

Auch für die DCR (CR bzw. PR oder SD) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 1,71 [1,38;2,10]; p<0,0001). Im Olaparib-Arm konnte die Krankheitskontrollrate fast verdoppelt werden (84,4%) im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (49,5%).

Im FAS hatten unter der Olaparib-Therapie 49,3% der Patienten (CR: 13 Patienten (6,3%) und PR: 88 Patienten (42,9%)) und unter Chemotherapie 17,5% der Patienten (CR: 2 Patienten (2,1%) und PR: 15 Patienten (15,5%)) ein objektives Ansprechen. In dieser weiteren Analyse wurden insgesamt sieben Patienten mit einer nicht-messbaren Erkrankung bei Einschluss, welche eine CR gemäß RECIST hatten, berücksichtigt. Patienten aus dem Olaparib-Arm erreichten ein objektives Ansprechen im Median nach 76 Tagen und Patienten aus dem Chemotherapie-Arm nach 84 Tagen. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug unter der Olaparib-Therapie 211 Tage und unter Chemotherapie 139 Tage. Von den 101 Patienten im Olaparib-Arm, die ein objektives Ansprechen zeigten, trat bei 89 Patienten (88,1%) Krankheitsprogression auf. Im Chemotherapie-Arm trat bei 14 Patienten (82,4) ein Ereignis auf.

Zeit bis zur Folgetherapie

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Olaparib 9,4 Monate im Vergleich zu 4,2 Monaten unter Chemotherapie. Dies entspricht einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod um mehr als fünf Monate im Vergleich zu Chemotherapie. Das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib statistisch signifikant um 68% reduziert (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23;0,44]; p<0,0001). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 83,4% der Patienten eine erste Folgetherapie oder verstarben, im Chemotherapie-Arm waren es 91,8% der Patienten.

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils der nachfolgenden Chemotherapien wurde zur Überprüfung der Konsistenz der Effekte die ergänzende Analyse TFSC durchgeführt. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder Tod betrug unter Olaparib 10,2 Monate im Vergleich zu 4,4 Monaten unter Chemotherapie. Dies entspricht einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder bis zum Tod um mehr als fünf Monate im Vergleich zu Chemotherapie. Das Risiko eine erste nachfolgende Chemotherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib statistisch signifikant um

64% reduziert (HR [95%-KI]: 0,36 [0,26;0,50]; p<0,0001). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 79,5% der Patienten eine erste nachfolgende Chemotherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 89,7% der Patienten.

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie betrug unter Olaparib 14,5 Monate und unter Chemotherapie waren es 10,5 Monate. Damit war unter Olaparib die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod um ca. vier Monate verlängert im Vergleich zu Chemotherapie. Auch hinsichtlich der TSST zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib im Vergleich zu Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,51 [0,38;0,70]; p<0,0001). Dies entsprach einer Risikoreduktion von 62%. Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 75,6% der Patienten eine zweite Folgetherapie oder verstarben, im Chemotherapie-Arm waren es 83,5% der Patienten.

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils der nachfolgenden Chemotherapien wurde zur Überprüfung der Konsistenz der Effekte die ergänzende Analyse TSSC durchgeführt. Die mediane Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie oder Tod betrug unter Olaparib 15,0 Monate im Vergleich zu 10,7 Monaten unter Chemotherapie. Dies entspricht einer Verlängerung der Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie oder zum Tod um mehr als vier Monate im Vergleich zu Chemotherapie. Das Risiko eine zweite nachfolgende Chemotherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib statistisch signifikant um 37% reduziert (HR [95%-KI]: 0,63 [0,47;0,86]; p=0,0037). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 71,7% der Patienten eine zweite nachfolgende Chemotherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 75,3% der Patienten.

Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Zeit bis zur patientenrelevanten Verschlechterung

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte für das Einzelsymptom Verstopfung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,40 [0,22;0,75]; p=0,0039). Das entspricht einer 60% Risikoreduktion unter Olaparib im Vergleich zu Chemotherapie. Um der Frage nachzugehen ob dieses Symptom eine Folge der zunehmenden Schmerzen und damit zusammenhängender verstärkter Nutzung von starken Schmerzmitteln bzw. Opioiden im Chemotherapie-Arm sein könnte wurde eine ergänzende Analyse durchgeführt. Das HR für Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels zeigte einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,55 [0,33;0,90]; p=0,0174).

Ein weiterer statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Skala finanzielle Schwierigkeiten (HR [95%-KI]: 0,45 [0,23;0,88]; p=0,0202). Damit wird unter Olaparib-Therapie das Risiko für die Verschlechterung finanzieller Schwierigkeiten um 55% reduziert im Vergleich zur Standardchemotherapie.

Bis auf Übelkeit und Erbrechen zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung für alle weiteren Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit und Diarrhö) tendenziell Vorteile für Olaparib, auch wenn diese keine statistische Signifikanz erreicht haben.

Zeit bis zur patientenrelevanten Verbesserung

Unter Olaparib verkürzte sich die Zeit bis zur Verbesserung finanzieller Schwierigkeiten um die Hälfte. Patienten unter Olaparib erreichten den Median schon nach 4,4 Monaten und unter Chemotherapie erst nach 8,3 Monaten. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 1,89 [1,08;3,33]; p=0,0261).

Bis auf Diarrhö zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung für alle weiteren Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung) tendenziell Vorteile von Olaparib gegenüber Chemotherapie, auch wenn diese keine statistische Signifikanz erreichten.

Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Einzelsymptome

Im Olaparib-Arm erfuhren die Patienten im Mittel eine Schmerzlinderung (-4,9 Punkte), während Schmerzen im Chemotherapie-Arm zunahmen (+1,8 Punkte). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen in der Symptomskala Schmerzen gemessen mittels mittlerer Veränderung zum Ausgangswert war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: -6,7 [-11,77;-1,69]; p=0,0090). Wie schon bei der Zeit bis zur Verschlechterung-Analyse der Verstopfung dargestellt, ist dieses Ergebnis auch konsistent mit der Analyse der Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels.

Weiterhin wurde in der mittleren Veränderung zum Ausgangswert ein Vorteil für das Einzelsymptom Verstopfung beobachtet. Über die Zeit von 30 Wochen verbesserte sich Verstopfung bei Patienten im Olaparib-Arm (-0,1 Punkte) während diese im Chemotherapie-Arm zunahm (+5,8 Punkte). Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: -5,9 [-10,92;-0,83]; p=0,0227).

Während sich für alle anderen Symptomskalen tendenziell ein Vorteil für Olaparib zeigte, wurde für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ein Nachteil von Olaparib festgestellt. Hier verschlechterte sich die Symptomatik unter Olaparib um +4,7 Punkte und unter Chemotherapie gab es keine Veränderung zum Ausgangswert. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 4,7 [1,32;8,01]; p=0,0065).

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Zeit bis zur Verschlechterung

Im Median verschlechterte sich der globale Gesundheitsstatus im Chemotherapie-Arm nach 15,3 Monaten während die mediane Verschlechterung im Olaparib-Arm nicht erreicht wurde. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib und entspricht einer

klinisch relevanten 56% Risikoreduktion für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus unter Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,44 [0,25;0,77]; p=0,0044).

Alle fünf Funktionsskalen zeigten eine Tendenz zum Vorteil von Olaparib, statistische Signifikanz erreichten drei von fünf.

Unter Olaparib verkürzte sich die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion um 14 Monate (Median unter Olaparib 22,1 Monate versus unter Chemotherapie 8 Monate). Dieser Unterschied entspricht einer 49% Risikoreduktion unter Olaparib und war nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant (HR [95%-KI]: 0,51 [0,30;0,86]; p=0,0117).

Im Median verschlechterte sich die emotionale Funktion der Patienten unter Chemotherapie nach 19,6 Monaten. Das sind acht Monate früher als unter Olaparib (27,6 Monate) und somit klinisch bedeutsam und insbesondere mit Hinblick auf die Bedeutung in der metastasierten Situation absolut patientenrelevant. Dieser Unterschied war klinisch relevant und statistisch signifikant zum Vorteil von Olaparib und entspricht einer Risikoreduktion von 61% der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,39 [0,19;0,78]; p=0,0082).

Die soziale Funktion verschlechterte sich im Chemotherapie-Arm nach 12,5 Monaten im Median, während der Median in Olaparib-Arm nicht erreicht wurde. Es zeigte sich eine klinisch relevante und statistisch signifikante 55%-ige Risikoreduktion für die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,45 [0,25;0,79]; p=0,0057).

Zeit bis zur Verbesserung

Für den Fragebogen EORTC QLQ C30 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung für den globalen Gesundheitsstatus und alle Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) tendenzielle Vorteile für Olaparib, aber keiner erreichte die statistische Signifikanz.

Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen

Auch bei der mittleren Veränderung zum Ausgangswert zeigte sich ein konstanter, teils statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib.

Der globale Gesundheitsstatus verbesserte sich im Olaparib-Arm im Mittel um 2,9 Punkte über den Zeitraum von 30 Wochen, während sich dieser im Chemotherapie-Arm um 2,3 Punkte verschlechterte. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten von Olaparib war statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 5,2 [0,51;9,84]; p=0,02980).

Auch die emotionale Funktion verbesserte sich im Olaparib-Arm im Mittel um 4,1 Punkte über den Zeitraum von 30 Wochen, während sich dieser im Chemotherapie-Arm um 0,1 Punkte

verschlechterte. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten von Olaparib war statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 4,2 [0,18;8,20]; p=0,0408).

Sicherheit

Es ergeben sich durch die sehr gute Wirksamkeit von Olaparib deutlich unterschiedliche Beobachtungszeiten. Um dieser Verzerrung Rechnung zu tragen, wurden ausschließlich Ereigniszeitenanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens betrachtet.

Es traten im Olaparib-Arm bei 78 Patienten (38,0%) und im Chemotherapie-Arm bei 45 Patienten (49,5%) schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) auf. Die UE vom CTCAE-Grad ≥3 traten nicht nur häufiger, sondern auch schneller im Chemotherapie-Arm auf. Im Median trat ein UE von CTCAE-Grad ≥3 im Chemotherapie-Arm schon nach 5,6 Monaten, während die mediane Zeit bis zum CTCAE-Grad ≥3 im Olaparib-Arm nicht erreicht wurde. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,45 [0,29;0,69]; p=0,0002) und ist gleichzusetzen mit einer klinisch relevanten Risikoreduktion von 55%.

Ein weiterer statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib zeigte sich für Therapieabbrüche aufgrund von UE. Die Patienten brachen im Median nach 22,3 Monaten die Behandlung ab aufgrund eines UE, während ein Median im Olaparib-Arm nicht erreicht wurde (HR [95%-KI]: 0,29 [0,09;0,95]; p=0,0415). Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden beobachtet bei Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, Anzahl der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE, Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE, Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse und Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führen.

Die im Vergleich zu Chemotherapie bessere Sicherheit und Verträglichkeit von Olaparib spiegelt sich auch in den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT der Gesamtraten wieder (Tabelle 4-44). Besonders hervorzuheben ist, dass bei den schweren UE nur ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied mit einem geringen Unterschied zuungunsten von Olaparib für Anämie auftrat (HR [95%-KI]: 2,22 [1,05;4,69]; p=0,0369). Hingegen zeigten sich für schwere UE mehrere beträchtliche bis teilweise erhebliche statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olaparib in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,53]; p=0,0131), der Neutropenie innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 0,32 [0,13;0,79]; p=0,0135), der SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,22]; p=0,0004) und der SOC Untersuchungen als Ganzes (HR [95%-KI]: 0,33 [0,16;0,66]; p=0,0020) sowie in der erniedrigten Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 0,21 [0,08;0,55]; p=0,0015) und der erniedrigten Leukozytenzahl (HR [95%-KI]: 0,22 [0,07;0,67]; p=0,0077) aus der SOC Untersuchungen. Des Weiteren zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olaparib für SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 0,23 [0,06;0,88]; p=0,0312) sowie der SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,04 [0,00;0,45]; p=0,0088).

Tabelle 4-58: Übersicht der statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	**PT**	**UE**	**UE CTCAE-Grad 1+2**	**UE CTCAE-Grad ≥3**	**SUE**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gesamt	↑	↑↑		
	Schleimhautentzündung	↑			
Augenerkrankungen	Tränensekretion verstärkt	↑	↑		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gesamt	↑↑	↑↑	↑↑	
	Alopezie	↑↑	↑↑		
	Hand-Fuß-Syndrom	↑↑	↑↑		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gesamt				↑↑
	Anämie			↓	
	Neutropenie	↑↑	↑	↑↑	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	↑↑	↑↑		
	Übelkeit	↓	↓		
	Erbrechen		↓		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie	↑↑	↑↑		
Gefäßerkrankungen	Gesamt	↑↑		↑↑	↑↑↑
Leber- und Gallenerkrankungen	Gesamt	↑↑			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	↑	↑		
	Myalgie	↑↑	↑		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	↑			
	Vitamin D-Mangel	↑↑	↑↑		
Untersuchungen	Gesamt	↑		↑↑↑	
	Alaninaminotransferase erhöht		↑		
	Aspartataminotransferase erhöht	↑	↑↑		
	Neutrophilenzahl erniedrigt	↑↑		↑↑↑	
	Leukozytenzahl erniedrigt			↑↑↑	

Pfeile kennzeichnen ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den beiden Behandlungsarmen, die Bestimmung des Ausmaßes des Unterschiedes orientiert sich an der IQWiG-Methodik

↑↑↑ erheblicher Unterschied zum Vorteil von Olaparib; ↓↓↓ erheblicher Unterschied zum Nachteil von Olaparib

↑↑ beträchtlicher Unterschied zum Vorteil von Olaparib; ↓↓ beträchtlicher Unterschied zum Nachteil von Olaparib

↑ geringer Unterschied zum Vorteil von Olaparib; ↓ geringer Unterschied zum Nachteil von Olaparib

CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien unerwünschter Ereignisse, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, PT: Preferred Term, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Subgruppenanalysen

Für die OlympiAD Studie wurden neun Subgruppenmerkmale betrachtet. Nach sorgfältiger Beurteilung der Subgruppenergebnisse wurde festgestellt, dass bei keinem der betrachteten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen vorlagen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
RCT: Randomized Controlled Trial					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-60: 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 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**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>
ITT: Intention to treat, RCT: Randomized Controlled Trial						

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 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	
RCT: Randomized Controlled Trial	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-66: 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>
ITT: Intention to treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der Nachweis, sowie die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgte auf Grundlage der OlympiAD Studie. Bei der Studie handelt es sich um eine GCP-konform durchgeführte RCT der Phase III mit der Evidenzstufe Ib. Dies entspricht der höchstmöglichen Evidenzstufe für randomisierte klinische Studien, so dass sich bei konsistenten Ergebnissen aus den vorgelegten Nachweisen Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten lassen.

Eine hohe Datenqualität und –validität der erhobenen Patientendaten wurde durch kontinuierliches Monitoring, Audits und durch die Involvierung eines externen unabhängigen Daten Monitoring Komitees gewährleistet. Aufgrund komplexer Behandlungsschemata im Vergleichsarm war eine Verblindung der Studientherapie nicht möglich. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als Aspekte, die auf Endpunktebene zu einer Verzerrung führen könnten, sind das offene Studiendesign, der Erhalt von PARP-Inhibitoren als Folgetherapie bei Patienten im Chemotherapie-Arm und bedingt durch die Wirksamkeit von Olaparib eine unterschiedlich lange Beobachtungsdauer für die Erhebung von UE zu nennen. Alle Aspekte beeinflussen jedoch nicht die Aussagekraft der Studie als Ganzes, sondern wurden endpunktspezifisch berücksichtigt.

Die Tatsache, dass einige Patienten im Chemotherapie-Arm nach Erreichen des primären Endpunktes einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhielten, könnte zu Unterschätzung des wahren Effektes von Olaparib bei allen Wirksamkeitsendpunkten, die nach einer Folgetherapie erhoben wurden (Gesamtüberleben, PFS2 und TSST) führen.

Für die primäre Analyse des PFS wurde ein Progress durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reviewkomitee nach klaren RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt, unabhängig vom Erhalt der randomisierten Therapie. Es gab auch keine weiteren Verzerrungsaspekte, weshalb davon ausgegangen wird, dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes hat und somit für die Ableitung des Zusatznutzens ohne Einschränkungen verwendbar ist.

Im Rahmen der OlympiAD Studie wurde zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) erhoben. Die Beurteilung des PFS2 wurde hier anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch den Prüfarzt z. B. mittels radiologischer Verfahren, symptomatischen Progresses) bewertet. Trotz der Erfassung/Beurteilung des zweiten Progresses unter der Folgetherapie und nicht der Studientherapie sind aufgrund des offenen Studiendesigns der OlympiAD Studie verzerrende Aspekte nicht gänzlich auszuschließen, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS2 als hoch eingestuft wird.

Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial der Endpunkte bzgl. des Tumoransprechens wird ebenfalls als gering eingeschätzt, da die Beurteilung auf Basis objektiver RECIST-Kriterien (Version 1.1) erfolgte. Die Validität dieser Erhebungen wird auch mit dem Abgleich der Prüfarzt- bzw. BICR-Beurteilungen des Tumoransprechens bestätigt.

Die Notwendigkeit eine Folgetherapie einzuleiten wurde individuell für jeden Patienten und gemäß dem klinischen Bedarf durch den behandelnden Arzt zusammen mit dem Patienten, entschieden. Im Rahmen der OlympiAD Studie wurde der Beginn Folgetherapien dokumentiert, das Studienprotokoll macht jedoch keine Vorgaben zu den nachfolgenden Behandlungen, so dass jegliche medizinische Intervention frei im Ermessen des behandelnden Arztes zusammen mit dem Patienten festgelegt wurde. Deshalb wird nicht von einer Verzerrung aufgrund fehlender Verblindung bei der OlympiAD Studie ausgegangen und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TFST als niedrig eingestuft. Einige Patienten im Chemotherapie-Arm (8,2%) erhielten nach Erreichen des primären Endpunktes einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie, was zu einer Verzerrung zuungunsten von Olaparib führen könnte. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TFST wird daher als hoch eingestuft.

Die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der OlympiAD Studie zu Baseline sowie jeweils bei jeder zweiten Studienvisite (alle sechs Wochen) vor der Durchführung jeglicher anderen Studienprozeduren durch die Patienten direkt berichtet und mittels des validierten Messinstrumentes (EORTC QLQ-C30) erfasst. Aufgrund dessen hatten die Untersuchungsergebnisse, insbesondere der aktuelle Krankheitsstatus wie z. B. der Verdacht eines Rezidivs, keinen unmittelbaren Einfluss auf die Beantwortung des Fragebogens durch die Patienten, da diese Information ihnen erst später während des Arztgesprächs nach Vorliegen aller Untersuchungsergebnisse mitgeteilt wurde. Aufgrund der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 insgesamt als hoch eingestuft. Der Zusatznutzen für diese Endpunkte wird separat anhand der Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung und der mittleren Veränderung zum Ausgangswert des jeweiligen Endpunktes abgeleitet.

Auch für die Erhebung der Sicherheit kann ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen bei der Interpretation der Sicherheit zu berücksichtigen. Die mittlere Behandlungsdauer war in der OlympiAD Studie im Olaparib-Arm mit 316 Tagen doppelt so lang wie im Chemotherapie-Arm mit 156 Tagen. Es ist davon auszugehen, dass ein naiver Vergleich anhand der RR, OR und ARD somit stark zuungunsten von Olaparib verzerrt ist. Um die Verzerrung aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungszeiten methodisch zu begegnen, werden für die Ableitung des Zusatznutzens Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien und die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante

Ergebnisse [39]. Diese Aspekte sowie die physiologische Plausibilität eventueller Effektmodifikatoren wurden bei der Bewertung berücksichtigt. Einzelne Subgruppenpopulationen weisen eine sehr geringe Anzahl an Patienten auf. Da die Aussagekraft von Subgruppenanalysen generell kritisch zu beurteilen ist und für die OlympiAD Studie keine klinisch relevanten Effektmodifikationen vorlagen, werden die Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen folgen den Vorgaben der Dossiervorlage des G-BA und gehen methodisch noch über das Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG hinaus [39]. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus der Einzelstudie inklusive der Angabe von 95%-KI, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten ohne, dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte. In manchen Fällen wurden jedoch Post-hoc-Analysen, insbesondere Subgruppenanalysen, aufgrund von definierten Mindestgrenzen für die Anzahl an Ereignissen für eine Analyse nicht durchgeführt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Hintergrund

Olaparib ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet.

Patienten mit HR-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.

Frauen und Männer, die eine BRCA-Mutation tragen, haben ein hohes Risiko in relativ jungem Alter von im Mittel 42 Jahren an Brustkrebs zu erkranken. Trotz Chemotherapien und endokrinen Substanzen, besteht ein Risiko eines erneuten Auftretens eines Brustkrebses bzw. einer rezidivierenden bzw. metastasierenden Erkrankung. Das Risiko, einen Progress zu erleiden ist bei Brustkrebspatienten – insbesondere mit einem TNBC – in den ersten zwei bis drei Jahren am höchsten [58, 59]. Das 5-Jahres-Überleben bei metastasiertem Brustkrebs liegt bei lediglich 25% und ist damit sehr gering [23, 60-62]. Patienten mit einer BRCA-Mutation, die einen metastasierten Brustkrebs entwickeln, haben somit schon in der „allgemeinen Lebensmitte“ eine stark limitierte Lebenserwartung.

Mit Olaparib wurde am 08.04.2019 der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren in der Indikation des BRCA1/2-mutierten (Keimbahn), HER2-negativen, mit Anthrazyklin und Taxan vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses in Deutschland zugelassen und gehört damit zu den wichtigsten therapeutischen Neuentwicklungen in der vorliegenden Indikation. Erstmalig stellt Olaparib durch die Inhibierung von Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparaturmechanismen eine zielgerichtete Behandlung für Patienten mit einem BRCA-mutierten Brustkrebs dar. Olaparib kann mit seiner guten Wirksamkeit und gleichzeitiger Verbesserung der Verträglichkeit und Lebensqualität den hohen therapeutischen Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen decken.

Bewertung des Zusatznutzens

In der Zusammenschau kann die in diesem Dossier dargestellte Studienpopulation hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

In die Untersuchung der Fragestellung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen:

- Mortalität
  - OS
- Morbidität
  - PFS
    - Ergänzende Analyse: Symptomatischer Progress
  - PFS2
  - Tumoransprechen (ORR einschließlich bestes Tumoransprechen (CR oder PR), Krankheitskontrollrate einschließlich bestes Tumoransprechen (CR, PR oder SD für mindestens elf Wochen vor der ersten Progression)
    - Weitere Analysen: TTOR und DOR
  - TFST
    - Ergänzende Analyse: TFSC
  - TSST
    - Ergänzende Analyse: TSSC
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung, Zeit bis zur Verbesserung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse)
    - Ergänzende Analyse: Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
  - Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung, Zeit bis zur Verbesserung sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse))
- Sicherheit
  - UE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - Nicht schwere und schwere UE (Gesamtrate CTCAE-Grad 1+2 sowie SOC und PT; Gesamtrate CTCAE-Grad ≥3 sowie SOC und PT)
  - SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - UE, die zum Tod führen (Gesamtrate)
  - UESI: Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, Neue primäre Malignität, Pneumonitis.

In der Tabelle 4-68 werden alle für die Ableitung des Zusatznutzens patientenrelevanten Endpunkte in der OlympiAD Studie aufgeführt. Es ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für

das Tumoransprechen, der Zeit bis zur Folgetherapie sowie einige Sicherheitsendpunkte. Zudem besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für das progressionsfreie Überleben sowie patientenberichtete Morbidität und patentenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bei der Mortalität ergab sich nur ein numerischer Vorteil zugunsten für Olaparib.

Tabelle 4-68: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)	130/205 (63,4)	19,25	62/97 (63,9)	17,12	HR: 0,90 [0,66;1,23]; 0,5131	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben						
PFS	163/205 (79,5)	7,03	71/97 (73,2)	4,17	HR: 0,58 [0,43;0,80]; 0,0009	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Symptomatischer Progress	60/203 (29,6)	NE	27/93 (29,0)	11,8	HR: 0,58 [0,35; 0,97]; 0,0374	
PFS2	130/205 (63,4)	12,8	65/97 (67,0)	9,4	HR: 0,55 [0,39;0,77]; 0,0005	
Tumoransprechen						
Objektive Ansprechrate (ORR)	95/165 (57,6)	NC	16/72 (22,2)	NC	RR: 2,59 [1,65;4,07]; <0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Folgetherapie						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	171/205 (83,4)	9,4	89/97 (91,8)	4,2	HR: 0,32 [0,23;0,44]; <0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (TFSC)	163/205 (79,5)	10,2	87/97 (89,7)	4,4	HR: 0,36 [0,26;0,50]; <0,0001	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)	155/205 (75,6))	14,5	81/97 (83,5)	10,5	HR: 0,51 [0,38;0,70]; <0,0001	
Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie (TSSC)	147/205 (71,7)	15,0	73/97 (75,3)	10,7	HR: 0,63 [0,47;0,86]; 0,0037	

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30						
Fatigue						Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung	80/198 (40,4)	12,4	30/91 (33,0)	4,8	HR: 0,85 [0,54;1,31]; 0,4570	
Zeit bis zur Verbesserung	67/178 (37,6)	13,9	18/77 (23,4)	23,6	HR: 1,13 [0,68;1,87]; 0,6321	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 1,6 (1,21)	73	MW (SE) 4,8 (2,07)	MWD: -3,1 [-7,86;1,58]; 0,1915	
Schmerzen						
Zeit bis zur Verschlechterung	61/201 (30,3)	NE	20/87 (23,0)	NE	HR: 0,69 [0,39;1,22]; 0,2000	
Zeit bis zur Verbesserung	68/143 (47,6)	5,2	18/68 (26,5)	9,7	HR: 1,32 [0,81;2,14]; 0,2673	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -4,9 (1,30)	73	MW (SE) 1,8 (2,21)	MWD : -6,7 [-11,77;-1,69]; 0,0090	
Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels	60/205 (29,3)	NE	30/97 (30,9)	NE	HR : 0,55 [0,33;0,90]; 0,0174	
Übelkeit und Erbrechen						
Zeit bis zur Verschlechterung	71/201 (35,3)	17,2	19/91 (20,9)	22,3	HR: 1,20 [0,74;1,96]; 0,4516	
Zeit bis zur Verbesserung	35/57 (61,4)	2,8	12/35 (34,3)	4,3	HR: 1,48 [0,81;2,71]; 0,2028	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 4,7 (0,86)	73	MW (SE) 0,0 (1,47)	MWD: 4,7 [1,32;8,01]; 0,0065	
Dyspnoe						
Zeit bis zur Verschlechterung	49/199 (24,6)	30,4	20/90 (22,2)	19,4	HR: 0,57 [0,31;1,03]; 0,0631	
Zeit bis zur Verbesserung	39/84 (46,4)	4,9	8/37 (21,6)	NE	HR: 1,51 [0,78;2,94]; 0,2248	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -0,3 (1,27)	73	MW (SE) 4,3 (2,17)	MWD: -4,6 [-9,52;0,40]; 0,0715	

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Appetitverlust						
Zeit bis zur Verschlechterung	48/195 (24,6)	NE	17/90 (18,9)	19,4	HR: 0,69 [0,38;1,28]; 0,2420	
Zeit bis zur Verbesserung	41/82 (50,0)	4,6	8/34 (23,5)	NE	HR: 1,35 [0,68;2,68]; 0,3976	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 0,5 (1,40)	73	MW (SE) 1,4 (2,41)	MWD: -1,0 [-6,44;4,54]; 0,7328	
Schlaflosigkeit						
Zeit bis zur Verschlechterung	55/194 (28,4)	30,4	21/87 (24,1)	NE	HR: 0,71 [0,41;1,22]; 0,2137	
Zeit bis zur Verbesserung	50/113 (44,2)	8,3	15/56 (26,8)	22,4	HR: 1,17 [0,67;2,04]; 0,5807	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -4,4 (1,49)	73	MW (SE) -0,7 (2,54)	MWD: -3,7 [-9,47;2,12]; 0,2127	
Verstopfung						
Zeit bis zur Verschlechterung	44/197 (22,3)	NE	22/91 (24,2)	11,9	HR: 0,40 [0,22;0,75]; 0,0039	
Zeit bis zur Verbesserung	33/65 (50,8)	4,8	5/29 (17,2)	NE	HR: 2,04 [1,00;4,19]; 0,0505	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -0,1 (1,29)	73	MW (SE) 5,8 (2,21)	MWD: -5,9 [-10,92;-0,83]; 0,0227	
Diarrhö						
Zeit bis zur Verschlechterung	46/202 (22,8)	NE	15/93 (16,1)	NE	HR: 0,81 [0,44;1,52]; 0,5182	
Zeit bis zur Verbesserung	24/40 (60,0)	4,2	7/19 (36,8)	2,8	HR: 0,69 [0,27;1,77]; 0,4369	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 2,4 (1,06)	73	MW (SE) 4,8 (1,83)	MWD: -2,4 [-6,57;1,76]; 0,2567	
Finanzielle Schwierigkeiten						
Zeit bis zur Verschlechterung	37/178 (20,8)	NE	18/88 (20,5)	NE	HR: 0,45 [0,23;0,88]; 0,0202	
Zeit bis zur Verbesserung	47/98 (48,0)	4,4	10/47 (21,3)	8,3	HR: 1,89 [1,08;3,33]; 0,0261	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -5,0 (1,52)	73	MW (SE) -0,3 (2,55)	MWD: -4,7 [-10,54;1,15]; 0,1146	

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30						
Globaler Gesundheitsstatus						Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung	52/201 (25,9)	NE	25/93 (26,9)	15,3	HR: 0,44 [0,25;0,77]; 0,0044	
Zeit bis zur Verbesserung	62/181 (34,3)	20,8	13/82 (15,9)	NE	HR: 1,48 [0,87;2,51]; 0,1467	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 2,9 (1,19)	73	MW (SE) -2,3 (2,05)	MWD: 5,2 [0,51;9,84]; 0,0298	
Physische Funktion						
Zeit bis zur Verschlechterung	50/203 (24,6)	NE	20/93 (21,5)	12,9	HR: 0,59 [0,33;1,07]; 0,0827	
Zeit bis zur Verbesserung	34/128 (26,6)	NE	9/64 (14,1)	NE	HR: 1,19 [0,59;2,41]; 0,6190	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -1,1 (0,89)	73	MW (SE) -3,8 (1,51)	MWD: 2,8 [-0,70;6,22]; 0,1177	
Rollenfunktion						
Zeit bis zur Verschlechterung	60/197 (30,5)	22,1	28/91 (30,8)	8,0	HR: 0,51 [0,30;0,86]; 0,0117	
Zeit bis zur Verbesserung	56/110 (50,9)	4,2	18/56 (32,1)	5,0	HR: 1,16 [0,70;1,94]; 0,5621	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 0,1 (1,38)	73	MW (SE) -5,1 (2,34)	MWD: 5,1 [-0,21;10,51]; 0,0596	
Emotionale Funktion						
Zeit bis zur Verschlechterung	43/198 (21,7)	27,6	17/90 (18,9)	19,6	HR: 0,39 [0,19;0,78]; 0,0082	
Zeit bis zur Verbesserung	58/139 (41,7)	8,5	13/61 (21,3)	11,1	HR: 1,22 [0,69;2,15]; 0,4921	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 4,1 (1,04)	73	MW (SE) -0,1 (1,75)	MWD: 4,2 [0,18;8,20]; 0,0408	

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Kognitive Funktion						
Zeit bis zur Verschlechterung	68/202 (33,7)	15,4	22/91 (24,2)	10,0	HR: 0,74 [0,44;1,25]; 0,2647	
Zeit bis zur Verbesserung	40/98 (40,8)	7,6	12/58 (20,7)	9,7	HR: 1,12 [0,59;2,10]; 0,7355	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -1,1 (1,02)	73	MW (SE) -1,6 (1,74)	MWD: 0,5 [-3,53;4,44]; 0,8217	
Soziale Funktion						
Zeit bis zur Verschlechterung	50/198 (25,3)	NE	25/90 (27,8)	12,5	HR: 0,45 [0,25;0,79]; 0,0057	
Zeit bis zur Verbesserung	64/127 (50,4)	3,9	20/63 (31,7)	5,7	HR: 1,27 [0,79;2,04]; 0,3267	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 5,2 (1,36)	73	MW (SE) 0,1 (2,33)	MWD: 5,1 [-0,25;10,39]; 0,0616	
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse						
UE	200/205 (97,6)	0,2	87/91 (95,6)	0,2	HR: 0,91 [0,70;1,17] 0,4558	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1+2)	122/205 (59,5)	1,2	42/91 (46,2)	NE	HR: 1,34 [0,97;1,87]; 0,0777	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	78/205 (38,0)	NE	45/91 (49,5)	5,6	HR: 0,45 [0,29;0,69]; 0,0002	
SUE	34/205 (16,6)	NE	15/91 (16,5)	NE	HR: 0,55 [0,28;1,11]; 0,0978	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	10/205 (4,9)	NE	7/91 (7,7)	22,3	HR: 0,29 [0,09;0,95]; 0,0415	
UE, die zum Tod führen	1/205 (0,5)	NE	0/91	NE	HR: NC [NC;NC]; NC	

Datenquellen: [1, 2].

Datenschnitt PFS und symptomatischer Progress: 9.12.2016; Datenschnitt andere Endpunkt: 25.09.2017.

Analyse-Set für OS, PFS, PFS2, TFSC, TFST, TSSC, TSST, Änderung zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels: FAS.

Analyse-Set für ORR: Teilpopulation des FAS mit messbarer Erkrankung.

Analyse-Set für symptomatischer Progress, Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung des EORTC QLQ-C30: Teilpopulation des FAS für Patienten mit der Möglichkeit einer Verschlechterung/Verbesserung.

Analyse-Set Sicherheit: Safety-Analysis-Set.

Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte:

Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR- positiv versus ER- und PgR- negativ)

	Olaparib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Das RR wurde mittels eines Log-Binomial-Modells berechnet. Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur von Baseline bis zu Visite 10 mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Visite. Analyse der Sicherheit: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer nicht stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien unerwünschter Ereignisse, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2,PgR: Progesteronrezeptor, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RR: Relatives Risiko, SE: Standardfehler, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFSC: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSSC: Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus					

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen für die Patienten relevanten Endpunkt dar. Darüber hinaus ist die Mortalität ein vom G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt.

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Versterben unabhängig von der Todesursache.

In der OlympiAD Studie zeigte sich unter der Behandlung mit Olaparib ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit unter der Therapie mit Olaparib lag bei 19,25 Monaten im Vergleich zu 17,12 Monaten unter Chemotherapie. Daraus ergab sich ein nicht statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,90 [0,66;1,23]; p=0,5131). Dies entsprach einer Risikoreduktion im gleichen Zeitraum zu versterben um 10% und einer Verlängerung des medianen Überlebens um etwas mehr als zwei Monate.

Durch die eindeutige und objektive Definition und Messbarkeit des Gesamtüberlebens und aufgrund der Tatsache, dass dieser Endpunkt bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, wird das Gesamtüberleben häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen auch wenn in der palliativen Situation, wie bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, dieses Therapieziel häufig nicht mehr erreichbar ist. Die Verwendbarkeit des Gesamtüberlebens zur Bestimmung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Krebstherapie könnte durch den unbestimmten Einfluss nachfolgender Therapien beeinträchtigt sein [7, 8].

Der numerische Vorteil zeigt in Anbetracht der eingeschränkten Lebenserwartung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs dennoch einen relevanten Nutzen der Therapie mit Olaparib. Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens könnte die Tatsache, dass PARP-Inhibitoren mittlerweile in vielen Ländern verfügbar sind, eine wichtige Rolle spielen. So ist dem Studienbericht zu entnehmen, dass beim zweiten Datenschnitt 8,2%, unabhängig von der Folgetherapielinie, der Patienten im Chemotherapie-Arm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben, was eventuell zu einer Unterschätzung des positiven Effektes von Olaparib auf das Gesamtüberleben führen könnte.

Für Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses zeigte sich im Rahmen der Subgruppenauswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,45 [0,24;0,85]; p=0,0132). Dieses Ergebnis ist in dieser Therapiesituation bemerkenswert, da keine vergleichbaren Resultate bisher gezeigt werden konnten.

Fazit Mortalität

Auch wenn kein Nachweis eines statistisch signifikanten Überlebensvorteils erbracht wurde, liegt der große Vorteil und der beträchtliche patientenrelevante Nutzen der Therapie mit Olaparib darin, dass der positiv numerische Effekt einer Überlebensverlängerung mit einer erheblichen Verbesserung der Morbidität, einer beträchtlichen Verbesserung der Lebensqualität und einer erheblichen Vermeidung von schweren UE im Vergleich zu Chemotherapie einhergehen. So ist für den Endpunkt Gesamtüberleben zwar der Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zVT **nicht belegt**, folgende Endpunkte unterstreichen jedoch den beträchtlichen Zusatznutzen, der nun erstmals verfügbaren Therapieoption beim BRCA-mutierten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs.

Morbidität

Das Ziel einer palliativen Therapie bei einer unheilbaren und tödlichen Erkrankung wie dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist ein möglichst langer Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit bei guter Lebensqualität sowie Linderung tumorbedingter Beschwerden. Diese Therapieziele können aber nur erreicht werden, wenn der Tumor mittels Therapie möglichst lange unter Kontrolle gehalten wird. Die objektive Ansprechrate und die Krankheitskontrollrate beschreiben als Endpunktkategorie Tumoransprechen den direkten Effekt einer Behandlung auf den Tumor. Die Patientenrelevanz des Endpunktes Morbidität liegt dabei in der Krankheitskontrolle (ORR, DCR), dem Hinauszögern eines (auch symptomatischen) Progresses (operationalisiert als PFS, symptomatisches PFS und PFS2), Linderung von tumorassoziierten Symptomen (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome) und dem Hinauszögern weiterer Folgetherapien (TFST und TSST). Diese haben für die Patienten meist körperlich und psychosozial belastende Auswirkungen sowie schwerwiegende Nebenwirkungen.

Progressionsfreies Überleben (PFS, symptomatischer Progress und PFS2)

PFS ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression (RECIST-Kriterien, Version 1.1; Beurteilung durch das BICR) oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache).

Für PFS lag in der OlympiAD Studie ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Olaparib vor. Für dieses schwer erkrankte, verhältnismäßig junge Patientenkollektiv konnte das mediane PFS unter Olaparib auf 7,03 Monate verlängert werden. Dies war ein deutlicher Zugewinn von rund drei Monaten gegenüber lediglich 4,17 Monaten unter den bisherigen Standardchemotherapien. Das Risiko für einen Progress oder Tod wurde unter Olaparib somit statistisch signifikant um 42% gesenkt (HR [95%-KI]: 0,58 [0,43;0,80]; p=0,0009). PFS wird neben dem Gesamtüberleben als der wichtigste Endpunkt in onkologischen Studien angesehen und wird sehr häufig als primärer Endpunkt der Studien gewählt [8, 19, 20]. Unter Anwendung adäquater klinischer Methoden zur Erfassung und Beurteilung der Tumorentwicklung ist PFS ein robuster und objektiver, klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt.

Ergänzend zu PFS wurde der Endpunkt symptomatischer Progress analysiert. Bei dieser Analyse wurden jene Progressionsereignisse ausgewertet, die mit einer dokumentierten, für Patienten spürbaren Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. Symptomatik einhergingen und somit für den Patienten nachgewiesen erlebbar waren. Der Endpunkt war operationalisiert als Zeit bis zum PFS-Ereignis und einhergehender Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mittels EORTC QLQ-C30. Der Zeitpunkt des Ereignisses des symptomatischen Progresses war der erste Zeitpunkt, an dem beide Ereignisse eingetreten sind. Auch in dieser ergänzenden Analyse zeigte sich für die Zeit bis zu einer mit dem PFS zeitlich zusammenhängenden Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik und/oder Lebensqualität ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,58 [0,35;0,97]; p=0,0374).

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch bei PFS2 gezeigt werden. PFS2 ist als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der zweiten Krankheitsprogression oder Tod operationalisiert und wurde anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren oder symptomatischen Progresses) festgestellt.

Bei der Zeit bis zur zweiten Progression zeigte sich unter der Olaparib-Therapie gegenüber der Behandlung mit Chemotherapie ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]: 0,55 [0,39;0,77]; p=0,0005), was einer Risikoreduktion eine weitere Progression zu erleiden oder zu Versterben um 45% entsprach. Das mediane PFS2 im Olaparib-Arm betrug 12,8 Monate im Vergleich zu 9,4 Monaten im Chemotherapie-Arm. Somit konnte unter der Behandlung mit Olaparib diese für Patienten wertvolle Zeit um mehr als drei Monate verlängert werden. Damit ist auch beim PFS2 von einem deutlichen Vorteil der Behandlung mit Olaparib auszugehen. Zudem zeigte dieser Endpunkt, dass die Therapie mit

Olaparib keine negativen Einflüsse auf die Folgebehandlung hat. Da 6,2% der Patienten des Chemotherapie-Arms einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie erhielten, ist der beobachtete PFS2-Vorteil potenziell zuungunsten von Olaparib verzerrt. Zudem zeigte dieser Endpunkt, dass die Therapie mit Olaparib keine negativen Einflüsse auf die Folgebehandlung hat.

Wie von der Gruppe der wissenschaftlichen Berater des Komitees für Humanarzneimittel zur Revision der Krebsbehandlungsleitlinien ausgeführt wird, ist eine Verbesserung des PFS neben dem Gesamtüberleben als ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt per se anzusehen [15]. Dies trifft auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens zu, unter der Voraussetzung, dass keine Verkürzung des Gesamtüberlebens vorliegt. Dies beruht aus Sicht der EMA auf der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie [15]. Für die Patienten stellt vor allem die Furcht vor einer Krankheitsprogression einen wichtigen und patientenrelevanten Faktor dar, einhergehend mit einer starken psychologischen Belastung. Daher ist ein Zugewinn an progressionsfreier Zeit direkt verbunden mit einem Erhalt der Lebensqualität, wie auch mit der Vermeidung von krankheitsbedingten Symptomen. Das statistisch signifikante verlängerte progressionsfreie Überleben unter der Therapie mit Olaparib weist auf eine patientenrelevante, deutliche Verbesserung im Sinne einer weitgehenden Verzögerung der Symptomverschlechterung und Vermeidung von schweren Nebenwirkungen durch Folgetherapien bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität hin. Dies zeigt sich u. a. in einem beträchtlichen Vorteil der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Funktionsskalen Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und dem globalen Gesundheitsstatus.

Studien ergaben, dass das progressionsfreie Überleben, die Ansprechraten und die Lebensqualität bei metastasierten Brustkrebs mit jedem Progress und fortschreitender Therapielinie weiter sinken [20]. Daher sind neuartige Therapiemöglichkeiten, die eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und einen Erhalt der Lebensqualität erreichen von besonderer Wichtigkeit. Die Patienten können unter der Therapie mit Olaparib unmittelbar einen deutlich längeren Zeitraum erfahren, in dem ihre Krankheit kontrolliert ist und in dem sie sich nicht akut vor dem Progress, ihrem eigenen Tod und den Belastungen durch die Nebenwirkungen der nachfolgenden Chemotherapien sorgen müssen. Dies ist im Hinblick auf die junge Zielpopulation von besonderer Bedeutung.

Tumoransprechen (objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate)

Die objektive Ansprechrate ist definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit einer CR oder PR. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte zum zweiten Datenschnitt durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren (RECIST-Kriterien Version 1.1).

Für die objektive Ansprechrate lag in der OlympiAD Studie ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Olaparib vor. Mit einem RR von 2,59 (95%-KI: [1,65;4,07]; p<0,0001) konnte das Ansprechen des Tumors auf die Therapie mit Olaparib im Vergleich zur zVT statistisch signifikant erhöht werden. Im

Olaparib-Arm erfuhren mehr als doppelt so viele Patienten (57,6%) ein objektives Ansprechen im Vergleich zu 22,2% im Chemotherapie-Arm. Darüber hinaus ist von besonderer klinischer- und patientenrelevanter Bedeutung, dass das Ansprechen im Olaparib-Arm (76 Tage) genauso schnell erreicht wurde wie im Chemotherapie-Arm (84 Tage), sodass die Ärzte und die Patienten vergleichbar schnell die Zuversicht einer Wirksamkeit erfahren.

Die mediane Dauer des Ansprechens betrug unter der Olaparib-Therapie 211 Tage und war somit 1,5fach länger als unter Chemotherapie (139 Tage).

Die Krankheitskontrollrate war als prozentualer Anteil an Patienten mit CR, PR oder SD für mindestens elf Wochen vor der ersten Progression definiert.

Für die Krankheitskontrollrate lag ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (RR [95%-KI]: 1,71 [1,38;2,10]; p<0,0001) zugunsten der Therapie mit Olaparib vor. Im Olaparib-Arm konnte die Krankheitskontrolle bei 84,4% erreicht werden im Vergleich 49,5% im Chemotherapie-Arm. Somit ist sowohl bei der objektiven Ansprechrate als auch der Krankheitskontrollrate von einem deutlichen Vorteil der Behandlung mit Olaparib auszugehen.

Das Tumoransprechen ist ein direktes Maß für das Therapieansprechen und die Tumorlast. Bei Anwendung adäquater klinischer Methoden zur Erfassung und Beurteilung des Endpunktes stellt Tumoransprechen bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen im palliativen Stadium sowohl ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar [21]. Eine Reduktion der Tumorlast bedeutet dabei eine Verringerung der tumorbedingten Symptomatik bzw. eine Reduktion des Risikos eines Organausfalls (z. B. Leberversagen bei Lebermetastasen) sowie eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und kann die Progression der Erkrankung aufhalten. Dies zeigt sich auch in dem statistisch signifikanten verlängerten PFS unter der Therapie mit Olaparib bei gleichzeitig bedeutsam besserer patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität im Vergleich zur zVT. Damit ist das Tumoransprechen in hohem Maße patientenrelevant.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

Die TFST und TSST sind operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten/zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben.

Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Folgetherapie oder Tod war unter Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie statistisch signifikant verlängert (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23;0,44]; p<0,0001) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für die Initiierung einer ersten Folgetherapie oder zu versterben um 68%. Im Olaparib-Arm erhielten 83,4% der Patienten eine erste Folgetherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 91,8% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Olaparib 9,4 Monate im Vergleich zu 4,2 Monaten unter Chemotherapie. Damit war unter Olaparib die TFST um 5,2 Monate verlängert im Vergleich zu Chemotherapie. Viele Patienten im Chemotherapie-Arm gingen quasi von einer Chemotherapiebehandlung mit allen damit verbundenen Nebenwirkungen zur nächsten.

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich auch für die TSST. Auch für die TSST lag im Vergleich zur Chemotherapie-Behandlung ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]: 0,51 [0,38;0,70]; p<0,0001) zugunsten der Therapie mit Olaparib vor. Dies entsprach einer Risikoreduktion unter der Behandlung mit Olaparib für die Initiierung einer zweiten Folgetherapie oder zu versterben von 49%. Im Olaparib-Arm erhielten 75,6% der Patienten eine zweite Folgetherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 83,5% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie betrug unter Olaparib 14,5 Monate im Vergleich zu 10,5 Monaten unter Chemotherapie und war damit im Olaparib-Arm um 4 Monate länger.

Die statistisch signifikante Verzögerung der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie ist ein bedeutender Vorteil der Therapie mit Olaparib. Durch die Initiierung der ersten Folgetherapie erfolgt gleichzeitig die Bestätigung der klinischen Konsequenz der Progression bzw. die Notwendigkeit eines Therapiewechsels aufgrund Unverträglichkeit. Dass die Wirksamkeit dieser ersten Folgetherapie durch die Gabe von Olaparib nicht kompromittiert ist, wird mit dem Erhalt des PFS/TFST-Vorteils bis zur zweiten Folgetherapie bestätigt. Die Intervalle des progressionsfreien Überlebens bleiben bis zur zweiten Folgetherapie erhalten und die wirksame Therapie mit Olaparib hält somit alle weiteren therapeutischen Optionen offen.

Da es sich bei den Folgetherapien in der Regel um Chemotherapien handelt, wurden im vorliegenden Dossier TFSC/TSSC analysiert. Die TFSC und TSSC waren operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten/zweiten Chemotherapie bzw. bis zum Versterben.

Die Chemotherapien sind, wie auch im Vergleichsarm gezeigt, häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert, bei denen es z. B. durch eine sensorische Polyneuropathie oder der Entstellung aufgrund eines Haarverlusts zu einer erheblich geminderten Lebensqualität kommen kann, oder die auch lebensbedrohlich (z. B. febrile Neutropenie, Herzinsuffizienz) sein können, weshalb sich die Patienten vor der Initialisierung einer solchen Therapie fürchten [11, 25, 26].

Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war unter Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie statistisch signifikant verlängert (HR [95%-KI]: 0,36 [0,26;0,50]; p<0,0001). Das Risiko der Initiierung einer ersten nachfolgenden Chemotherapie oder zu versterben war klinisch relevant um 64% reduziert. Im Olaparib-Arm erhielten 79,5% der Patienten eine erste nachfolgende Chemotherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 89,7% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder bis zum Tod betrug unter Olaparib 10,2 Monate im Vergleich zu 4,4 Monaten unter Chemotherapie. Damit war unter Olaparib die TFSC um 5,8 Monate verlängert im Vergleich zu Chemotherapie.

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigte sich auch für die TSSC. Hinsichtlich der TSSC zeigte sich ebenfalls ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,63 [0,47;0,86]; p=0,0037). Dies entsprach einer

Risikoreduktion für die Initiierung einer zweiten nachfolgenden Chemotherapie oder Tod von 37%. Im Olaparib-Arm erhielten 71,7% der Patienten eine zweite nachfolgende Chemotherapie, im Chemotherapie-Arm waren es 75,3% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie oder Tod betrug unter Olaparib 15,0 Monate und unter Chemotherapie waren es 10,7 Monate. Damit war unter Olaparib die TSSC im Vergleich zu Chemotherapie um 4,3 Monate verlängert.

Durch die gezeigte statistisch signifikante Verzögerung der nachfolgenden Therapien im Zusammenhang mit deutlichen Verbesserungen bei schweren UE sowie der UE wie Alopezie oder dem Hand-Fuß-Syndrom handelt es sich hier eindeutig um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens aufgrund einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen der Folgetherapien.

Patientenberichtete Morbidität

Krankheitssymptome werden von Patienten direkt wahrgenommenen, sie belasten die Patienten auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der palliativen Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern. Es handelt sich um den individuellen, von den Patienten direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand, weshalb der Endpunkt als patientenrelevant zu erachten ist. Die patientenberichtete Morbidität wurde in der OlympiAD Studie anhand der Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen), Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) sowie der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wurden von den Patienten zu Beginn der Studie sowie alle sechs Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Neben der Auswertung der Zeit von der Randomisierung bis zur klinisch relevanten bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome (Abnahme bzw. Zunahme um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) wurde die mittlere Veränderung der Symptomskalen und Einzelsymptome zu Baseline mittels eines MMRM-Modells untersucht. In der letzteren Analyse wurden Werte bis zu Visite 10 (18 Wochen) berücksichtigt, da bis zu diesem Zeitpunkt die hohen Rücklaufquoten (≥70%) eine zuverlässige Aussage zuließen.

In der OlympiAD Studie konnte für fast alle Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 in unterschiedlichen Operationalisierungen zumindest numerische Vorteile für Olaparib gezeigt werden, welche teilweise statistische Signifikanz erreichten.

Im Verlauf der Studie wurden **Schmerzen** im Olaparib-Arm im Mittel reduziert (-4,9 Punkte), während diese im Chemotherapie-Arm zunahmen (+1,8 Punkte). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen in der Symptomskala Schmerzen gemessen mittels mittlerer Veränderung zum Ausgangswert war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: -6,7 [-11,77;-1,69]; p=0,0090). Dieses Ergebnis wurde unterstützt durch die Ergebnisse der

ergänzenden Analyse der Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels. Die Zeit bis zur Initiierung eines starken Schmerzmittels oder einer Dosiserhöhung eines solchen war unter Olaparib klinisch relevant und statistisch signifikant verlängert im Vergleich zur Standardchemotherapie (HR [95%-KI]: 0,55 [0,33;0,90]; p=0,0174). Dies entsprach einer Risikoreduktion unter der Behandlung mit Olaparib von 45%.

Schmerzen bei metastasiertem Brustkrebs sind abhängig von der Lokalisation der Metastasen, sie können z. B. bei Lymphödemen durch Lymphknotenmetastasen oder Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen auftreten. Schmerzen haben einen verständlicherweise großen und direkten Einfluss auf die Patienten, da sie die Lebensqualität erheblich einschränken. Die Reduktion der Schmerzen unter der Behandlung mit Olaparib bedeutet daher einen entscheidenden Vorteil für die Patienten.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung ergab sich für das Symptom **Verstopfung** ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,40 [0,22;0,75]; p=0,0039). Dies entsprach einer Risikoreduktion um 60%. Weiterhin blieb die Ausprägung des Symptoms Verstopfung über die Zeit der Studie bei Patienten im Olaparib-Arm gleich (-0,1 Punkte) während diese im Chemotherapie-Arm zunahm (+5,8 Punkte). Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: -5,9 [-10,92;-0,83]; p=0,0227). Dies stimmt damit überein, dass Patienten unter Chemotherapie deutlich früher erstmals oder mit höherer Dosierung starke Schmerzmittel erhielten. Verstopfungen können bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs aufgrund von Nebenwirkungen der eingesetzten Chemotherapeutika, z. B. von Vinca-Alkaloiden, entstehen, oder durch eine tumorbedingte Schmerzbehandlung, häufiger Opioidbehandlung oder durch Metastasen im Gastrointestinaltrakts hervorgerufen werden. So wirken Opioide nicht nur schmerzlindernd durch Blockade der Schmerzweiterleitung im Gehirn, sie binden auch an Darmrezeptoren, die eine Verminderung der Darmbewegungen und eine verstärkte Absorption von Wasser bewirken. Dies führt schließlich zur Verstopfung, die mit Schmerzen im Bauch, Blähungen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen einhergeht, aber auch zum Darmverschluss führen kann [63]. Die Verstopfung kann so belastend für die Patienten sein, dass das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten stark beeinflusst werden oder es zum Therapieabbruch führt.

Für **finanzielle Schwierigkeiten** bei dieser jungen Population zeigten sich sowohl für die Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 0,45 [0,23;0,88]; p=0,0202) als auch für die Zeit bis zur Verbesserung (HR [95%-KI]: 1,89 [1,08;3,33]; p=0,0261) statistisch signifikante und patientenrelevante Behandlungsunterschiede zugunsten von Olaparib. Somit reduzierte sich das Risiko unter Olaparib für eine Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten um 55%, während die Chance für eine Verbesserung der finanziellen Schwierigkeiten um 89% zunahm. Eine Brustkrebserkrankung kann zu einer langen Arbeitsunfähigkeit bis zur Erwerbsminderung und damit einhergehenden finanziellen Schwierigkeiten bis zum sozialen Abstieg führen. Dies ist insbesondere relevant beim Brustkrebs, der mit einer BRCA-Mutation einhergeht, da sich diese Patienten in aller Regel im erwerbsfähigen Alter befinden und viele von ihnen in Familien

mit Kindern leben. Dabei kann eine Arbeitsunfähigkeit nicht nur durch Krankheitssymptome selbst, sondern auch durch schwere Nebenwirkungen einer Therapie, psychische Beschwerden, wie Ängste, oder auch durch die Notwendigkeit häufiger Arztbesuche bedingt sein. Aber nicht nur der Patient selbst, sondern auch pflegende Angehörige können in eine finanzielle Not geraten, wenn sie aufgrund der Unterstützung des Patienten weniger arbeiten.

Während sich in den mittleren Veränderungen zum Ausgangswert für alle anderen Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit und Diarrhö) numerische Vorteile von Olaparib zeigten, wurde einzig in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Chemotherapie-Armes festgestellt (MWD [95%-KI]: 4,7 [1,32;8,01]; p=0,0065). Hier verschlechterte sich die Symptomatik unter Olaparib um +4,7 Punkte und unter Chemotherapie gab es keine Veränderung zum Ausgangswert. Dies entspricht dem Nebenwirkungsprofil von Olaparib, bei dem leichte bis mittelschwere Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen häufiger berichtet wurden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass bei den Chemotherapien in der Regel antiemetische Medikamente nach Standardprotokollen dazugegeben werden, so dass die niedrigere Rate an Übelkeit und Erbrechen im Chemotherapie-Arm nicht durch die Chemotherapie selbst, sondern durch die Reduktion in Folge der antiemetischen Therapie bedingt sein kann. Diese antiemetische Therapie hat jedoch auch Nebenwirkungen, wie z. B. Obstipation bei 5-HT3-Antagonisten, als auch finanzielle Belastungen durch Zuzahlungen der Patienten.

Fazit Morbidität

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität ergibt sich somit für die Endpunktkategorie (symptomatisches) progressionsfreies Überleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen,** der sich durch die Verzögerung der Krankheitsprogression und der damit assoziierten schwerwiegenden Symptome begründen lässt.

Für das Tumoransprechen wird ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet,** da die Patienten durch die erfolgreiche Kontrolle der Tumorlast eine Reduktion bzw. Vermeidung von schwerwiegenden tumorbedingten Symptomen erfahren und somit ein wichtiges Therapieziel der Palliativbehandlung erreichen.

Für die Zeit bis zur Folgetherapie wird ebenfalls ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT abgeleitet. Insbesondere durch die späte Initiierung der nachfolgenden Chemotherapie werden die damit verbundenen schwerwiegenden Nebenwirkungen verzögert.

Für die patientenberichtete Morbidität ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** zugunsten von Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie, der auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung durch die Verzögerung der Symptomverschlechterung basiert.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wurden analog zu den Symptomskalen des Fragebogens erhoben und ausgewertet. Für die Analyse der klinisch relevanten bestätigten Verbesserung (bzw. Verschlechterung) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde entsprechend die Zunahme (bzw. Abnahme) um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert betrachtet.

Lebensqualität kann nur vom Patienten selbst als eine für sein individuelles Leben wichtige Qualität definiert und beurteilt werden. Dabei ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als multidimensionales Konzept zu verstehen, das neben der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und die sozialen Beziehungen des Individuums berücksichtigt.

In der OlympiAD Studie wurde im Einklang mit einer besseren Wirksamkeit und Verträglichkeit eine Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Olaparib – gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus und fünf Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 – gezeigt. Alle Funktionsskalen und die Bewertung des gesamten Gesundheitszustandes zeigten einen konstanten, teils statistisch signifikanten Vorteil für Olaparib.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des **globalen Gesundheitsstatus** zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,44 [0,25;0,77]; p=0,0044). Dieser patientenrelevante Unterschied wurde durch die Analyse der mittleren Änderungen zum Ausgangswert bestätigt. Der globale Gesundheitsstatus im Olaparib-Arm verbesserte sich im Mittel um 2,9 Punkte über den Studienzeitraum, während sich dieser im Chemotherapie-Arm um 2,3 Punkte verschlechterte (MWD [95%-KI]: 5,2 [0,51;9,84]; p=0,02980). Dieser Vorteil bei der Beurteilung des gesamten Gesundheitszustandes als solchen bedeutet eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten im Olaparib-Arm.

Auch bei der Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala **Rollenfunktion** zeigte sich ein statistisch signifikanter sowie klinisch- und patientenrelevanter Behandlungsunterschied zum Vorteil von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,51 [0,30;0,86]; p=0,0117). Der Vorteil von Olaparib in der Rollenfunktion ergibt sich in einer im Vergleich zur Chemotherapie verbesserten Lebensqualität durch Arbeiten im Beruf und Haushalt, sowie in der Ausübung von Hobbies und anderen Freizeitaktivitäten. Somit sind alle die primären Therapieziele in der palliativen Situation – der Erhalt der Lebensqualität und Funktion – erreicht. Diese Aspekte spielen eine große Rolle im funktionierenden Alltag sowie auch als Ausgleich in der schweren Lebenssituation. Gerade bei BRCA-Mutationen tritt der Brustkrebs eher bei jungen Patienten auf, die sich mitten im Berufsleben befinden und Therapie, Familie und Arbeit miteinander vereinbaren müssen. Ein Vorteil der Therapie mit Olaparib ist daher,

dass sich die untersuchten Aspekte nicht nur auf die Arbeitsfähigkeit auswirken, sondern auch auf die finanzielle sowie familiäre Situation der Patienten und deren Lebensqualität.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der **emotionalen Funktion,** welche die seelische Anspannung, Ängste und depressive/irritable Gemütszustände widerspiegelt, verbesserte sich unter Olaparib deutlich. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion unter Olaparib (HR [95%-KI]: 0,39 [0,19;0,78]; p=0,0082). Dieser Vorteil spiegelte sich in der Analyse der mittleren Veränderung zum Ausgangswert, mit der gezeigt wurde, dass die emotionale Funktion sich bei den Patienten unter Olaparib über die Studienzeit viel deutlicher (4,1 Punkte) als unter der Chemotherapie (+0,1 Punkte) verbesserte. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: 4,2 [0,18;8,20]; p=0,0408). Die Verbesserung des emotionalen Zustandes und das Schöpfen neuer Hoffnung auf eine wirksame Therapie sind besonders bei dieser jungen Patientenpopulation, die noch mitten im Leben steht, von sehr großer Relevanz.

Die **soziale Funktion** erfasst den Einfluss des physischen Zustands oder der medizinischen Behandlung auf das Familienleben und die sozialen Aktivitäten. Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der sozialen Funktion lag im Vergleich zur Chemotherapie-Behandlung ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]: 0,45 [0,25;0,79]; p=0,0057) zugunsten von Olaparib vor. Das Pflegen von sozialen Kontakten sowie die Vereinbarkeit von Therapie mit Familien- und Sozialleben sind wichtige Aspekte, die in der Therapie berücksichtigt werden sollten. Dabei spielen auch Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie eine wichtige Rolle, die sich nicht nur durch deren Schweregrad, sondern auch durch deren Sichtbarkeit und damit Stigmatisierung negativ auf die sozialen Funktionen auswirken können.

Für die weiteren Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (physische Funktion und kognitive Funktion) zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung und der mittleren Veränderung zum Ausgangswert keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Olaparib- und Chemotherapie-Arm.

Fazit patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, BRCA-mutiertem Brustkrebs sind in der Regel jung und stehen mitten im Leben zum Zeitpunkt, zu dem sie mit dieser lebenszeitlimitierenden Erkrankung konfrontiert werden. Sie werden nicht nur mit der Krankheit und den Folgen einer Chemotherapie, sondern auch mit existenzialen Ängsten, rechtlichen und finanziellen Aspekten, dem Arbeitsleben, dem Alltag inklusive der Versorgung der Kinder, Beziehungspflege zu den Freunden und Partner [64] konfrontiert. In der vorliegenden Therapiesituation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses gehört zu den Therapiezielen eine möglichst lange progressions-- und symptomfreie Zeit sowie der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität. Unter Olaparib konnte eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit, bei gleichzeitig bedeutsamer Verbesserung der patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

gezeigt werden. In der Zusammenschau der Ergebnisse zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich aufgrund der statistisch signifikanten und patientenrelevanten Ergebnisse im globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** zugunsten von Olaparib im Vergleich zur zVT. Es handelt sich hierbei um eine für die Patienten spürbare bedeutsame Verzögerung der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität und somit um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Sicherheit

In der UE-Analyse wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Therapie berichtet wurden. In der OlympiAD Studie war die mediane Behandlungsdauer mit 251 Tagen (Mittelwert 316 Tage) im Olaparib-Arm gegenüber 105 Tagen (Mittelwert 156 Tage) im Chemotherapie-Arm in der OlympiAD Studie mehr als doppelt so lang. Um die stark unterschiedliche Behandlungs- und damit auch Beobachtungsdauer methodisch zu berücksichtigen, wird ausschließlich das HR als Effektschätzer für die Beurteilung der beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen herangezogen.

Die Erfassung von UE gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Ereignisse, die die Patienten direkt wahrnehmen, sind unmittelbar patientenrelevant. Die Reduktion von UE ist daher ein wichtiges Therapieziel.

UE und nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1+2)

UE traten im Verlauf der Studie bei 97,6% der Patienten im Olaparib-Arm auf, im Chemotherapie-Arm bei 95,6% der Patienten. Nicht schwere UE traten bei 59,5% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 46,2% der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. Die Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant. Vorteile von Olaparib gegenüber der Vergleichstherapie zeigten sich insbesondere beim Auftreten von Alopezien (HR [95%-KI]: 0,12 [0,04;0,34]; p<0,0001), Hand-Fuß-Syndrom (HR [95%-KI]: 0,02 [0,01;0,07]; p<0,0001) und peripherer sensorischer Neuropathie (HR [95%-KI]: 0,05 [0,01;0,20]; p<0,0001). Zu bemerken ist sowohl für Alopezie als auch das Hand-Fuß-Syndrom, dass diese bereits im Grad 2 schon erhebliche Einschränkungen für die Patienten bedeuten und auch nicht bis Grad 4 (oder 5) definiert sind (siehe folgend).

Der Haarverlust (Alopezie) gehört zu den durch die Patienten am stärksten gefürchteten Nebenwirkungen, da sie die Krebserkrankung direkt für die Umwelt sichtbar macht und damit als „Kranke“ stigmatisiert. Auch beeinflusst es stark negativ das Selbstbild und konfrontiert über einen langen Zeitraum die Patienten täglich mit ihrer schweren Erkrankung. Derzeit besteht keine zuverlässige Prophylaxe oder Therapie, um den Haarverlust zu verhindern. Auch wenn das Haarwachstum zumeist nach dem Absetzen der antitumoralen Therapie langsam wieder eintritt, bleibt über einen langen Zeitraum des Ausgehens über die Chemotherapie hinweg die psychische Belastung bestehen. Der Erhalt des Kopfhaares ist daher vor allem für Frauen, die sich durch die Diagnose mit einem veränderten Körperbild, der Veränderung von

Weiblichkeit und Sexualität und Attraktivität auseinandersetzen müssen, von besonders großer Bedeutung für die Lebensqualität. Grad 2 Alopezie bedeutet einen Haarverlust von mindestens 50%, der deutlich erkennbar ist bzw. nur durch eine Perücke oder Haarteil retuschiert werden kann und dadurch psychosoziale Auswirkungen ergibt. Das Risiko ist unter Olaparib um das zehnfache reduziert im Vergleich zur Chemotherapie.

Das Hand-Fuß-Syndrom ist eine besonders belastende Nebenwirkung und häufige Begleiterscheinung von Zytostatika [65]. Es führt zu schmerzhaften Veränderungen der Epidermis an mechanisch beanspruchten Stellen, wie sie sich sonst bei Traumata, Erfrierungen oder Verbrennungen finden. Je nach Schweregrad treten Rötungen, Blasen, Abschuppung der Haut, schmerzhafte Schwellungen oder Taubheitsgefühle an Handflächen und Fußsohlen aus [66]. Kann das Hand-Fuß-Syndrom nicht adäquat behandelt werden, kann das Bewältigen alltäglicher Aufgaben (wie z. B Anziehen, Hausarbeit oder Kochen) stark beeinträchtigt (bereits bei Grad 2) oder teilweise sogar unmöglich werden (Grad 3). Das Leben belastende und einschränkende Hand-Fuß-Syndrom trat bei 12,1% der Chemotherapiepatienten auf, wohingegen kein Patient unter Olaparib hiervon betroffen war. Eine Vermeidung des Hand-Fuß-Syndroms ist somit maßgeblich für eine Tumortherapie mit Integration in den Alltag bei entsprechender Lebensqualität.

Auch die periphere sensorische Neuropathie ist eine häufige Nebenwirkung von Zytostatika, z. B. von Vinca-Alkaloiden, Eribulin, Platin-haltigen Chemotherapeutika oder Taxanen. Bei diesen neurotoxischen Nebenwirkungen am peripheren Nervensystem kommt es zu Missempfindungen, Taubheitsgefühlen, Muskelkrämpfen oder Schmerzen, die typischerweise an den Fingerspitzen und Zehen beginnen, sich im Verlauf aber ausbreiten [67]. Durch diese Störungen kann es schließlich zu Störungen der Feinmotorik kommen, aber auch zu psychischen Problemen, wie Depressionen oder Angstzuständen, wodurch alltägliche Tätigkeiten eingeschränkt und die Lebensqualität gesenkt werden können.

Einen geringen Vorteil zugunsten der zVT ergab sich bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Diese bekannten Nebenwirkungen der Olaparib-Therapie waren in der Regel leicht bis moderat in der Ausprägung, gut behandelbar und führten bei keinem Patienten zur vorzeitigen Beendigung der Studientherapie.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) traten bei 38,0% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 49,5% der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) traten unter Olaparib nicht nur seltener, sondern statistisch signifikant später auf, als unter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,45 [0,29;0,69]; p=0,0002), was einer Risikoreduktion für das Auftreten einer schweren Nebenwirkung von 55% entsprach.

Diese weitgehende Vermeidung von schweren Nebenwirkungen begründete sich vor allem in den positiven Effekten der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, insbesondere Hand-Fuß-Syndrom, (HR [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,53]; p=0,0131), der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (insbesondere PT Neutropenie: HR [95%-

KI]: 0,32 [0,13;0,79]; p=0,0135), der SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,22]; p=0,0004) und der SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 0,33 [0,16;0,66]; p=0,0020) insbesondere erniedrigte Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 0,21 [0,08;0,55]; p=0,0015) bzw. erniedrigte Leukozytenzahl (HR [95%-KI]: 0,22 [0,07;0,67]; p=0,0077) aus der SOC Untersuchungen.

Wie oben beschrieben ist das Hand-Fuß-Syndrom eine besonders belastende Nebenwirkung welche durch schwere, schmerzhafte Hautveränderungen die Bewältigung alltäglicher Aufgaben (wie z. B Anziehen, Hausarbeit oder Kochen) teilweise unmöglich macht (Grad 3).

Thromboembolische Ereignissen (CTCAE-Grad ≥3) erfordern medizinische Interventionen wie Lyse, Antikoagulation sowie invasive Maßnahmen und können auch lebensbedrohlich werden (Grad 4).

Eine Neutropenie ist eine pathologische Verminderung der neutrophilen Granulozyten, was in schweren Fällen mit der Erhöhung der Gefahr und der Schwere von bakteriellen und mykotischen Infektionen einhergeht [68]. Die Diagnose wird durch die Zahl der weißen Blutkörperchen mit Differenzialverteilung gestellt, daher ist dieser Vorteil auch anhand des erheblichen Unterschieds zum Vorteil von Olaparib in der erniedrigten Leukozytenzahl der SOC Untersuchungen widergegeben. Tritt bei den Patienten Fieber auf, kann von einer Infektion ausgegangen werden. Durch die Verminderung der Granulozyten und Leukozyten ist jedoch die Immunabwehr geschwächt, so dass den betroffenen Patienten zusätzlich zur Brustkrebstherapie starke Antibiotika verabreicht werden müssen. Schwere Infektionen schwächen zudem den Körper und die Leistungsfähigkeit der Patienten, was sich wiederum in einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität äußern kann. Die febrile Neutropenie führt folgend zu einer Hospitalisierung mit umfangreicher Diagnostik und Therapie, welche die Patienten massiv belasten und zu Angst und Depression führen kann. Neben der Reduktion der Compliance ist die febrile Neutropenie zudem mit einer erheblichen Mortalität assoziiert. Eine febrile Neutropenie trat unter der Therapie mit Olaparib nicht auf, im Chemotherapie-Arm jedoch bei insgesamt drei Patienten. CTCAE-Grad 3 febrile Neutropenie mit absoluter Neutrophilenzahl <1000/mm^3 und einer einzelnen Temperatur von >38.3°C oder einer andauernden Temperatur von ≥38°C über mehr als eine Stunde trat bei einem Patienten auf, bei zwei Patienten zeigte sich eine lebensbedrohliche febrile Neutropenie von Grad 4.

Einen geringen Unterschied zum Nachteil von Olaparib ergab sich bei der Anämie innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Die Anämie ist im Rahmen der Krebstherapie ein bekanntes häufig auftretendes UE [67], welches nicht zwingend direkt durch die Patienten spürbar sein muss. Als Ursache der Anämie kommen sowohl die Tumorerkrankung selbst als auch die Therapie in Frage. Die Anämie ist ein für das Sicherheitsprofil von Olaparib bekanntes UE, was daher frühzeitig erkannt und therapiert werden kann. Der größte Anteil der auftretenden Anämie-Fälle im Olaparib-Arm bzw. Chemotherapie-Arm waren leicht bis mittelschwer in der Ausprägung, gut durch den behandelnden Arzt kontrollierbar und in beiden Behandlungsarmen nicht statistisch unterschiedlich. Anämien mit CTCAE-Grad ≥3 traten unter Olaparib häufiger (15,6%) und statistisch signifikant früher auf, als unter der Chemotherapie (4,4%) (HR [95%-KI]: 2,22

[1,05;4,69]; p=0,0369). Die angemessene Therapie-Strategie liegt u. a. in einer Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung [3]. Die höhere Rate an schweren Anämien im Olaparib-Arm resultierte nicht in gesteigerten Abbruchraten aufgrund von Anämie (2,0% versus 2,2%) im Vergleich zum Chemotherapie-Arm. Schwere Formen der Anämie können mitunter die Lebensqualität der Patienten stark einschränken und u. a. zur Entstehung des Fatigue-Syndroms beitragen. In der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 der patientenberichteten Morbidität konnte jedoch hierfür sogar ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie beobachtet werden. Zudem können schwere Anämien rasch durch die Gabe von Erythrozytenkonserven behandelt werden.

In der Gesamtschau überwiegen positive Effekte zugunsten der Olaparib-Therapie durch die bedeutsame Vermeidung schwerer Nebenwirkungen, was eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für die Patienten darstellt. Der Vorteil von Olaparib kann durch die Vielzahl der positiven Effekte seitens Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie verdeutlicht werden und wird auch nicht durch das einzige UE vom CTCAE-Grad ≥3 Anämie abgeschwächt, welches häufiger im Olaparib-Arm auftrat, sich aber durch erfahrene Onkologen gut behandelt lässt. Dagegen haben die Patienten vielfältige und deutliche Vorteile in schwerer therapierbaren UE bei einer Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Chemotherapie. Dies bedeutet für die Patienten eine längere antitumorale Therapie, die mit Vorteilen in der Morbidität und der Lebensqualität einhergeht und die Zeit bis zur nächsten Chemotherapiebehandlung mit allen damit verbundenen Nebenwirkungen hinauszögert.

SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE

SUE traten bei 16,6% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 16,5% der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. Für die Zeit bis zum Auftreten der SUE zeigten sich in der OlympiAD Studie numerische, nicht statistisch signifikante Vorteile für Olaparib gegenüber der Vergleichstherapie. Das HR lag bei 0,55 (95%-KI: [0,28;1,11]; p=0,0978). Dieser Vorteil zeigte sich vor allem in einem statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Olaparib in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Gefäßerkrankungen.

Die insgesamt schlechtere Verträglichkeit der Chemotherapie spiegelte sich in einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 71% zugunsten von Olaparib bzgl. der Therapieabbrüche aufgrund von UE wider (HR [95%-KI]: 0,29 [0,09;0,95]; p=0,0415). Das Auftreten von SUE hat direkte Auswirkungen auf die Patienten, da diese meist nicht durch eine Dosisreduktion beherrschbar sind, sondern eine Unterbrechung oder gar das Abbrechen der Therapie bedürfen. Dagegen sind zumeist weitere medizinische Interventionen notwendig, um die SUE zu behandeln. Die Patienten erhalten zu diesem Zeitpunkt auch keine aktive antitumorale Therapie mehr. Dieser Therapieabbruch kann somit zu einem erneuten Progress der Brustkrebserkrankung führen, wodurch eine erneute Chemotherapie erforderlich ist, die erneute schwere Nebenwirkungen mit sich bringt.

Fazit Sicherheit

Bei der Betrachtung des Endpunktes **Sicherheit** zeigt sich für die Patienten unter der Therapie mit Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen**

Zusatznutzen auf Grund von einer weitgehenden Vermeidung schwerer Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad ≥3) und Nebenwirkungen welche zum Abbruch der Therapie führten. Des Weiteren konnte eine relevante Vermeidung besonders patientenrelevanter oder stigmatisierender Nebenwirkungen wie dem Hand-Fuß-Syndrom und Alopezie erreicht werden. Es handelt sich hier um eine für die Patienten spürbare weitgehende Vermeidung von UE und der damit einhergehenden Verbesserung der Lebensqualität.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung wurden anhand der OlympiAD Studie der Evidenzstufe 1b ermittelt. Die Studie entspricht hohen internationalen Qualitätsstandards der klinischen Forschung sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Es zeigte sich, dass eine Behandlung von Patienten der Zielpopulation mit Olaparib hinsichtlich der Therapieziele in der vorliegenden palliativen Indikation statistisch signifikante, klinisch- und patientenrelevante Vorteile gegenüber der Chemotherapie bietet. Olaparib erzielte im Vergleich zur Chemotherapie eine nachhaltige und gegenüber der zVT **bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens** durch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (operationalisiert als PFS, symptomatischer Progress und PFS2) sowie der Zeit bis zur Folgetherapie (operationalisiert als TFST und TSST). Weiterhin zeigte sich eine Erhöhung des Tumoransprechens, eine Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer weitgehenden Vermeidung von schweren Nebenwirkungen bei gleichbleibendem Gesamtüberleben.

Es ergibt sich somit in der **Gesamtabwägung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Chemotherapie.

Bei einem großen bis deutlichen Vorteil in der Sicherheit und Morbidität sowie einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist insgesamt von einem beträchtlichen Zusatznutzen auszugehen. Die Patienten erhalten mit Olaparib eine wirksame Therapieoption, mit der manche von ihnen über mehrere Jahre behandelt werden können.

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 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Olaparib wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten *Setting* behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[14], Molenberghs 2010[15]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[16]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[17]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

---

[14] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[15] *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.*
[16] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[17] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie OlympiAD (D0819C00003)

A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physician's Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients with Germline BRCA Mutations

Quellen:

- Studienbericht [2]
- Registereinträge [43-47]
- Publikationen [41, 42]
- Zusatzdokumente [1, 48]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. AstraZeneca. D0819C00003 - Zusatzanalysen zur OlympiAD Studie. 2018.
2. AstraZeneca. A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physician's Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients with Germline BRCA1/2 Mutations – Clinical Study Report D0819C00003. 2018.
3. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: April 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-251: Olaparib zur Behandlung des mit Chemotherapie vorbehandelten, BRCA-mutierten, HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinoms. 2018.
5. 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. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 16. August 2018. In Kraft getreten am 6. März 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
7. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. 2008.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie - Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010.
9. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26(12):1987-92.
10. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.1/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.1.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
12. Conde-Estevez D, Tusquets I, Servitja S, Martinez-Garcia M, Salas E, Albanell J. An overview of randomized clinical trials in metastatic breast cancer: variables affecting regulatory drug approval. Anticancer Drugs. 2014;25(9):992-7.

13. 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.
14. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.5, Oncology Working Party. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129. [Zugriff am: 02.05.2019]
16. Bundesverfassungsgericht (BVerfG). Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6. Dezember 2005 - 1 BvR 347/98. 2005. Verfügbar unter: http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html. [Zugriff am: 02.05.2019]
17. LSG Baden-Württemberg. LSG Baden-Württemberg: Möglichkeit der Inanspruchnahme einer Substanz ohne oder außerhalb ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung (off-label-use) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung - Bestehen eines Anspruchs auf Versorgung mit dem Medikament Herceptin - Behandlung von Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom. 2005. L 5 KR 4180/05 ER-B. Verfügbar unter: https://www.jusmeum.de/urteil/lsg_baden_wuerttemberg/a864b835a153cd5dc6b8ecbb1864e1865127f41d012a563cad59ca26d9659b72. [Zugriff am: 02.05.2019]
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs – Anlage 1 zum Beschluss vom 17. März 2011 Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 3 zur Risikostruktur-Ausgleichsverordnung. 2011. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1309/2011-03-17-DMP-Brustkrebs-Empfehlungen%20zur%20Aktualisierung.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
19. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev. 2014;4(1):2.
20. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, et al. Is progression-free survival a more relevant endpoint than overall survival in first-line HR+/HER2-metastatic breast cancer? Cancer Manag Res. 2018;10:1015-25.
21. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.
22. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in Deutschland 2014 – Erhebung von Zentrumsdaten (Behandlungsvolume) und Dokumentation der Behandlungsverläufe. 2014. Verfügbar unter: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/pdf/2014/Erhebung_von_Zentrumsdaten_f%C3%BCr_das_Jahr_2014_Teil2.pdf. [Zugriff am: 09.05.2019]

23. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol. 2018;29(8):1634-57.
24. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau. 2018. ICD-10: C50.0 - 50.9. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
25. Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. BMC Cancer. 2015;15:554.
26. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wockel A, Kuhn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. Breast Care (Basel). 2015;10(2):95-100.
27. Albert U-S, Kempa SM, Kreienberg R, Mühr C, Overbeck-Schulte B, Ranz-Hirt C, et al. Brustkrebs II. Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung. 2011. Verfügbar unter: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/brustkrebs/ [Zugriff am: 02.05.2019]
28. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). EORTC Quality of Life Study Group. 2001.
29. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
30. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
31. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials − 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. EJC Supplements. 2012;10(1):141-9.
32. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
33. Jocham H, Dassen T, Widdershoven G, Halfens R. Reliability and validity of the EORTC QLQ-C30 in palliative care cancer patients. 2009. S. 348-57.
34. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.
35. European Medicines Agency (EMA). Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2014. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500168852.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie – Rapid Report. 2011.
37. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95. 1996. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]

38. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1). Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95. 2002. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
40. Kvitkina T, ten Haaf A, Reken S, McGauran N, Wieseler B. Patientenrelevante Endpunkte und Surrogate in der fruhen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: erste Erfahrungen. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2014;108(8-9):528-38.
41. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. New Engl J Med. 2017;377(6):523-33.
42. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2019;30(4):558-66.
43. ClinicalTrials.gov. NCT02000622 - Titel: Assessment of the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations. 2019. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000622. [Zugriff am: 02.05.2019]
44. ICTRP. PER-033-14 - Titel: A PHASE III, OPEN LABEL, RANDOMISED, CONTROLLED, MULTI-CENTRE STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF OLAPARIB MONOTHERAPY VERSUS PHYSICIAN'S CHOICE CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS WITH GERMLINE BRCA1/2 MUTATIONS. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-033-14. [Zugriff am: 02.05.2019]
45. ICTRP. JPRN-JapicCTI-142527 - Titel: OlympiAD. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142527. [Zugriff am: 02.05.2019]
46. ICTRP. NCT02000622 - Titel: Assessment of the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000622. [Zugriff am: 02.05.2019]
47. EU-CTR. 2013-005137-20 - Titel: A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physician's Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients with germline BRCA1/2 Mutations. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005137-20. [Zugriff am: 02.05.2019]
48. AstraZeneca. D0819C00003 - Extended Overall Survival Supplementary Outputs and SAP. 2019.
49. Eisai GmbH. Fachinformation. Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2019.
50. KRKA d.d. Fachinformation. Ecansya® 150 mg/300 mg/500 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2016.

51. Martin M, Ruiz A, Munoz M, Balil A, Garcia-Mata J, Calvo L, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol. 2007;8(3):219-25.
52. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Guidelines Breast Version 2017.1D. 2017. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2017.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
53. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in Deutschland 2016 – Erhebung von Zentrumsdaten (Behandlungsvolume) und Dokumentation der Behandlungsverläufe. 2016. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2016/Die_Therapie_des_metastasierten_Mammakarzinoms_in%20Deutschland_2016.pdf. [Zugriff am: 09.05.2019]
54. MMF GmbH für Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Auswertung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2016. 2016.
55. MMF GmbH für Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Auswertung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2016 – Zusatz Altersstruktur. 2016.
56. Fasching P, Hu C, Hart S, Polley E, Lee K, Gnanolivu R, et al. PRAEGNANT registry: Cancer Predisposition Genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. 2017. Verfügbar unter: http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_Cancer_Predisposition_Genes_in_metastatic_breast_cancer.pdf. [Zugriff am: 24.05.2019]
57. Fasching PA, Brucker SY, Fehm TN, Overkamp F, Janni W, Wallwiener M, et al. Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(1):41-50.
58. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, Kau S-W, Santa-Maria CA, Arun B, et al. Residual Risk of Breast Cancer Recurrence 5 Years After Adjuvant Therapy. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(16):1179-83.
59. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(6):85-91.
60. Gong Y, Liu Y-R, Ji P, Hu X, Shao Z-M. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. Sci Rep. 2017;7:45411.
61. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) – Survival. 2018. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf. [Zugriff am: 09.05.2019]
62. Peart O. Metastatic Breast Cancer. Radiol Technol. 2017;88(5):519M-39M.
63. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Verstopfung bei Krebs: Ursachen, Vorbeugung und Behandlung von Obstipation. 2018. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/verstopfung-bei-krebs.php. [Zugriff am: 02.05.2019]
64. Würstlein R, Farr A, Burgmann DM, van Meegen F, Heiduschka A, Hermelink K, et al. Die junge Mammakarzinom-Patientin. Relevantes für die Praxis (Teil 2). Frauenarzt. 2014;55(7):666-72.

65. Jung S, Sehouli R, Chekerov R, Patzelt A, Knorr F, Lademann J. Aktuelle Entwicklungen in der Prävention und Therapie des Hand- und Fußsyndroms. Aktuelle Derm. 2015(41):77-80.
66. Degen A, Alter M, Schenck F, Satzger I, Volker B, Kapp A, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8(9):652-61.
67. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1, 2017 AWMF Registernummer: 032-054OL. 2017. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLl_S3_Supportiv_2017-05.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
68. MSD Manual. Neutropenie (Agranulozytose, Granulozytopenie). 2019. Verfügbar unter: https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/h%C3%A4matologie-und-onkologie/leukopenien/neutropenie. [Zugriff am: 02.05.2019]

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[18]] – 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

[18] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-70, Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72 dargestellt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die aus dieser systematischen Literaturrecherche erhaltenen Studien bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von AstraZeneca durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olaparib im Abschnitt 4.4.2. Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-70 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 01.05.2019

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.05.2019
Zeitsegment	1947 bis 01.05.2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [5]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp breast cancer/	439.135
2	exp breast tumor/	511.450
3	exp breast carcinoma/	94.902
4	exp breast adenocarcinoma/	6.578
5	((mamma* or breast*) and (car#ino* or tumo?r* or cancer* or adenocar#ino* or malignan* or neoplas*)).mp.	690.455
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	693.270
7	olaparib*.mp.	3.788
8	exp olaparib/	3.675
9	lynparza*.mp.	203
10	AZD 2281*.mp.	541
11	AZD2281*.mp.	202
12	763113-22-0.rn.	3.166
13	ku59436*.mp.	1
14	ku 59436*.mp.	29
15	ku0059436*.mp.	2
16	ku 0059436*.mp.	137
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	3.863
18	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.673.100
19	6 and 17 and 18	233

Tabelle 4-71 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis 03.05.2019

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	10.05.2019
Zeitsegment	1946 bis 03.05.2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [5]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Breast Neoplasms/	275.859
2	((mamma* or breast*) and (car#ino* or tumo?r* or cancer* or adenocar#ino* or malignan* or neoplas*)).mp.	457.611
3	1 or 2	457.615
4	olaparib*.mp.	1.021
5	lynparza*.mp.	41
6	AZD 2281*.mp.	19
7	AZD2281*.mp.	71
8	763113-22-0.rn.	0
9	ku59436*.mp.	0
10	ku 59436*.mp.	2
11	ku0059436*.mp.	2
12	ku 0059436*.mp.	9
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	1.039
14	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	875.632
15	3 and 13 and 14	20

Tabelle 4-72 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials März 2019

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.05.2019
Zeitsegment	Bis März 2019
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Breast Neoplasms/	11.326
2	((mamma* or breast*) and (car#ino* or tumo?r* or cancer* or adenocar#ino* or malignan* or neoplas*)).mp.	36.285
3	1 or 2	36.285
4	olaparib*.mp.	319
5	lynparza*.mp.	39
6	AZD 2281*.mp.	3
7	AZD2281*.mp.	54
8	ku59436*.mp.	0
9	ku 59436*.mp.	0
10	ku0059436*.mp.	1
11	ku 0059436*.mp.	13
12	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	322
13	3 and 12	96

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	02.05.2019
Suchstrategie	(breast cancer OR breast neoplasm) [Condition] AND (olaparib OR lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD 2281 OR ku-0059436 OR ku 0059436 OR ku0059436 OR ku-59436 OR ku59436 OR ku 59436) [Intervention]
Treffer	51

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.05.2019
Suchstrategie	(breast OR mamma) [Condition] AND (olaparib OR lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD 2281 OR ku-0059436 OR ku 0059436 OR ku0059436 OR ku-59436 OR ku59436 OR ku 59436) [Intervention] All Phases
Treffer	70

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.05.2019
Suchstrategie	(olaparib OR lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR "AZD 2281" OR "ku 0059436" OR ku0059436 OR ku-0059436 OR ku-59436 OR ku59436 OR "ku 59436") AND (breast OR mamma)
Treffer	21

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	08.05.2019
Suchstrategie	?olaparib? (Active substance) OR ?lynparza? (Active substance) OR ?AZD2281? (Active substance) OR ?AZD-2281? (Active substance) OR ?AZD 2281? (Active substance)
Treffer	15
Die Begriffe ?ku 59436? (Active substance), ?ku-59436? (Active substance) und ?ku59436? (Active substance) wurden nicht in die Suchstrategie aufgenommen, da diese bei entsprechenden Einzelsuchen keine Treffer ergaben.	

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(1)	Marous, M.; Bieche, I.; Paoletti, X.; Alt, M.; Razak, A. R. A.; Stathis, A.; Kamal, M.Le Tourneau, C.. 2015. Designs of preoperative biomarkers trials in oncology: A systematic review of the literature. Annals of Oncology, 26(12): 2419-2428	A1 Falsche Population
(2)	Zhou, J. X.; Feng, L. J.Zhang, X.. 2017. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Design, Development and Therapy, 11: 3009-3017	A1 Falsche Population

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 4-73 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	**Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1**	**Ausgeschlossene Registereinträge Tabelle 4-74**	**Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-5**
ClinicalTrials.gov	51	50 (Laufende Nr. 1-50)	1
WHO-ICTRP	70	67 (Laufende Nr. 51-117)	3
EU-CTR	21	20 (Laufende Nr. 118-137)	1
PharmNet.Bund	15	15 (Laufende Nr. 138-152)	0
Summe	∑ = 157	∑ = 152	∑ = 5

Tabelle 4-74 (Anhang): Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Olaparib

Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund**
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00494234	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494234	A3 Falsche Vergleichstherapie
(2)	NCT00516724	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516724	A2 Falsche Intervention
(3)	NCT00679783	Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679783	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(4)	NCT00707707	Phase I/II Study of AZD2281 Given in Combination With Paclitaxel in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707707	A5 Keine RCT
(5)	NCT01042379	I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379	A2 Falsche Intervention
(6)	NCT01116648	Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116648	A3 Falsche Vergleichstherapie
(7)	NCT01237067	Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237067	A2 Falsche Intervention
(8)	NCT01445418	AZD2281 Plus Carboplatin to Treat Breast and Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445418	A2 Falsche Intervention
(9)	NCT01623349	Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623349	A2 Falsche Intervention
(10)	NCT02032823	Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032823	A3 Falsche Vergleichstherapie
(11)	NCT02208375	A Phase Ib Study of the Oral PARP Inhibitor Olaparib With the Oral mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial, Triple Negative Breast, and Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208375	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT02227082	Olaparib and Radiotherapy in Inoperable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227082	A2 Falsche Intervention
(13)	NCT02264678	Ascending Doses of AZD6738 in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264678	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(14)	NCT02282020	Olaparib Treatment in Relapsed Germline Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282020	A1 Falsche Population
(15)	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299999	A1 Falsche Population
(16)	NCT02418624	Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418624	A2 Falsche Intervention
(17)	NCT02484404	Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody MEDI4736 in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484404	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT02498613	A Phase 2 Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498613	A5 Keine RCT
(19)	NCT02561832	A Phase I, Open-Label, 2 Part Multicentre Study to Assess the Safety and Efficacy of Olaparib in Combination With Carboplatin in Patients With Advanced HER-2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561832	A5 Keine RCT
(20)	NCT02624973	PErsonalized TREatment of High-risk MAmmary Cancer - the PETREMAC Trial. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624973	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02677038	Olaparib for BRCAness Phenotype in Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677038	A1 Falsche Population
(22)	NCT02681562	Olaparib in Locally Advanced ER, PgR and HER2 Negative (Triple Negative) and in Locally Advanced Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681562	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(23)	NCT02684318	Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684318	A2 Falsche Intervention
(24)	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004	A5 Keine RCT
(25)	NCT02789332	Assessing the Efficacy of Paclitaxel and Olaparib in Comparison to Paclitaxel / Carboplatin Followed by Epirubicin/Cyclophosphamide as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With HER2-negative Early Breast Cancer and Homologous Recombination Deficiency. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789332	A2 Falsche Intervention
(26)	NCT02810743	Substantially Improving the Cure Rate of High-risk BRCA1-like Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810743	A3 Falsche Vergleichstherapie
(27)	NCT02849496	Olaparib With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-HER2-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849496	A3 Falsche Vergleichstherapie
(28)	NCT02898207	Olaparib and Onalespib in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898207	A5 Keine RCT
(29)	NCT03109080	Olaparib & Radiation Therapy for Patients Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109080	A2 Falsche Intervention
(30)	NCT03150576	Platinum and Polyadenosine 5'Diphosphoribose Polymerisation (PARP) Inhibitor for Neoadjuvant Treatment of Triple Negative Breast Cancer (TNBC) and/or Germline BRCA (gBRCA) Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150576	A2 Falsche Intervention
(31)	NCT03162627	Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162627	A2 Falsche Intervention
(32)	NCT03167619	Phase II Multicenter Study of Durvalumab and Olaparib in Platinum tReated Advanced Triple Negative Breast Cancer (DORA). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167619	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(33)	NCT03182634	The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic CHoices (plasmaMATCH) Trial. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182634	A5 Keine RCT
(34)	NCT03205761	Analysis of Olaparib Response in Patients With BRCA1 and/or 2 Promoter Methylation Diagnosed of Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205761	A5 Keine RCT
(35)	NCT03286842	To Study Clinical Effectiveness and Safety of Olaparib Monotherapy in Metastatic Breast Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286842	A5 Keine RCT
(36)	NCT03330847	To Assess Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair With Olaparib Versus Olaparib Monotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330847	A3 Falsche Vergleichstherapie
(37)	NCT03344965	Olaparib In Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344965	A3 Falsche Vergleichstherapie
(38)	NCT03367689	A Two-stage Simon Design Phase II Study for Non-BRCA MBC Patients With HRD Treated With Olaparib Single Agent. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367689	A3 Falsche Vergleichstherapie
(39)	NCT03544125	Olaparib and Durvalumab in Treating Participants With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544125	A5 Keine RCT
(40)	NCT03590938	Lynparza Breast Cancer Clinical Experience Investigation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590938	A5 Keine RCT
(41)	NCT03594396	Window of Opportunity Trial of Neoadjuvant Olaparib and Durvalumab for Triple Negative or Low ER+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594396	A2 Falsche Intervention
(42)	NCT03598257	Radiation Therapy With or Without Olaparib in Treating Patients With Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598257	A3 Falsche Vergleichstherapie
(43)	NCT03641755	Olaparib + Sapacitabine in BRCA Mutant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641755	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(44)	NCT03685331	Olaparib, Palbociclib and Fulvestrant in Patients With BRCA Mutation-associated, Hormone Receptor-positive, HER2-negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685331	A5 Keine RCT
(45)	NCT03740893	PHOENIX DDR/Anti-PD-L1 Trial: A Pre-surgical Window of Opportunity and Post-surgical Adjuvant Biomarker Study of DNA Damage Response Inhibition and/or Anti-PD-L1 Immunotherapy in Patients With Neoadjuvant Chemotherapy Resistant Residual Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740893	A1 Falsche Population
(46)	NCT03742245	Olaparib in Combination With Vorinostat in Patients With Relapsed/Refractory and/or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742245	A5 Keine RCT
(47)	NCT03801369	Olaparib and Durvalumab to Treat Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801369	A5 Keine RCT
(48)	NCT03878524	A Personalized Medicine Study for Patients With Advanced Cancer of the Breast, Prostate, Pancreas or Those With Refractory Acute Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	A5 Keine RCT
(49)	NCT03925233	Breast Cancer Treatment Based on Organ-like Culture. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03925233	A5 Keine RCT
(50)	NCT03931551	Olaparib+Trastuzumab in HER2[+],Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated or Homologous Recombination Deficient (HRD) Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931551	A5 Keine RCT
WHO-ICTRP			
(51)	ACTRN12613000924752	ANZ 1103 Study of Olaparib Clinical Effect in Patients with Breast Cancer or Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000924752	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(52)	ACTRN12617000855325	A clinical research study testing olaparib, in Homologous recombination (HR) deficient metastatic breast and relapsed ovarian cancer in patients who do not have hereditary mutations in BReast CAncer susceptibility gene 1 and gene 2 (BRCA1 and BRCA2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000855325	A1 Falsche Population
(53)	DRKS00006235	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Multi-centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With gBRCA1/2 Mutations and High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer Who Have Completed Definitive Local Treatment and Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006235	A3 Falsche Vergleichstherapie
(54)	EUCTR2006-006458-91-SE	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated breast cancer. - ICEBERG. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006458-91-SE	A5 Keine RCT
(55)	EUCTR2008-000062-24-ES	Ensayo fase I/II, abierto, multicéntrico, de AZD2281 oral en combinación con Cisplatino, para valorar la seguridad y tolerabilidad en pacientes con tumores sólidos avanzados, y para valorar la eficacia como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo A Phase I/II, Open Label, Multi-centre Study of AZD2281 Administered Orally in Combination with Cisplatin, to Assess the Safety and Tolerability in Patients with Advanced Solid Tumours, and to Assess Efficacy in the Neoadjuvant Setting for Patients with Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000062-24-ES	A2 Falsche Intervention
(56)	EUCTR2008-002608-25-AT	A Phase I/II randomised, double-blind, multi-centre study to assess the efficacy of AZD2281 when given in combination with paclitaxel in the 1st or 2nd line treatment of patients with metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002608-25-AT	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(57)	EUCTR2013-003839-30-GB	Olaparib as adjuvant treatment in patients with germline BRCA mutated high risk HER2 negative primary breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003839-30-GB	A3 Falsche Vergleichstherapie
(58)	EUCTR2013-005590-41-NL	A phase I/II study of carboplatin-olaparib versus capecitabine in BRCA mutated metastatic breast cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005590-41-NL	A2 Falsche Intervention
(59)	EUCTR2015-002811-13-GB	Platinum and PARP inhibitor for Neoadjuvant treatment of Triple NEgative and/or BRCA positive breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002811-13-GB	A2 Falsche Intervention
(60)	EUCTR2015-003509-41-DE	A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel / carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative early breast cancer and Homologous Recombination Deficiency (HRD) (GeparOla). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003509-41-DE	A2 Falsche Intervention
(61)	EUCTR2015-004005-16-GB	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination with Olaparib in Patients with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004005-16-GB	A5 Keine RCT
(62)	EUCTR2015-004005-16-NL	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination with Olaparib in Patients with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004005-16-NL	A5 Keine RCT
(63)	EUCTR2016-001407-23-ES	A Phase II Clinical Trial to analyse the efficacy and safety of the treatment with Olaparib in patients diagnosed of metastatic or locally advanced breast cancer who show methylation in the promoter of the genes BRCA1 and/or 2 (COMETA-Breast study). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001407-23-ES	A5 Keine RCT
(64)	EUCTR2016-002493-13-NL	Substantially improving the cure rate of high-risk BRCA1-like breast cancer patients with personalized therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002493-13-NL	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(65)	EUCTR2016-004384-39-AT	A clinical trial that examines whether the treatment with the medication olaparib in combination with the chemotherapy carboplatin is more effective than treatment with a standard chemotherapy (anthracycline/ taxane-based) against a specific type of breast cancer (triple-negative) with a biologic characteristic (homologous recombination deficiency). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004384-39-AT	A2 Falsche Intervention
(66)	EUCTR2017-001054-34-FR	Treatment with olaparib in patients with breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001054-34-FR	A5 Keine RCT
(67)	EUCTR2017-001054-34-HU	Treatment with olaparib in patients with breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001054-34-HU	A5 Keine RCT
(68)	EUCTR2017-002361-22-CZ	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients (VIOLETTE Study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002361-22-CZ	A3 Falsche Vergleichstherapie
(69)	EUCTR2017-002361-22-DE	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients (VIOLETTE Study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002361-22-DE	A3 Falsche Vergleichstherapie
(70)	EUCTR2017-002361-22-ES	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients (VIOLETTE Study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002361-22-ES	A3 Falsche Vergleichstherapie
(71)	ISRCTN58892741	PARTNER: Platinum and PARP inhibitor for neoadjuvant treatment of triple-negative and/or BRCA-positive breast cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58892741	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(72)	JPRN-JapicCTI-142604	OlympiA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142604	A3 Falsche Vergleichstherapie
(73)	JPRN-UMIN000009498	A Phase I/II, open-label, non-randomized, multi-center, dose escalation study of olaparib in combination with eribulin mesylate to assess the safety, tolerability, and efficacy in patients with recurrent or metastatic triple-negative-type breast cancer, who have received anthracycline and taxane agents. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009498	A5 Keine RCT
(74)	NCT00494234	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494234	A3 Falsche Vergleichstherapie
(75)	NCT00516724	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516724	A3 Falsche Vergleichstherapie
(76)	NCT00679783	Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679783	A3 Falsche Vergleichstherapie
(77)	NCT00707707	Phase I/II Study of AZD2281 Given in Combination With Paclitaxel in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00707707	A5 Keine RCT
(78)	NCT01042379	I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379	A2 Falsche Intervention
(79)	NCT01078662	Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078662	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(80)	NCT01116648	Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116648	A3 Falsche Vergleichstherapie
(81)	NCT01237067	Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237067	A2 Falsche Intervention
(82)	NCT01623349	Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623349	A2 Falsche Intervention
(83)	NCT02032823	Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02032823	A3 Falsche Vergleichstherapie
(84)	NCT02208375	A Phase Ib Study of the Oral PARP Inhibitor Olaparib With the Oral mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial, Triple Negative Breast, and Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208375	A2 Falsche Intervention
(85)	NCT02227082	Olaparib and Radiotherapy in Inoperable Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227082	A5 Keine RCT
(86)	NCT02264678	Ascending Doses of AZD6738 in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264678	A5 Keine RCT
(87)	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299999	A2 Falsche Intervention
(88)	NCT02418624	Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418624	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(89)	NCT02484404	Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody MEDI4736 in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02484404	A2 Falsche Intervention
(90)	NCT02498613	A Phase 2 Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02498613	A5 Keine RCT
(91)	NCT02561832	A Phase I, Open-Label, 2 Part Multicentre Study to Assess the Safety and Efficacy of Olaparib in Combination With Carboplatin in Patients With Advanced HER-2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561832	A5 Keine RCT
(92)	NCT02624973	PErsonalized TREatment of High-risk MAmmary Cancer - the PETREMAC Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624973	A2 Falsche Intervention
(93)	NCT02681562	Olaparib in Locally Advanced ER, PgR and HER2 Negative (Triple Negative) and in Locally Advanced Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681562	A3 Falsche Vergleichstherapie
(94)	NCT02684318	Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684318	A2 Falsche Intervention
(95)	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734004	A5 Keine RCT
(96)	NCT02810743	Substantially Improving the Cure Rate of High-risk BRCA1-like Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810743	A3 Falsche Vergleichstherapie
(97)	NCT02849496	Olaparib With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-HER2-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849496	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(98)	NCT02898207	Olaparib and Onalespib in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898207	A5 Keine RCT
(99)	NCT03109080	Olaparib & Radiation Therapy for Patients Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03109080	A2 Falsche Intervention
(100)	NCT03150576	Platinum and Polyadenosine 5'Diphosphoribose Polymerisation (PARP) Inhibitor for Neoadjuvant Treatment of Triple Negative Breast Cancer (TNBC) and/or Germline BRCA (gBRCA) Positive Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150576	A2 Falsche Intervention
(101)	NCT03162627	Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03162627	A2 Falsche Intervention
(102)	NCT03167619	Phase II Multicenter Study of Durvalumab and Olaparib in Platinum tReated Advanced Triple Negative Breast Cancer (DORA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167619	A3 Falsche Vergleichstherapie
(103)	NCT03182634	The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic CHoices (plasmaMATCH) Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03182634	A5 Keine RCT
(104)	NCT03205761	Analysis of Olaparib Response in Patients With BRCA1 and/or 2 Promoter Methylation Diagnosed of Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205761	A5 Keine RCT
(105)	NCT03286842	To Study Clinical Effectiveness and Safety of Olaparib Monotherapy in Metastatic Breast Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03286842	A5 Keine RCT
(106)	NCT03330847	To Assess Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair With Olaparib Versus Olaparib Monotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03330847	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(107)	NCT03344965	Olaparib In Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344965	A5 Keine RCT
(108)	NCT03367689	A Two-stage Simon Design Phase II Study for Non-BRCA MBC Patients With HRD Treated With Olaparib Single Agent. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367689	A3 Falsche Vergleichstherapie
(109)	NCT03544125	Olaparib and Durvalumab in Treating Participants With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03544125	A5 Keine RCT
(110)	NCT03594396	Window of Opportunity Trial of Neoadjuvant Olaparib and Durvalumab for Triple Negative or Low ER+ Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03594396	A5 Keine RCT
(111)	NCT03598257	Radiation Therapy With or Without Olaparib in Treating Patients With Inflammatory Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598257	A2 Falsche Intervention
(112)	NCT03641755	Olaparib + Sapacitabine in BRCA Mutant Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03641755	A5 Keine RCT
(113)	NCT03685331	Olaparib, Palbociclib and Fulvestrant in Patients With BRCA Mutation-associated, Hormone Receptor-positive, HER2-negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685331	A5 Keine RCT
(114)	NCT03740893	PHOENIX DDR/Anti-PD-L1 Trial: A Pre-surgical Window of Opportunity and Post-surgical Adjuvant Biomarker Study of DNA Damage Response Inhibition and/or Anti-PD-L1 Immunotherapy in Patients With Neoadjuvant Chemotherapy Resistant Residual Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740893	A1 Falsche Population
(115)	NCT03742245	Olaparib in Combination With Vorinostat in Patients With Relapsed/Refractory and/or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03742245	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(116)	NCT03801369	Olaparib and Durvalumab to Treat Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801369	A5 Keine RCT
(117)	NCT03878524	A Personalized Medicine Study for Patients With Advanced Cancer of the Breast, Prostate, Pancreas or Those With Refractory Acute Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	A5 Keine RCT
EU-CTR			
(118)	2006-006458-91	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006458-91	A2 Falsche Intervention
(119)	2008-000062-24	Ensayo fase I/II, abierto, multicéntrico, de AZD2281 oral en combinación con Cisplatino, para valorar la seguridad y tolerabilidad en pacientes con tumores sólidos avanzados, y para valorar la efic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000062-24	A2 Falsche Intervention
(120)	2008-002608-25	A Phase I/II randomised, double-blind, multi-centre study to assess the efficacy of AZD2281 when given in combination with paclitaxel in the 1st or 2nd line treatment of patients with metastatic Tr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002608-25	A2 Falsche Intervention
(121)	2010-022278-15	A Phase II, Open Label, Non Randomised, Non Comparative, Multicentre Study to Assess the Efficacy And Safety of Olaparib Given Orally Twice Daily in Patients With Advanced Cancers Who Have A Confir.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022278-15	A3 Falsche Vergleichstherapie
(122)	2013-001652-36	Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(123)	2013-003839-30	A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003839-30	A3 Falsche Vergleichstherapie
(124)	2013-005590-41	A phase I followed by a randomized phase II trial of two cycles carboplatin-olaparib followed by olaparib monotherapy versus capecitabine in BRCA-1 or -2 mutated Her2 negative advanced breast cance.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005590-41	A2 Falsche Intervention
(125)	2015-001141-80	Phase Ib/II study to evaluate the efficacy and tolerability of PM01183 in combination with olaparib in patients with advanced solid tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001141-80	A1 Falsche Population
(126)	2015-002811-13	Randomised, phase II/III, 3 stage trial to evaluate the safety and efficacy of the addition of olaparib to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with TNBC and/or gBRCA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002811-13	A2 Falsche Intervention
(127)	2015-003509-41	A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel / carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patien.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003509-41	A2 Falsche Intervention
(128)	2015-004005-16	A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16	A2 Falsche Intervention
(129)	2016-001407-23	A Phase II Clinical Trial to analyse Olaparib Response in patients with BRCA1 and/or 2 Promoter Methylation Diagnosed of Advanced Breast Cancer (COMETA-Breast study).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001407-23	A5 Keine RCT
(130)	2016-002493-13	Substantially improving the cure rate of high-risk BRCA1-like breast cancer patients with personalized therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002493-13	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(131)	2016-002892-80	A two-stage Simon Design phase II study for NOn-BRCA metastatic BReast cancer (MBC) patients with homologous recombination deficiency treated with OLAparib single agent (NOBROLA study). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002892-80	A5 Keine RCT
(132)	2016-004384-39	A prospective, open, randomized, phase II study of carboplatin/olaparib in the pre-operative treatment of patients with triple-negative primary breast cancer which exhibit the features of positive .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004384-39	A2 Falsche Intervention
(133)	2017-001054-34	LUCY - Lynparza Breast Cancer Real World Utility, Clinical Effectiveness and Safety Study A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Monotherapy in the Treatment of HER2-ve.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001054-34	A5 Keine RCT
(134)	2017-002361-22	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatm.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002361-22	A3 Falsche Vergleichstherapie
(135)	2018-001213-32	Effectiveness of olaparib plus trastuzumab in HER2-positive BRCA-mutated or Homologous Recombination Deficiency (HRD) advanced breast cancer patients – The OPHELIA Study –. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001213-32	A1 Falsche Population
(136)	2018-002966-37	Efficacy of Olaparib in advanced cancers occurring in patients with germline mutations or somatic tumor mutations in homologous recombination genes.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002966-37	A1 Falsche Population
(137)	2018-003007-19	A Phase 2 Study of Olaparib Monotherapy in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) or Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Advanced Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.05.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003007-19	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
(138)	2006-006458-91	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated breast cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Keine RCT
(139)	2006-006459-10	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated ovarian cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Keine RCT
(140)	2007-007622-22	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Liposomal Doxorubicin Given Monthly in Patients With Advanced BRCA1- or BRCA2-Associated Ovarian Cancer Who Have Failed Previous Platinum-Based Chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(141)	2008-003439-18	Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(142)	2009-015970-36	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Olaparib in Combination with Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(143)	2010-022278-15	A Phase II, Open Label, Non Randomised, Non Comparative, Multicentre Study to Assess the Efficacy And Safety of Olaparib Given Orally Twice Daily in Patients With Advanced Cancers Who Have A Confirmed Genetic BRCA1 And/Or BRCA2 Mutation. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
(144)	2013-003839-30	A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germline BRCA1/2 mutations and high risk HER2 negative primary breast cancer who have completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie
(145)	2014-001589-85	A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum Based Chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(146)	2015-003509-41	A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel / carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative early breast cancer and Homologous Recombination Deficiency (HRD patients with deleterious BRCA1/2 tumor or germline mutation and/or HRD score high) (GeparOLA) - Eine randomisierte Phase II-Studie zum Vergleich von Paclitaxel/Olaparib versus Paclitaxel / Carboplatin gefolgt von Epirubicin / Cyclophosphamid als neoadjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-negativem primären Brustkrebs mit homologen rekombinanten Mangel (HRD) [HRD Patienten mit abträglichen Tumor oder Keimbahn BRCA 1/2 Mutationen und / oder HRD-Score hoch] (GeparOLA). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(147)	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(148)	2017-001755-31	Randomized Phase-II Study of Trabectedin/Olaparib Compared to Physician's Choice in Subjects with Previously Treated Advanced or Recurrent Solid Tumors Harboring DNA Repair Deficiencies - Randomisierte Phase 2-Studie mit Trabectedin/Olaparib im Vergleich zu einer Behand-lung gemäß aktuellen onkologischen Therapieleitlinien bei Patienten mit bereits behandelten, lokal fortgeschrittenen oder wiederkehrenden metastasierten soliden Organtumoren bei molekulargenetisch nachgewiesener Störung der DNA-Reparatur. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019].	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
(149)	2017-002361-22	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients Stratified by Alterations in Homologous Recombinant Repair (HRR)-related Genes (including BRCA1/2) (VIOLETTE). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie
(150)	2017-003040-20	A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemotherapy in patients with cancer of unknown primary site who have recieved three cycles of platinum doublet chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie
(151)	2017-004632-11	A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Durvalumab in Combination with Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib in Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer Patients (DUO-O).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(152)	2018-002011-10	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.05.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 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 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für OlympiAD Studie (D0819C00003)

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Olaparib im Vergleich zur vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin) bei vorbehandelten (adjuvante, neoadjuvante, metastasierte Situation) Patienten mit BRCA-mutiertem (Keimbahn) HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, offene, aktivkontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: <u>Amendment 1 (12.08.2014):</u> • Text wurde überarbeitet, um die Anzahl der PFS-Ereignisse zu aktualisieren, die für die Zwischen- und Endanalysen erforderlich sind • Überarbeitung des Einschlusskriteriums Nr. 10 zur Spezifizierung des Bedarfs an Serum oder Plasma-Kreatinin • Das sekundäre Zielkriterium – Bestimmung der Exposition zu Olaparib bei Patienten, die eine Olaparib Monotherapie erhalten – wurde hinzugefügt • Die Anzahl der erforderlichen Progressionsereignisse wurde aktualisiert und der Zeitpunkt für die Interimanalyse und die finale Analyse von OS und PFS klargestellt • Text wurde überarbeitet, um wiederholte Olaparib-Unterbrechungen zu ermöglichen und Dosisreduktionen unter bestimmten Bedingungen zu ermöglichen • Die Definition des BOR wurde überarbeitet • Text zur Beschreibung der Strategie im Umgang mit Multiplizität für primären und sekundäre Endpunkte wurde überarbeitet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Überarbeitung des Textes zur Analyse des primären Endpunktes PFS und der sekundären Endpunkte PFS2 und OS • Text zur Beschreibung der Interimanalyse wurde überarbeitet • Text zur Beschreibung der Fallzahl wurde überarbeitet • Überarbeitung des Einschlusskriterium 5, um neo-adjuvante Situation hinzuzufügen • Überarbeitung des Einschlusskriterium 12, der Status gebärfähig wurde klargestellt • Überarbeitung des Ausschlusskriteriums 17, um die Dosis von Kortikosteroiden klarzustellen <u>Amendment 2 (21.08.2015):</u> • Die geplante Interimanalyse wurde aus der Studie entfernt • Text, der die Gründe für den Studienabbruch beschreibt, wurde überarbeitet • Der Text wurde überarbeitet, um das EFR hinzuzufügen • Die statistischen Analysen wurden überarbeitet um QoL Assesments zu berücksichtigen • Text zur Beschreibung der Strategie im Umgang mit Multiplizität für primären und sekundäre Endpunkte wurde überarbeitet • Text zur Beschreibung der Analyse des primären Endpunktes wurde überarbeitet, um die Subgruppe Progressive Erkrankung zur Zeit der Randomisierung (ja versus nein) hinzuzufügen • Beschreibung der Methoden zur Berechnung der PRO-Endpunkte wurden überarbeitet • Die Bestimmung der Fallzahl wurde überarbeitet, um die Änderungen der PFS-Analysen zu berücksichtigen <u>Amendment 3 (10.09.2015):</u> • Text, der die Analyse des PFS beschreibt, wurde überarbeitet, um die erste Analyse des PFS zu entfernen bzw. klarzustellen, dass die Analyse des PFS nach dem Auftreten von ca. 230 Ereignissen erfolgt • Beschreibung der Definition des Endpunktes TFST wurde überarbeitet <u>Studienprotokoll Version 6.0 (02.03.2018):</u> • Mögliche weitere Datenschnitte aufgrund von Hinweisen im Studienprogramm von AstraZeneca, dass eine Subpopulation möglicherweise einen langfristigen Nutzen hat. Verlängerung des Follow-up um mind. zwei Jahre (Erhebung OS,Folgetherapien, SUE und UESI)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Schriftliche Einverständniserklärung, welche bestätigt, dass der Patient über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde 2. Alter ≥18 Jahre 3. Histologisch oder zytologisch bestätigter metastasierter Brustkrebs 4. Dokumentierte Mutation in BRCA1 oder BRCA2, welche als schädlich oder vermutlich schädlich vorhergesagt wurde 5. Patienten mussten eine Behandlung mit einem Anthrazyklin (außer es war kontraindiziert) und einem Taxan in einer neoadjuvanten/adjuvanten oder metastasiertem Situation erhalten haben 6. Patienten die eine Platin-basierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin als Mono- oder Kombinationstherapie) für fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten hatten, konnten an der Studie teilnehmen, falls kein Nachweis der Krankheitsprogression während der Platin-basierten Chemotherapie vorlag 7. Patienten die eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten hatten, konnten an der Studie teilnehmen, im Falle einer potenziell kurativen Therapie für einen Primärtumor außerhalb der Brust, ohne Nachweis für eine Erkrankung für mehr als fünf Jahre vor Beginn der Studie oder als adjuvante/neoadjuvante Behandlung für Brustkrebs mit mindestens zwölf Monaten zwischen der letzten Dosis der Platin-basierten Chemotherapie und der Randomisierung 8. Patienten mit ER- und/oder PgR-positiver Erkrankung mussten mindestens eine endokrine Therapie erhalten haben und darunter einen Progress erfahren haben oder sie mussten eine Erkrankung aufweisen, welche der behandelte Arzt als ungeeignet für eine endokrine Therapie befand 9. Mindestens eine Läsion die zu Baseline durch eine CT (oder eine MRT, bei der die CT kontraindiziert war) akkurat erhoben werden konnte und geeignet war für wiederholte Bewertungen nach RECIST v1.1 Kriterien 10. Patienten mit einer normalen Organ-und Knochenmarksfunktion innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie: - Hämoglobin ≥10,0 g/dL ohne Bluttransfusion innerhalb der letzten 28 Tage - Absoluten Neutrophilenzahl ≥1,5x10^9/L - Thrombozytenzahl ≥100x10^9/L - Totaler Bilirubin ≤1,5 x institutionellen ULN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- AST/ALT ≤2,5 x institutionellen ULN; bei Lebermetastasen ≤5 x ULN - Serum- oder Plasmakreatinin ≤1,5 x institutionellen ULN 11. ECOG-PS von 0 oder 1 innerhalb 21 Tage vor Randomisierung 12. Postmenopausal oder hysterektomiert; gebärfähige Frauen waren geeignet, wenn ein negativer Schwangerschaftstest nachgewiesen werden konnte. 13. Bereitschaft und Fähigkeit der Patienten die studienspezifischen Anforderungen, einschließlich der Therapien, Visiten und Untersuchungen für die Dauer der Studie zu erfüllen. 14. Formalin-fixierte und in Paraffin eingebettete Tumorprobe des Primärtumors, wenn verfügbar. Für Teilnahme der optionalen explorativen Genforschung und/oder der optionalen Tumorbiopsie-Forschung mussten die Patienten die folgenden Kriterien erfüllen: - Einverständniserklärung für die Genuntersuchung - Einverständniserklärung für die Tumorbiopsie-Untersuchung Für den Fall, dass ein Patient die Teilnahme an der optionalen explorativen genetischen Untersuchung oder der optionalen Tumorbiopsie-Untersuchung ablehnte, führte dies zu keinem Nachteil für den Patienten. Die Patienten wurden nicht von anderen Aspekten der Studie ausgeschlossen. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie (dies gilt sowohl für AstraZeneca Personal als auch Personal am Studienzentrum) 2. BRCA1- und/oder BRCA2-Mutationen, die als nicht schädlich angesehen wurden (z. B. Varianten mit unklarer klinischer Bedeutung) 3. Eine zytotoxische Chemotherapie oder nicht-hormonelle Therapie innerhalb von 21 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1war nicht erlaubt. Die endokrine Therapie musste sieben oder mehr Tage vor Zyklus 1 Tag 1 beendet worden sein. Palliative Radiotherapie musste 14 oder mehr Tage vor Zyklus 1 Tag 1 beendet worden sein. Es war erlaubt, dass der Patient eine stabile Dosis Bisphosphonat oder Denosumab für Knochenmetastasen vor und während der Studie erhält, so lange die Einnahme mindestens fünf Tage vor Beginn der Studienbehandlung begann. 4. Patienten mit einer HER2-positiven Erkrankung 5. Vorherige Randomisierung in die aktuelle Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Exposition zu einem Prüfpräparat 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem was länger war) vor der Randomisierung 7. Vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren, einschließlich Olaparib 8. Patienten mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ behandelt, duktales Karzinom in situ, Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befall des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der Erkrankung seit ≥5 Jahren 9. Ruhe-Elektrokardiogramm mit QT-Intervall korrigiert für Herzfrequenz >470 ms an ≥2 Zeitpunkten innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraums oder eine Familienanamnese des langen QT Syndroms. Patienten mit einem Ergebnis >470 ms sind nur geeignet, falls sich bei einer wiederholten Untersuchung ein Ergebnis mit ≤470 ms zeigt 10. Patienten konnten nicht mehr als zwei Therapielinien einer zytotoxischen Chemotherapie für metastatische Erkrankungen erhalten haben. Vorherige Behandlungen durch eine hormonelle Therapie und nicht-hormonelle zielgerichtete Therapie waren erlaubt und wurden nicht als eine vorherige Linie der zytotoxischen Chemotherapie gezählt. Die Kombination von einem Aromatase Inhibitor und Everolismus wurde nicht als zytotoxische Chemotherapie betrachtet. 11. Die gleichzeitige Verwendung bekannter potenter CYP 3A4 Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin, Clarithromycin und Nelfinavir 12. Bestehende Toxizitäten (≥Grad 2 CTCAE) verursacht durch vorherige Krebstherapien; ausgenommen Haarausfall und CTCAE-Grad 2 periphere Neuropathie 13. Patienten mit myelodysplastischem Syndrom/akute myeloische Leukämie 14. Größere Operationen innerhalb von zwei Wochen nach Studienbeginn; Patienten sollten von allen Auswirkungen einer größeren Operation erholt sein 15. Immunsupprimierte Patienten, z. B. bekanntlich serologisch positiv für HIV 16. Patienten mit einem hohen medizinischen Risiko aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten Erkrankung/gesundheitlichen Störung, einer nicht-maligner Systemerkrankung oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion. Zum Beispiel, aber nicht beschränkt darauf, unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt (innerhalb der letzten drei Monate), unkontrolliertes schweres Anfallsleiden,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vena-cava-superior-Syndrom, umfangreiche interstitielle bilaterale Lungenkrankheiten ersichtlich auf hochauflösenden CT-Scans oder jegliche psychiatrische Störung/Erkrankung, die die Einwilligungsfähigkeit des Patienten einschränken bzw. nicht erlauben würde 17. Patienten mit einer Vorgeschichte von behandelten Metastasen des ZNS waren geeignet, sofern sie alle folgenden Kriterien erfüllen: Erkrankung war außerhalb des ZNS vorhanden; kein klinischer Nachweis der Progression seit Abschluss der ZNS-geleiteten Therapie; mindestens 2 Wochen zwischen Abschluss der Radiotherapie und Zyklus 1 Tag 1 und Erholung von akuter signifikanter (Grad ≥3) Toxizität ohne Bedarf an >10 mg Prednison pro Tag oder einer äquivalenten Dosis anderer Kortikosteroide 18. Patienten mit Schluckschwierigkeiten (und ungeeignet für eine orale Therapie); Patienten mit gastrointestinalen Störungen, die die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen könnten 19. Schwangere oder stillende Frauen 20. Vorherige allogene Knochenmarkstransplantation 21. Patienten mit bekannter Hypersensitivität auf Olaparib oder irgendeinen der Inhaltstoffe des Medikaments 22. Komplette Bluttransfusionen in den letzten 120 Tagen vor Studieneintritt, welche das Potenzial hatte gBRCA-Tests zu beeinflussen (komprimierte rote Blutzellen und Thrombozytentransfusionen sind für den Zeitablauf akzeptabel, siehe Einschlusskriterium 10)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 206 Studienzentren in 19 Ländern in Bulgarien (8), China (15), Tschechische Republik (3), Frankreich (5), Ungarn (7), Italien (7), Japan (9), Südkorea (8), Mexiko (7), Peru (8), Polen (10), Rumänien (8), Russland (12), Spanien (10), Schweiz (3), Taiwan (6), Türkei (11), UK (7), USA (64)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Olaparib-Gruppe:</u> Olaparib 300 mg zweimal täglich oral verabreicht (2 x 150 mg Tabletten) <u>Chemotherapie-Gruppe:</u> Eine der folgenden Chemotherapien, vor Randomisierung durch den Prüfarzt gewählt: • Capecitabin 2500 mg/m² täglich oral verabreicht (aufgeteilt in zwei Dosen) für 21 Tage, wiederholt alle 14 Tage • Vinorelbin 30 mg/m² intravenös verabreicht an Tag 1 und Tag 8, wiederholt alle 21 Tage

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eribulinmesylate,1,4 mg/m² oder Eribulin (aktive Substanz) 1,23 mg/m² intravenös verabreicht an Tag 1 und Tag 8, wiederholt alle 21 Tage
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> • Untersuchung der Wirksamkeit einer Monotherapie mit Olaparib im Vergleich zur vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin) anhand des PFS (gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.1) beurteilt durch ein BICR <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Vergleich der Wirksamkeit einer Monotherapie mit Olaparib im Vergleich zur vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin) anhand des OS, PFS2 und ORR (gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.1) beurteilt durch ein BICR • Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30-Fragebogen • Beurteilung der Effektivität von Olaparib bei Patienten, bei denen eine schädliche oder mutmaßlich schädliche Variante, in einem der BRCA-Genen identifiziert wurde, unter Verwendung der identifizierten Varianten mit aktuellen und zukünftigen BRCA-Mutationsassays • Bestimmung der Exposition zu Olaparib bei Patienten die eine Olaparib Monotherapie erhalten <u>Zielkriterien der Sicherheit:</u> • Beurteilung der Sicherheit einer Monotherapie mit Olaparib im Vergleich zur vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin) <u>Explorative Zielkriterien:</u> • Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Symptomskalen und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogen • Beurteilung der Patientenzufriedenheit anhand der Skalen des CTSQ-16 Fragebogen • Untersuchung der gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Behandlung und der Krankheit auf Ressourcenverwendung des Krankenhauses. • Methoden zur Schätzung des OS unter Berücksichtigung der Auswirkungen von PARP

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Inhibitor Folgetherapien im Kontrollarm oder Ungleichgewichte anderer aktiver Wirkstoffe • Untersuchung, ob Resistenzmechanismen gegen Olaparib identifiziert werden können durch Analyse von Tumor- und Blutproben • Bestimmung der Häufigkeit und Beschreibung der Art der BRCA-Mutation/en in Tumorproben und zum Vergleich mit dem BRCA-Mutationsstatus der Keimbahn • Zukünftige explorative Untersuchungen zu Faktoren, die die Krebsentstehung beeinflussen können und/oder das Ansprechen auf die Behandlung (Wirksamkeit und Sicherheit) an den gesammelten und gelagerten Blut- und Tumorproben • Sammlung und Aufbewahrung von DNA (je nach Land und lokalen/ethischen Verfahren) für zukünftige Erforschungen von Genen/genetischen Variationen, die Einfluss auf das Ansprechen auf Studienmedikamente und/oder die Krankheitsempfänglichkeit haben könnten (z. B. Verteilung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Mitaufnahme zusätzlicher Zusammenfassung der Analysen der Endpunkte DOR, TTOR) und DCR • Eine zusätzliche unterstützende Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde hinzugefügt • Die Formel für die Berechnung der Log-Rank-Statistik wurde korrigiert zu der Formel für dien stratifizierte Log-Rank-Statistik • Eine novel mutation Subgruppenanalyse wurde hinzugefügt • Das Modell zur Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im gesundheitsbezogenen Lebensqualitäts-Score (MMRM) wurde aktualisiert, um einen Interaktionsterm für den Baselinewert und die Visite hinzuzufügen • Eine zusätzliche Kategorie "kein Krankheitsnachweis" wurde zu BOR hinzugefügt, falls ein BICR-Reviewer keine Krankheit zu Baseline feststellt • Mögliche explorative Analysen des OS zur Anpassung an die Auswirkungen einer nachfolgenden PARP-Inhibitor Therapie, wurden auf PFS2 erweitert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienprotokoll Version 6.0 (02.03.2018): • Mögliche weitere Datenschnitte aufgrund von Hinweisen im Studienprogramm von AstraZeneca, dass eine Subpopulation möglicherweise einen langfristigen Nutzen hat. Verlängerung des Follow-up um mind. zwei Jahre (Erhebung OS, Folgetherapien, SUE und UESI)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt der Studie ist PFS. Die Randomisierung der ca. 310 Patienten erfolgte im Zuteilungsverhältnis von 2:1 zu Olaparib und der vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie. Die primäre Analyse des PFS erfolgt nach dem Eintreten von ungefähr 230 Ereignissen. Die Fallzahl wurde festgelegt, ausgehend von einem wahren Behandlungseffekt des HR von 0,635 des PFS, unter der Annahme einer Power von 90% und einem einseitigen Signifikanzniveau α von 2,5%. Ausgehend von einer exponentiellen Verteilung des PFS, entspricht ein HR von 0,635 des PFS einer Verbesserung von 2,3 Monaten für das mediane PFS gegenüber einem angenommenen medianen PFS von 4 Monaten im Kontrollarm. Unter der Annahme, dass die Studienzeit ca. 22 Monate betragen wird, wird das Eintreten von 230 Progressionsereignissen ca. 27 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erwartet. Die finale Analyse des PFS2 und des OS erfolgt nach dem Eintreten von ca. 190 Todesfällen, voraussichtlich ca. 39 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten. Mit 190 OS-Ereignissen verfügt die Studie über eine Power von 80%, um einen statistisch signifikanten Unterschied des OS mit einem einseitigen Signifikanzniveau α von 2,5% zu zeigen, angenommen der tatsächliche Behandlungseffekt hat ein HR von 0,65.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Blockrandomisierung erfolgt mit einem Zuteilungsverhältnis 2:1 (Olaparib: vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie). Folgende Stratifizierungsvariablen wurden verwendet: • Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein) • Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein)
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	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Nach der Einwilligungserklärung des Patienten und der Festlegung einer Chemotherapie (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin) durch den Prüfarzt erfolgte die Zuteilung per 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 Randomisierungscodes werden computergeneriert unter Verwendung des Grand Systems (AstraZeneca Global Randomisation system) erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Zusätzlich als Sensitivitätsanalysen von PFS, PFS2 und OS, wurden Analysen dieser Endpunkte bei den Patienten durchgeführt, deren gBRCA-Status durch den Myriad CDx Test bestätigt wurden. Demographische, Patienten- und Krankheitscharakteristiken und Safety-Daten einschließlich UE und Labordaten werden für diese Subpopulationenpräsentiert. Ergebnisse aller statistischen Analysen werden anhand von 95%-KIs und zweiseitigen p-Werten dargestellt. **Analysepopulation** <u>FAS:</u> Diese Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhalten haben. Das FAS wurde für die Analysen des PFS, PFS2, OS, Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Safety-Analysis-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Das Safety-Analysis-Set wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse verwendet. EFR: Dies Population, beinhaltet alle Patienten des FAS die zu Beginn der Studie eine messbare Erkrankung hatten (gemäß RECIST 1.1 Kriterien). Die messbare Erkrankung bzw. die Population wird einerseits definiert anhand der Beurteilung durch das BICR sowie anderseits anhand der Beurteilung durch den Prüfarzt. Das EFR wurde für die Analyse der ORR verwendet. PK-Analysis Set: Ungefähr 50 zu Olaparib randomisierte Patienten werden an vorab vereinbarten Studienzentren PK-Proben entnommen. Die PK-Analyse erfolgt entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Olaparib gemäß Protokoll erhalten haben, für die post-Dosis Daten verfügbar sind und die keine Protokollverletzungen oder -abweichungen haben, die die PK-Analysen deutlich beeinflussen, werden in dieses Analyseset eingeschlossen. Die Population wird vor der Analyse definiert durch das Team der Studienärzte, Pharmakokinetiker und Statistiker. Das PK-Analysis Set wurde für die PK-Analysen verwendet. Analyse des primären Endpunktes: PFS (BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1) wird mittels stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsvariablen vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses, Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus, vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses und der Breslow Methode für Bindungen analysiert. Der Behandlungseffekt wird anhand des HR und dem zugehörigen KI und p-Wert für das FAS geschätzt. Außerdem werden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen durchgeführt (z. B. Ausschluss aller Patienten deren gBRCA-Status nicht durch den zentralen Myriad-Test bestätigt wurde, unstratifizierter Log-Rank-Test). Analyse der sekundären, explorativen und Sicherheits-Endpunkte: • OS: wie PFS und weitere Sensitivitätsanalysen • PFS2: wie PFS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• TFST: wie PFS • TSST: wie PFS • ORR: Für die Berechnung der 95%-KI des Schätzers der ORR wurde die Clopper-Pearson-Methode verwendet • DOR: Verwendung der BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1 • EORTC QLQ-C30: wie PFS und MMRM • CTSQ-16: Deskriptive Analyse • Unerwünschte Ereignisse: Deskriptive Analyse

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für PFS wurden Subgruppenanalysen für die Stratifizierungsfaktoren durchgeführt:
		• Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein)
		• Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ)
		• Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein)
		Weiter Subgruppen von Interesse:
		  • Progressive Erkrankung zur Zeit der Randomisierung (ja versus nein)
		  • Messbare versus nicht messbare Erkrankung
		  • BRCA-Mutationstyp (1, 2, 1/2) (durch Myriad CDx bestätigt)
		  • Alter (<65 versus ≥65 Jahre; <44 Jahre versus ≥44 Jahre)
		  • Region (Asien, Europa, Südamerika, Nordamerika)
		  • Ethnie (kaukasisch, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere)
		Alle Subgruppenanalysen werden exploratorisch angesehen, es wird keine Adjustierung hinsichtlich des Signifikanzniveaus vorgenommen. Für jede Subgruppe wird das HR und 95%-KI mittels eines unstratifizierten Cox-Modells berechnet mit der Behandlung als einzige Kovariable. Für das Cox-Modell wird die Efron-Methode verwendet, um mit Bindungen umgehen zu können.

13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	Olaparib-Gruppe: a) 205 b) 205 c) 205

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Chemotherapie nach Entscheidung des Arztes: a) 97 b) 91 c) 91
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 27.03.2014 Primärer Datenschnitt: 9.12.2016 Zweiter Datenschnitt: 25.09.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, BOR: Bestes Gesamtansprechen, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CT: Computertomografie, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien unerwünschter Ereignisse, CTSQ-16: Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire 16, CYP: Cytochrom P450, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, DCR: Krankheitskontrollrate, DNA: Desoxyribonukleinsäure, DOR: Dauer des Ansprechens, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EFR: Beurteilbar für das Ansprechen Analyse-Set, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, HIV: Humanes Immundefizienzvirus, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem, IWRS: Interactive Web Response System, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, MRT: Magnetresonanztomografie, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase, PFS: Progressionsfreies Überleben, PgR: Progesteronrezeptor, PK: Pharmacokinetic Data Analysis, PRO: Patientenberichteter Endpunkt, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, TTOR: Zeit bis zum Beginn des Ansprechens, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, ULN: Oberer Normwertbereich, ZNS: Zentralnervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

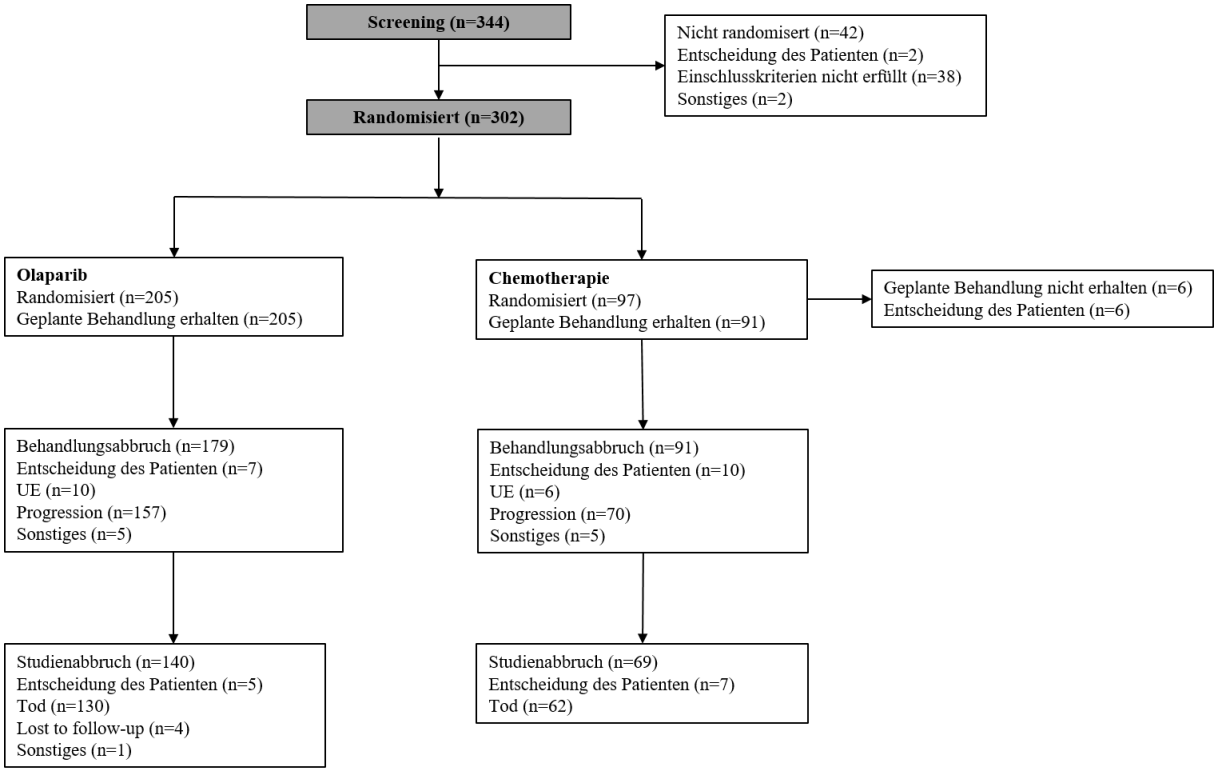


Abbildung 62: Flow-Chart der OlympiAD Studie (Datenschnitt: 25.09.2017)
UE: Unerwünschtes Ereignis

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 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OlympiAD

Studie: OlympiAD (D0819C00003)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physician's Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients with Germline BRCA1/2 Mutations	CSR
Statistischer Analyseplan	SAP
Klinisches Studienprotokoll	CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, mit teilweise verblindeter Beurteilung der Ergebnisse.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, mit teilweise verblindeter Beurteilung der Ergebnisse.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt erfolgt keine Verblindung, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Der mögliche Einfluss auf das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene berücksichtigt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, allerdings ist OS ein harter Endpunkt, der objektiv und eindeutig bewertbar ist.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die weiteren Behandlungsmöglichkeiten nach Absetzen der Studientherapie waren nicht im Prototoll definiert, und es lag im Ermessen des behandelnden Arztes, die weiteren Interventionen patientenindividuell auszuwählen. Die Patienten konnten somit nachfolgend sowohl etablierte als auch experimentelle Therapien im Rahmen von klinischen Studien erhalten. Dies führte dazu, dass 8,2%% der Patienten im Chemotherapie-Arm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhielten, was theoretisch das Ergebnis zuungunsten von Olaparib verzerren könnte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Das Gesamtüberleben ist jedoch ein harter klinischer Endpunkt dessen Erhebung verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder Studienpersonal erfolgt. Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Fehlen der Verblindung keine erhöhtes Verzerrungspotenzial. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set, [FAS]) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren könnten die unbalancierten Folgetherapien, insbesondere eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor von Patienten, die Chemotherapie erhielten. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Das progressionsfreie Überleben wurde jedoch durch ein BICR erhoben. Somit waren die Endpunkterheber verblindet, weshalb davon ausgegangen wird, dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde jedoch durch ein BICR erhoben. Somit waren die Endpunkterheber verblindet, weshalb davon ausgegangen wird dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat. Die Analyse des PFS wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set, [FAS]) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden, allerdings ist dieser als minimal anzusehen, da die Erfassung/Beurteilung des zweiten Progresses unter der Folgetherapie und nicht der Studientherapie erfolgte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die weiteren Behandlungsmöglichkeiten nach Absetzen der Studientherapie waren nicht im Prototoll definiert, und es lag im Ermessen des behandelnden Arztes, die weiteren Interventionen patientenindividuell auszuwählen. Die Patienten konnten somit nachfolgend sowohl etablierte als auch experimentelle Therapien im Rahmen von klinischen Studien erhalten. Dies führte dazu, dass 8,2%% der Patienten im Chemotherapie-Arm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhielten was theoretisch das Ergebnis zuungunsten von Olaparib verzerren könnte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden, allerdings ist dieser als minimal anzusehen, da die Erfassung/Beurteilung des zweiten Progresses unter der Folgetherapie und nicht der Studientherapie erfolgte. Die Analyse des PFS2 wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set, [FAS]) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Objektives Ansprechen und Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes zum 2. Datenschnitt nicht ausgeschlossen werden, ist aber als vernachlässigbar anzusehen, da die Ergebnisse der BICR konsitent sind mit der Beurteilung der Prüfärzte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden, ist aber als vernachlässigbar anzusehen, da die Ergebnisse der BICR konsistent sind mit der Beurteilung der Prüfärzte.
Für die objektive Ansprechrate, die Krankheitskontrollrate und die Zeit bis zum Beginn des Ansprechens wurde die Auswertung der Ergebnisse auf der Teilpopulation des FAS durchgeführt, welche alle Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß BICR einschloss. Im Olaparib-Arm wiesen 80,5% der Patienten aus dem FAS eine messbare Erkrankung auf und im Vergleichsarm waren es 74,2% der Patienten, somit war eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Die Dauer des Ansprechens basierte auf der Teilpopulation aller Patienten, die ein objektives Ansprechen aufwiesen und wurde ausschließlich in Kombination mit der objektiven Ansprechrate betrachtet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden, ist aber vernachlässigbar da der Endpunkt rein von der therapeutischen Notwendigkeit abhängt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden, ist aber vernachlässigbar da der Endpunkt rein von der therapeutischen Notwendigkeit abhängt. Die Analyse der TFST wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set, [FAS]) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden, ist aber vernachlässigbar da der Endpunkt rein von der therapeutischen Notwendigkeit abhängt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die weiteren Behandlungsmöglichkeiten nach Absetzen der Studientherapie waren nicht im Prototoll definiert, und es lag im Ermessen des behandelnden Arztes, die weiteren Interventionen patientenindividuell auszuwählen. Die Patienten konnten somit nachfolgend sowohl etablierte als auch experimentelle Therapien im Rahmen von klinischen Studien erhalten. Dies führte dazu, dass 8,2%% der Patienten im Chemotherapie-Arm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhielten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden, ist aber vernachlässigbar da der Endpunkt rein von der therapeutischen Notwendigkeit abhängt. Der Einfluss der Folgetherapie ist allerdings nicht auszuschließen. Die Analyse der TSST wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set, [FAS]) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der mittleren Veränderung wurde für alle Fragebögen basierend auf dem FAS durchgeführt.

Für die Analyse der Zeit bis zur Verbesserung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 wurden alle Patienten des FAS eingeschlossen, deren Ausgangsscore ≥10 Punkte war. Die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde ebenfalls für beide Fragebögen basierend auf einer Teilpopulation des FAS durchgeführt. Es gingen alle Patienten in die Analyse ein, deren Ausgangsscore ≤90 Punkte war. Somit war eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der mittleren Veränderung wurde für alle Fragebögen basierend auf dem FAS durchgeführt.
Für die Analyse der Zeit bis zur Verbesserung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 wurden alle Patienten des FAS eingeschlossen, deren Ausgangsscore ≤90 Punkte war. Die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde ebenfalls für beide Fragebögen basierend auf einer Teilpopulation des FAS durchgeführt. Es gingen alle Patienten in die Analyse ein, deren Ausgangsscore ≥10 Punkte war. Somit war eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse
Aufgrund der einheitlichen Erhebung wird das Verzerrungspotenzial für alle betrachteten Endpunkte der Kategorie UE gemeinsam betrachtet.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann nicht ausgeschlossen werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der OlympiAD Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Für die unerwünschten Ereignisse erfolgte eine Analyse der Safety-Population mittels adäquater statistischer Verfahren, die die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten berücksichtigen. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „hoch“ bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Inhaltsverzeichnis

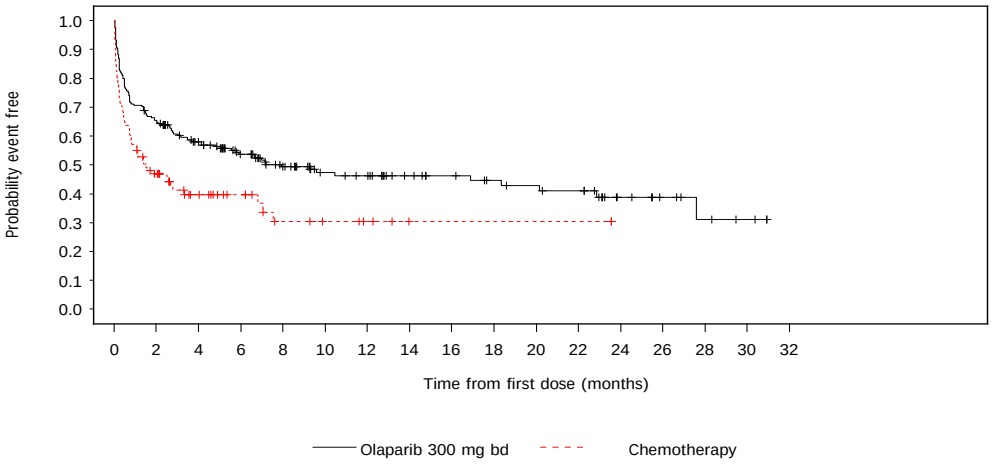
Seite

Anhang 4-G1: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC und PT 347
Anhang 4-G2: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE nach SOC und PT 360
Anhang 4-G3: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE nach SOC und PT 373
Anhang 4-G4: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC und PT 380
Anhang 4-G5: Kaplan-Meier-Kurven bzw. grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung für Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 382
Anhang 4-G6: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung des EORTC QLQ-C30 basierend auf dem FAS (ohne weitere Einschränkung) sowie ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis 426
Anhang 4-G7: UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme 445
Anhang 4-G8: Nicht schwere UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme 456
Anhang 4-G9: Schwere UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme 467
Anhang 4-G10: SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme 472
Anhang 4-G11: Zusammenfassung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Studienpopulation ausgenommen der Vinorelbin zugeteilten Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 481

Anhang 4-G1: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC und PT

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.417 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



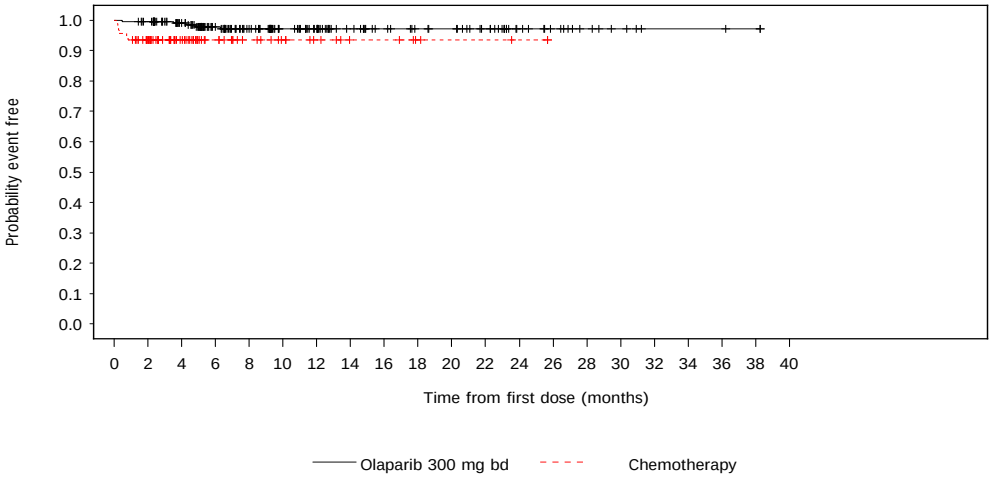
Number of patients at risk:

205	133	106	79	61	46	43	33	29	25	23	21	11	7	4	2	0	Olaparib 300 mg bd
91	39	23	16	8	6	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.445 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Mucosal inflammation, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



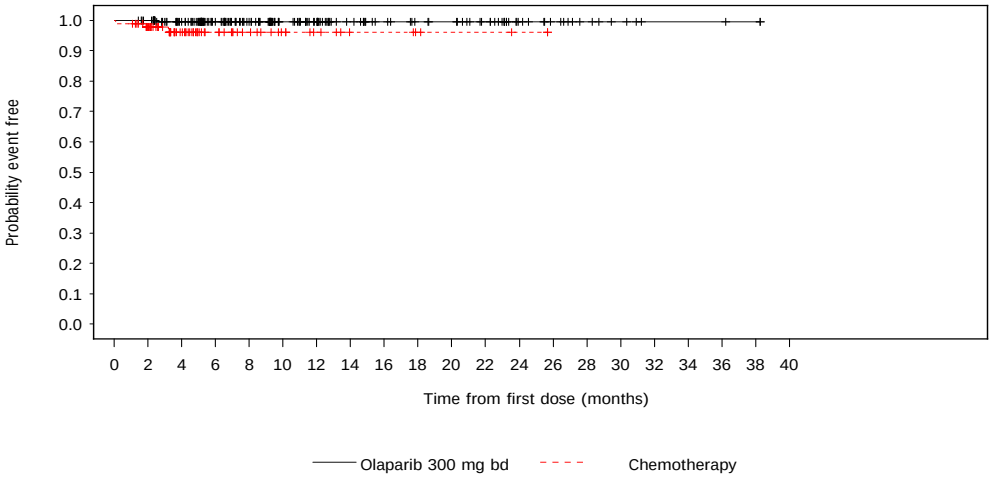
Number of patients at risk:

205	200	174	134	109	84	72	54	45	40	38	31	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	75	43	27	19	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.194 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Lacrimation increased, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



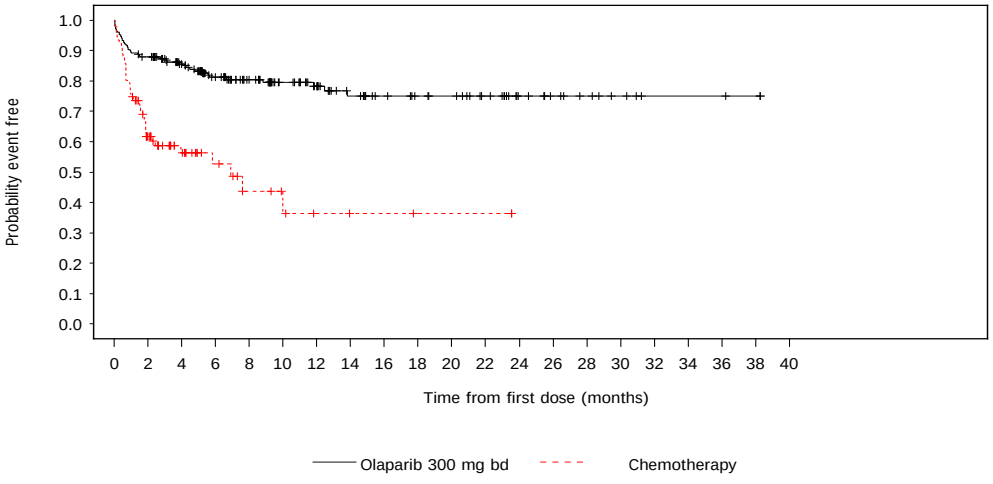
Number of patients at risk:

205	201	175	137	113	86	73	55	46	41	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	77	44	27	19	13	9	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.315 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



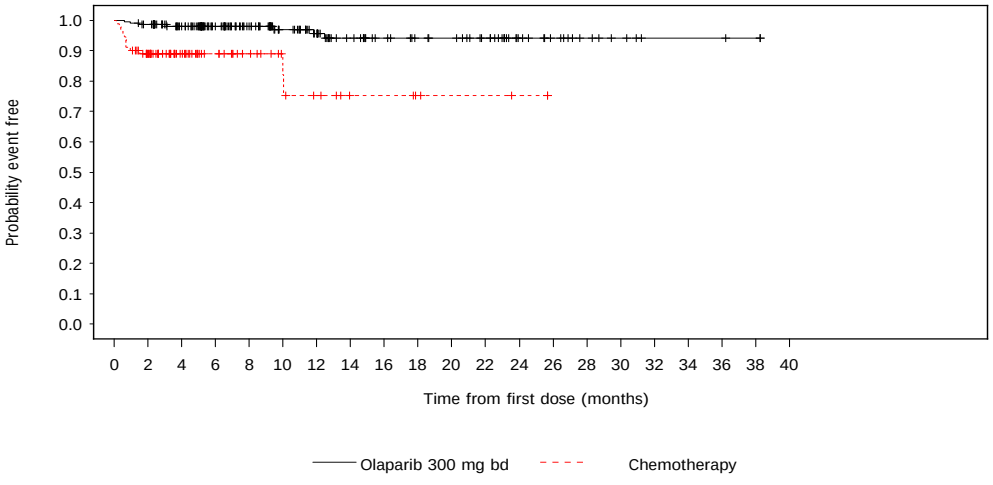
Number of patients at risk:

205	178	149	112	91	70	59	44	36	32	30	24	15	11	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	47	24	14	8	5	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.319 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Alopecia, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



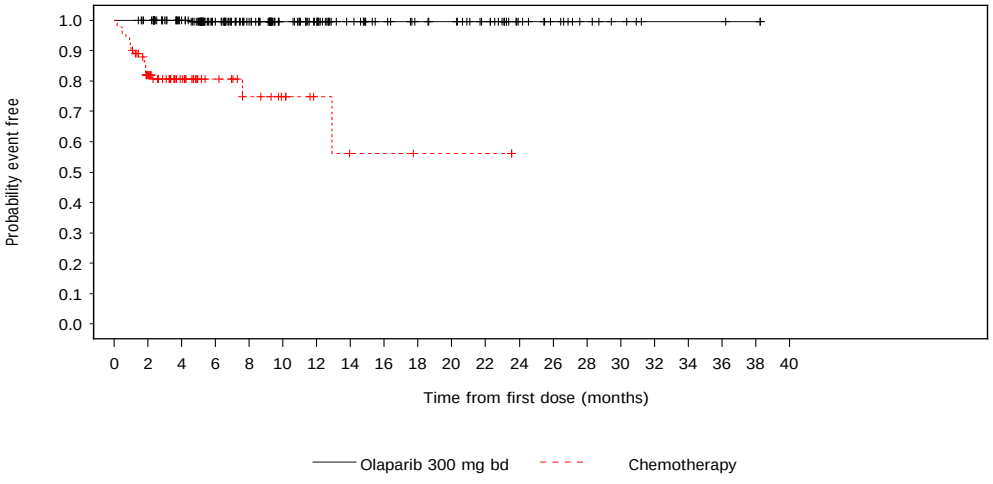
Number of patients at risk:

205	199	173	134	110	84	70	53	44	39	37	31	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	71	41	27	19	12	9	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.336 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



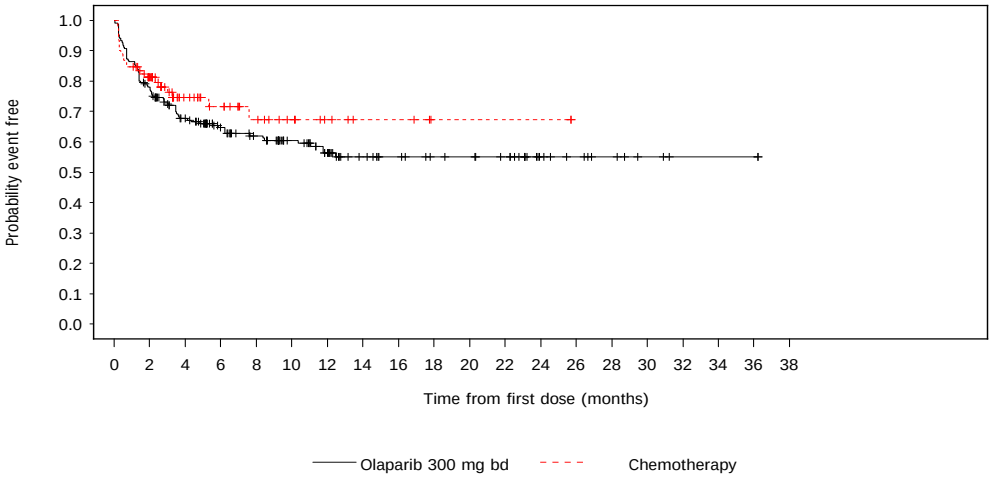
Number of patients at risk:

205	201	176	137	113	86	73	55	46	41	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	63	31	18	12	8	4	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.72 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Anaemia, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



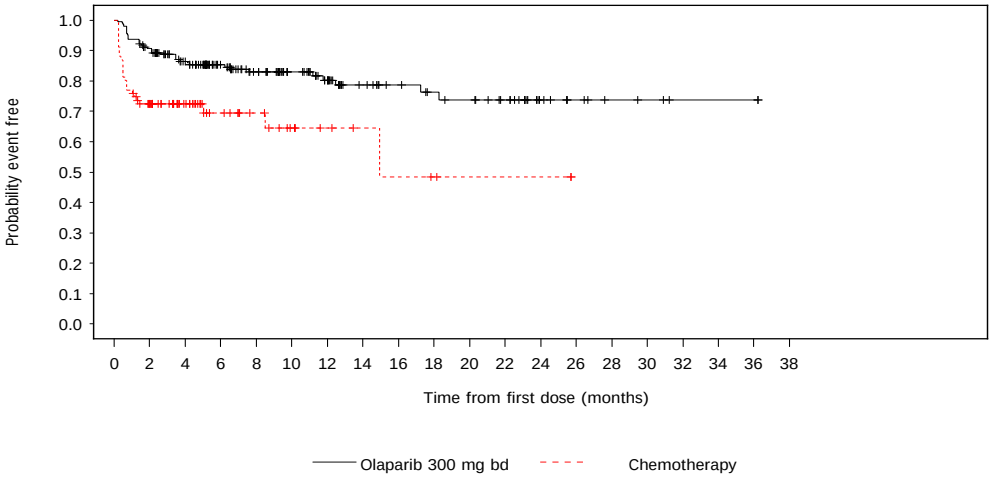
Number of patients at risk:

205	158	124	97	83	63	50	36	31	27	26	23	12	9	6	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	63	31	23	16	11	7	4	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.87 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Neutropenia, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



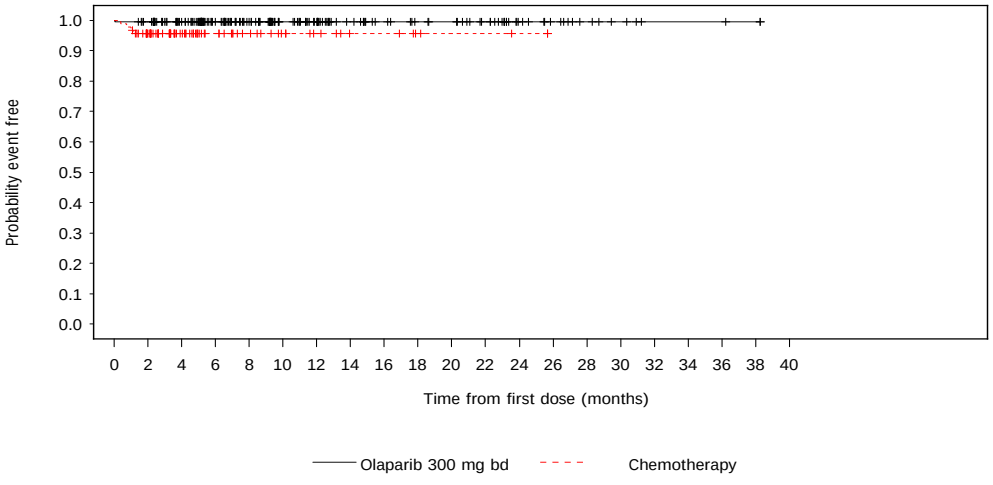
Number of patients at risk:

205	182	151	113	93	71	57	40	34	30	28	23	11	7	4	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	58	35	21	15	9	6	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.287 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Dry mouth, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



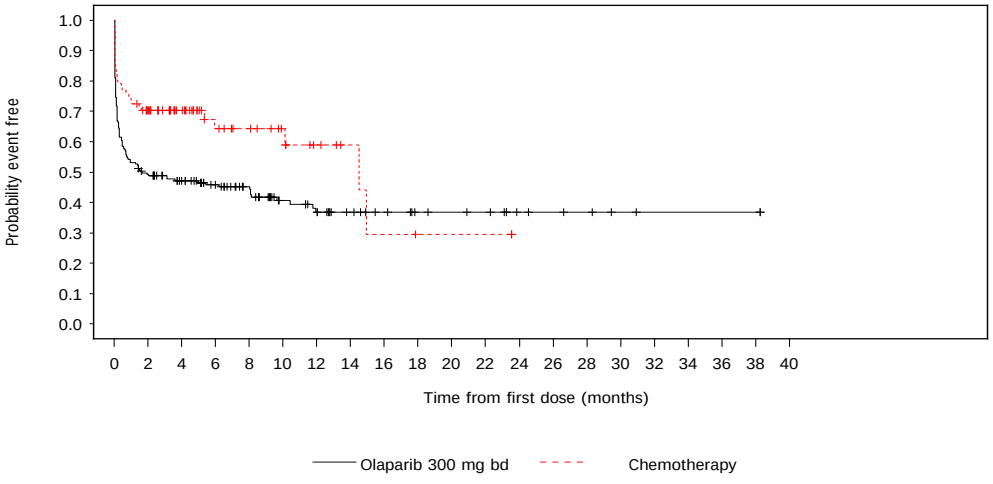
Number of patients at risk:

205	200	175	137	113	86	73	55	46	41	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	75	44	28	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.299 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Nausea, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



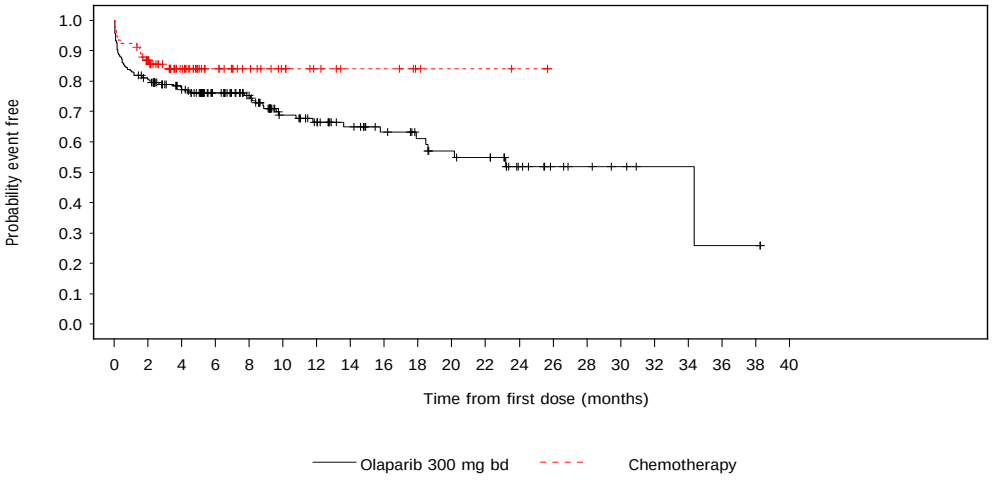
Number of patients at risk:

205	99	83	64	53	35	29	21	17	13	12	11	6	5	4	2	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	58	36	21	17	12	7	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.307 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Vomiting, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



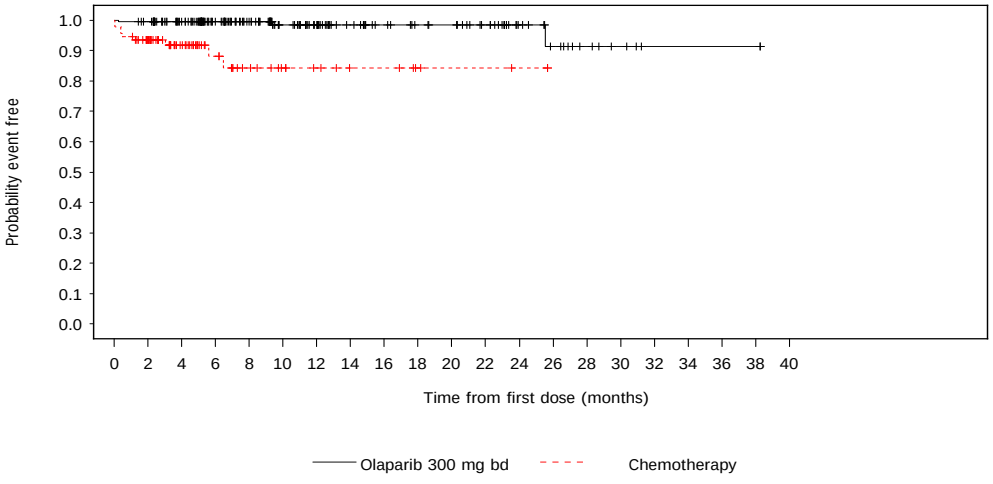
Number of patients at risk:

205	163	138	110	90	62	53	42	35	30	26	24	13	8	6	4	2	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	71	43	27	19	13	9	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.177 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Peripheral sensory neuropathy, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



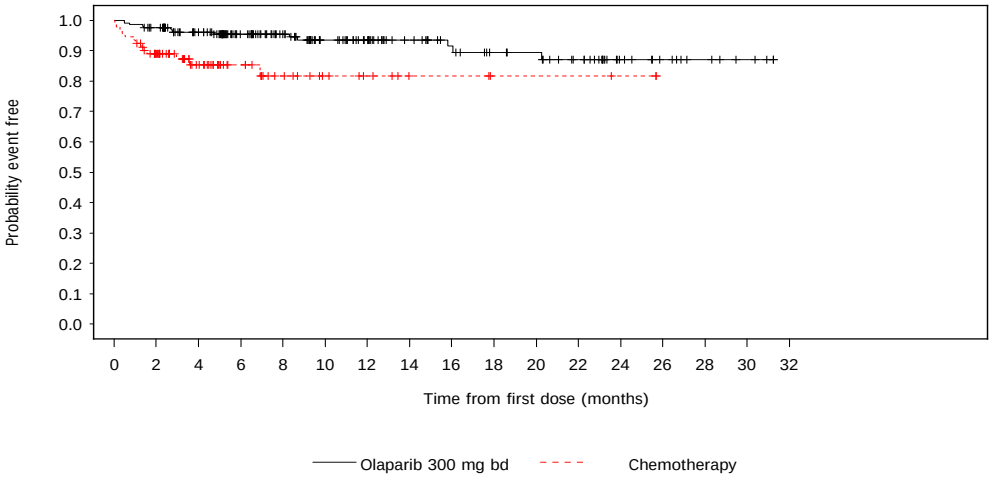
Number of patients at risk:

205	201	176	137	113	86	73	55	46	41	39	32	18	12	7	4	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	73	42	25	17	12	9	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.214 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Vascular disorders, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



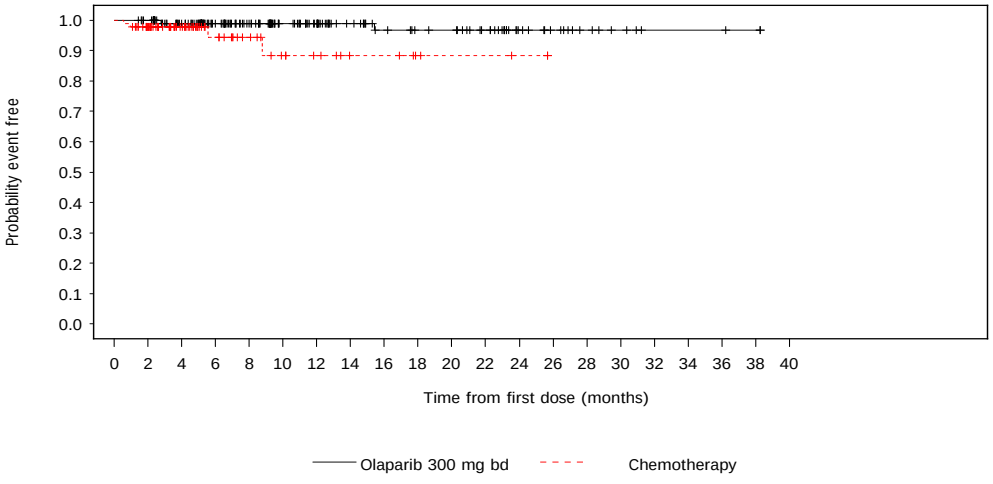
Number of patients at risk:

205	196	170	133	110	82	70	53	44	38	36	29	15	10	6	3	0	Olaparib 300 mg bd
91	71	41	26	17	11	8	4	4	2	2	2	1	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.310 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Hepatobiliary disorders, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



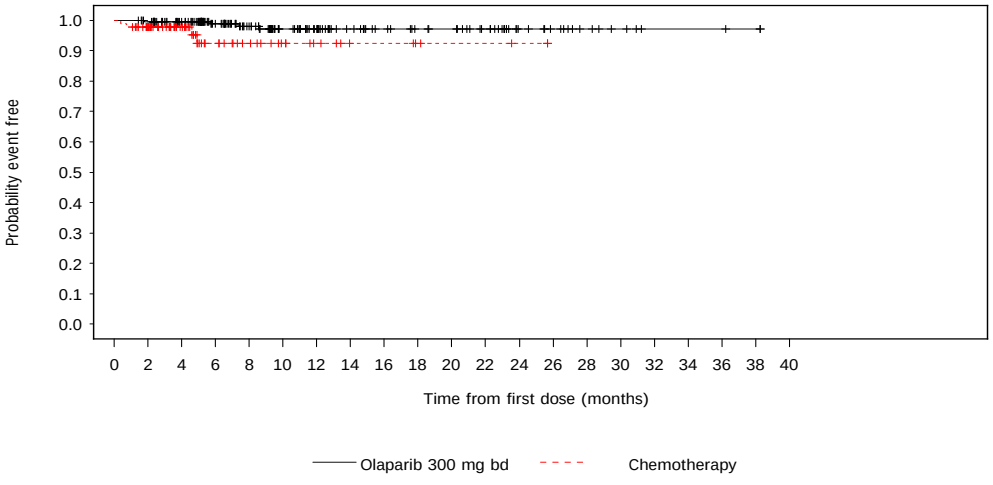
Number of patients at risk:

205	201	174	135	112	85	72	54	44	40	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	77	45	27	19	13	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.372 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Muscle spasms, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



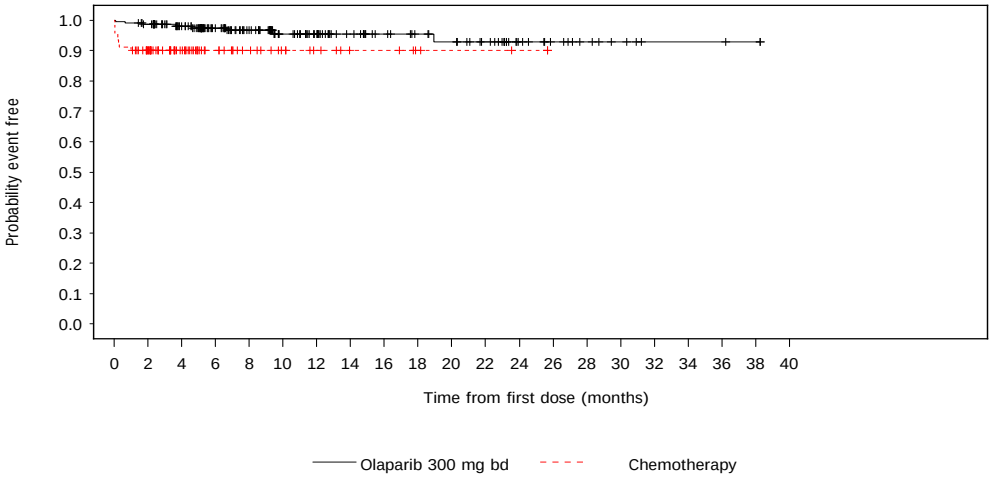
Number of patients at risk:

205	200	175	135	110	83	70	53	45	40	38	31	17	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	77	45	26	19	13	9	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.384 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Myalgia, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



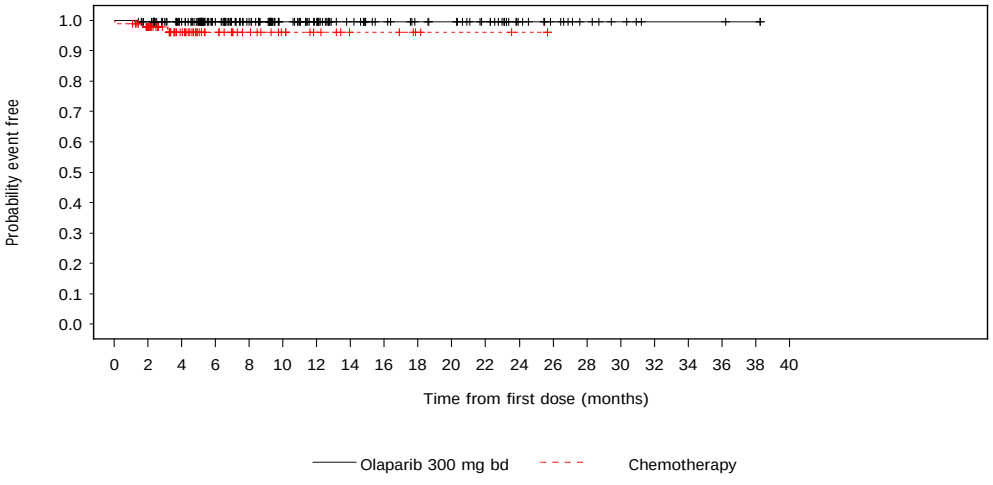
Number of patients at risk:

205	198	172	132	108	81	69	53	44	39	36	30	17	12	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	72	44	28	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.123 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Hypokalaemia, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



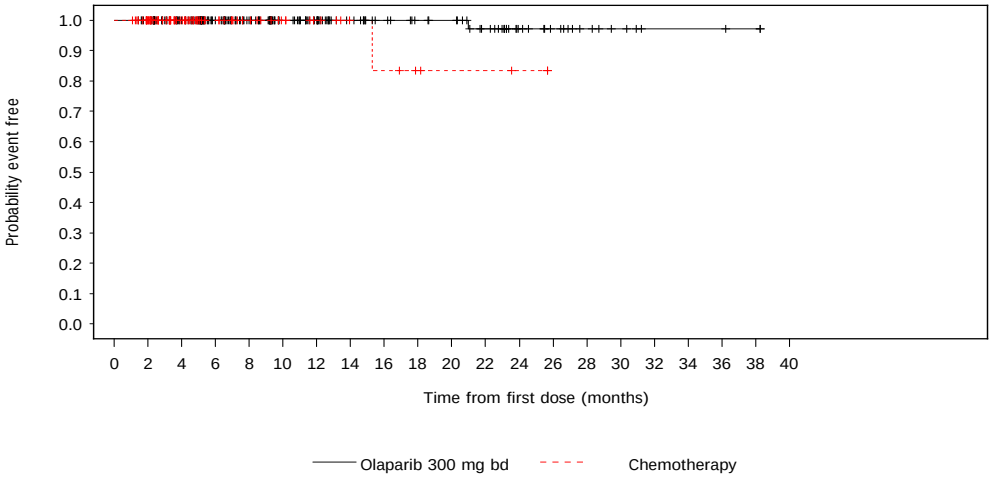
Number of patients at risk:

205	200	175	136	113	86	73	55	46	41	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	78	44	28	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.129 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Vitamin D deficiency, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



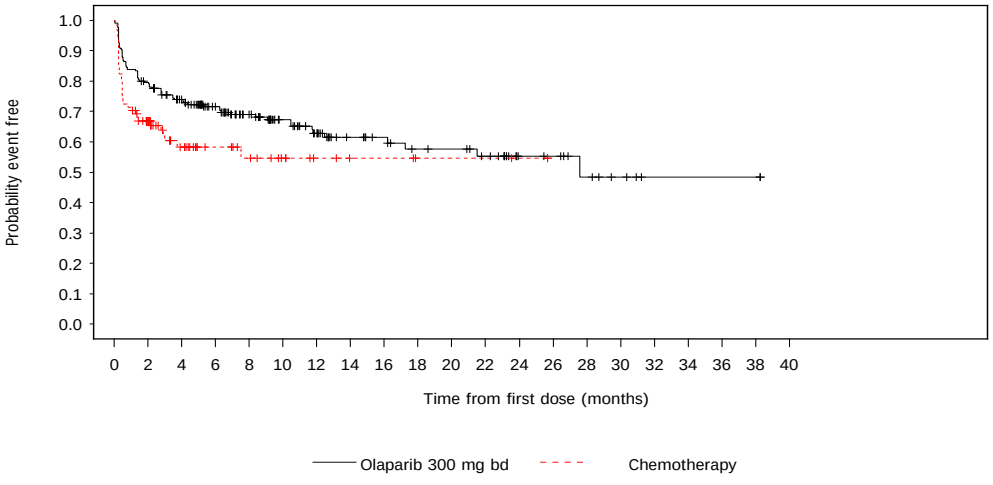
Number of patients at risk:

205	201	176	137	113	86	73	55	46	41	39	31	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	79	45	28	20	14	10	6	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.461 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Investigations, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



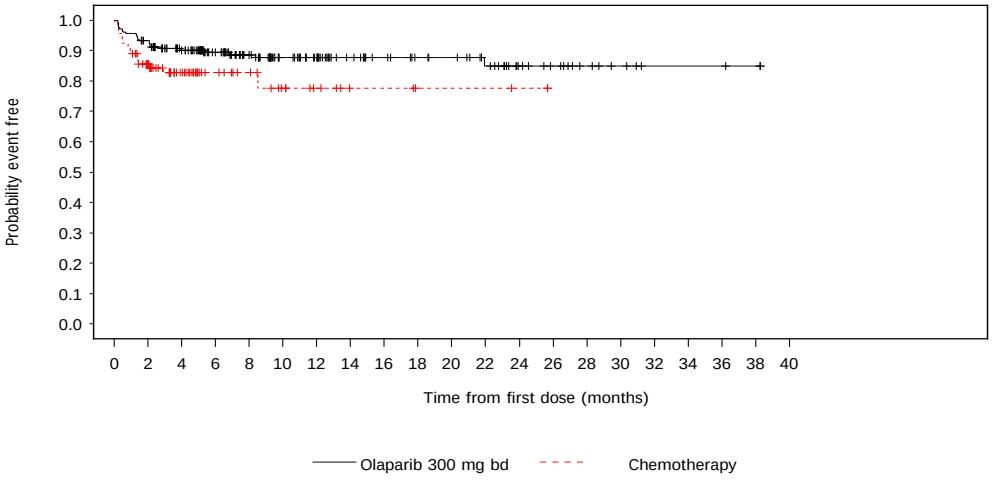
Number of patients at risk:

205	161	137	109	86	64	51	37	33	28	27	23	12	11	7	4	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	52	28	19	15	10	6	4	4	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.466 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Alanine aminotransferase increased, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



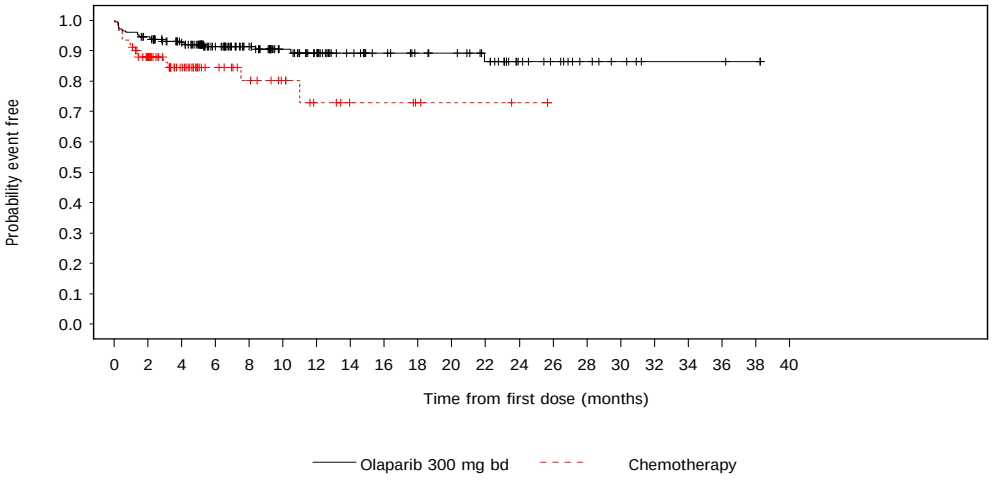
Number of patients at risk:

205	188	160	124	101	77	66	50	42	37	35	29	17	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	68	38	23	18	12	8	4	4	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.470 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Aspartate aminotransferase increased, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



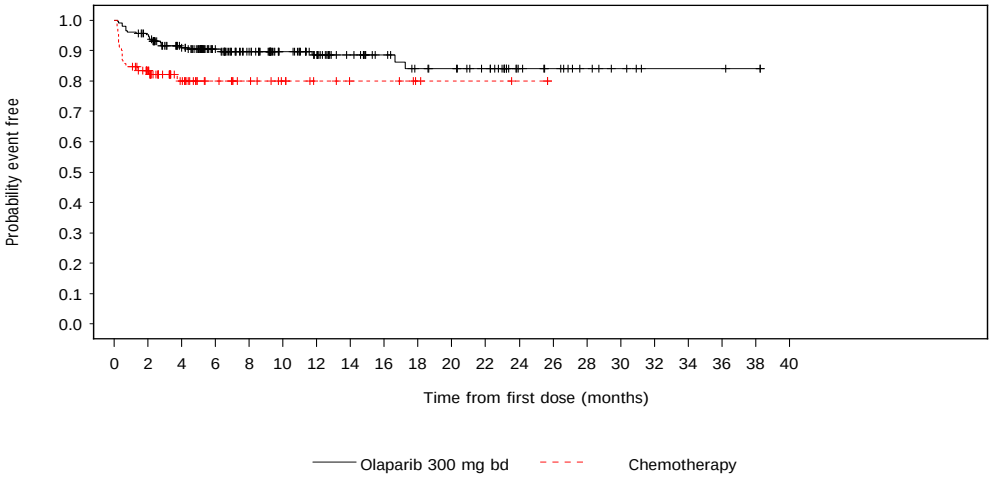
Number of patients at risk:

205	191	166	126	104	79	67	51	43	38	36	30	17	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	69	39	24	18	13	8	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.497 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Neutrophil count decreased, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



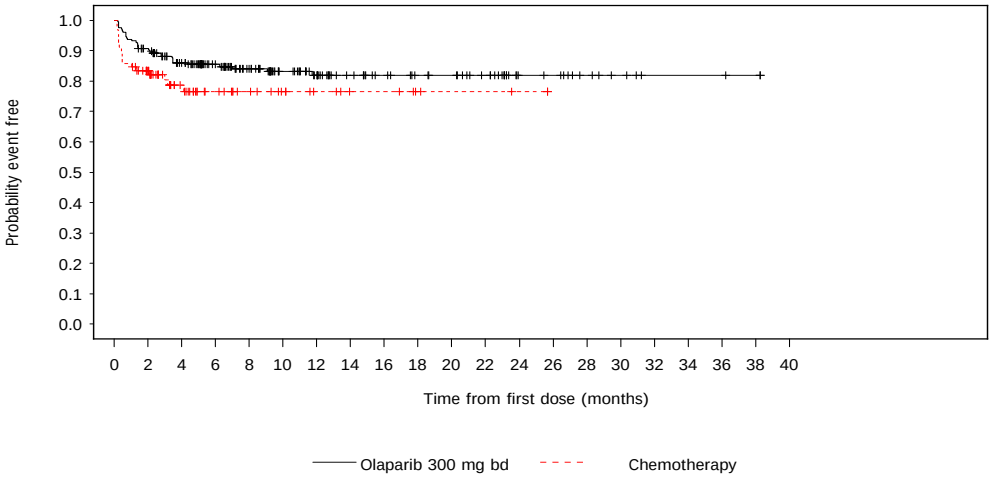
Number of patients at risk:

205	191	163	127	104	81	68	52	43	37	35	30	16	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	65	34	22	17	12	8	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.515 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: White blood cell count decreased, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



Number of patients at risk:

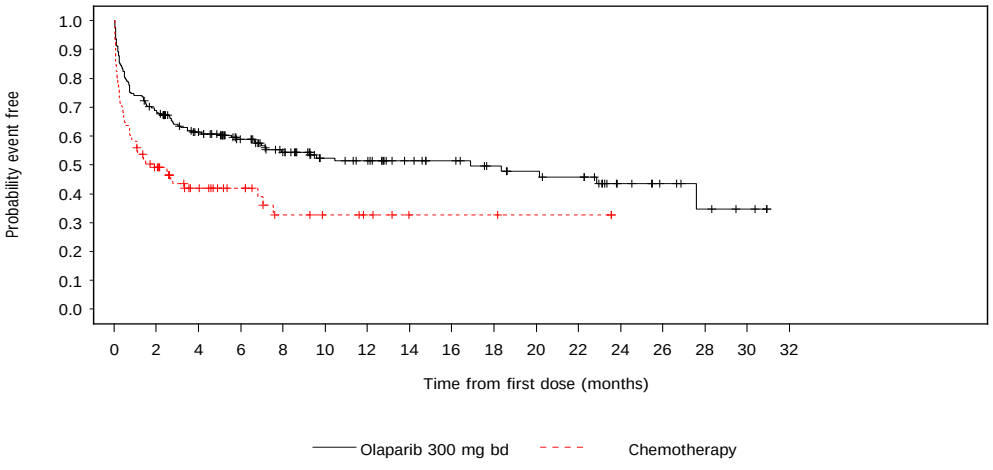
205	182	155	124	100	76	63	48	41	36	34	28	14	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	66	36	24	18	13	9	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Anhang 4-G2: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE nach SOC und PT

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.786 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: General disorders and administration site conditions
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



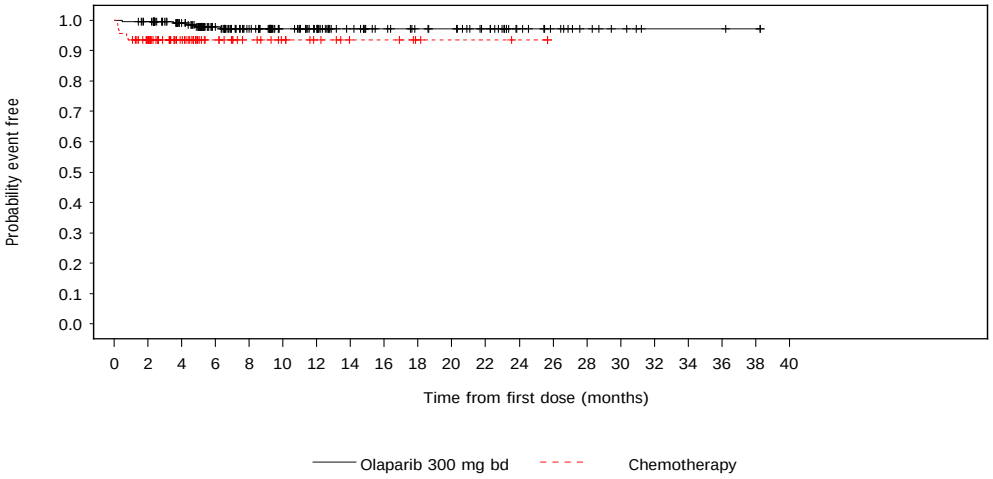
Number of patients at risk:

205	139	111	85	67	50	46	36	32	27	24	22	11	7	4	2	0	Olaparib 300 mg bd
91	41	24	17	9	7	5	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.798 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Mucosal inflammation
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



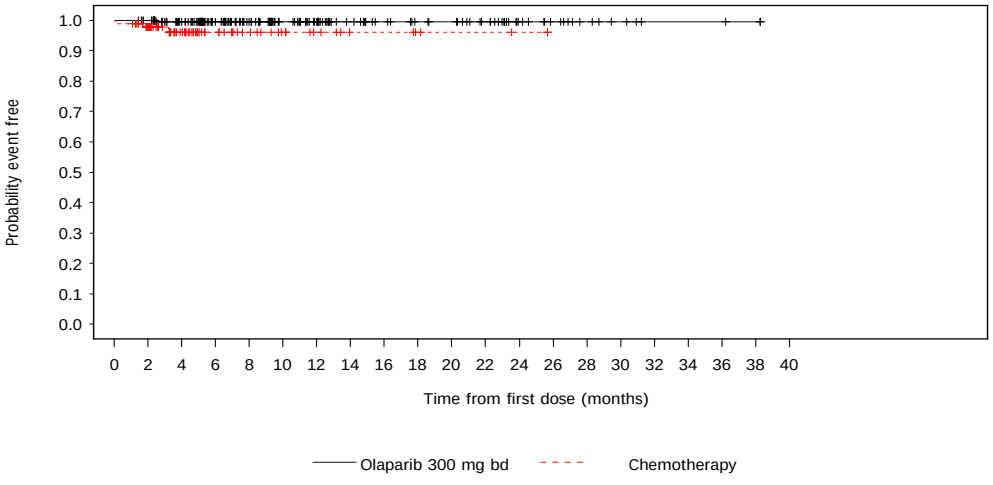
Number of patients at risk:

205	200	174	134	109	84	72	54	45	40	38	31	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	75	43	27	19	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.702 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Lacrimation increased
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



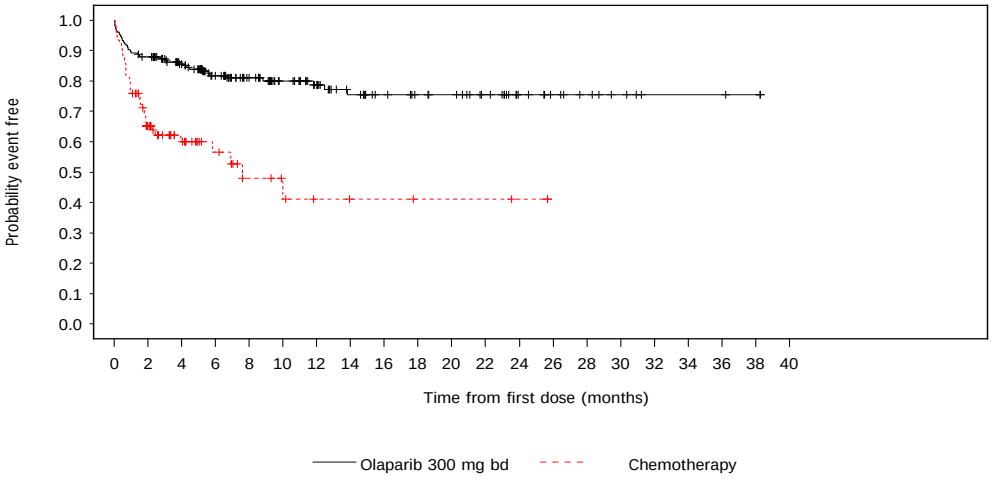
Number of patients at risk:

205	201	175	137	113	86	73	55	46	41	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	77	44	27	19	13	9	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.749 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



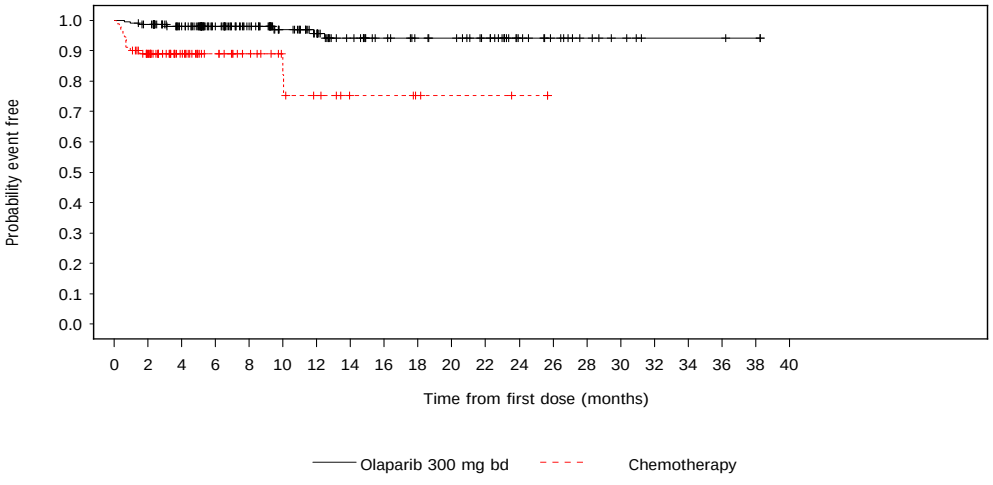
Number of patients at risk:

205	178	149	112	91	70	59	44	36	32	30	24	15	11	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	50	27	16	9	6	4	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.750 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Alopecia
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



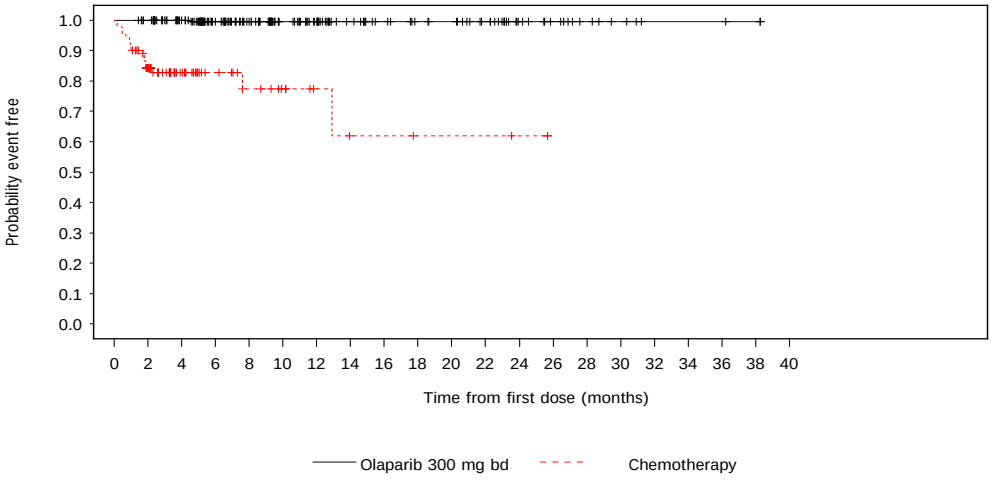
Number of patients at risk:

205	199	173	134	110	84	70	53	44	39	37	31	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	71	41	27	19	12	9	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.758 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



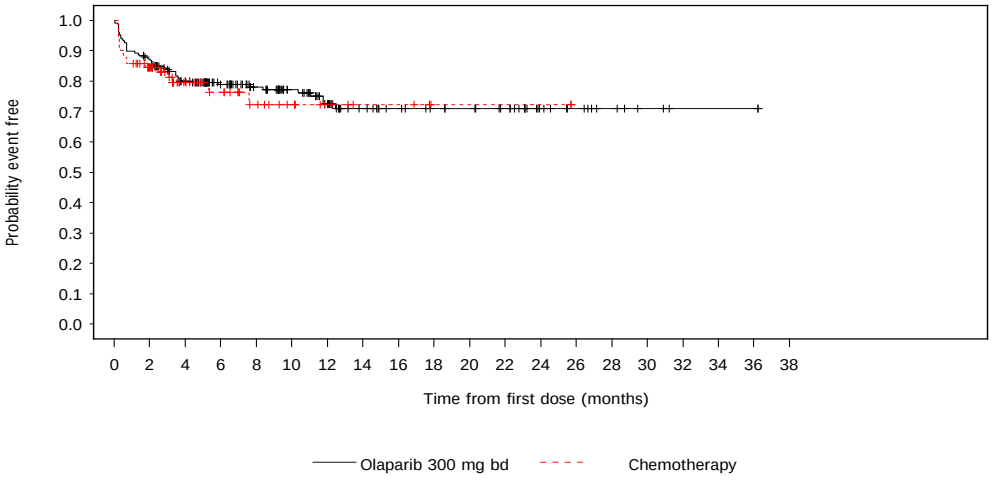
Number of patients at risk:

205	201	176	137	113	86	73	55	46	41	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	65	33	19	13	9	5	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.656 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Anaemia
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



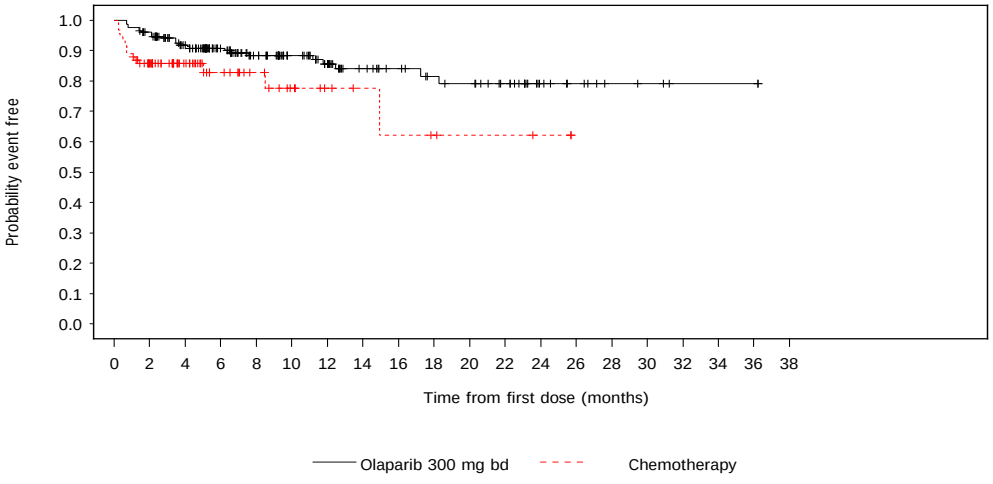
Number of patients at risk:

205	177	146	115	96	73	56	41	35	31	29	25	14	10	6	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	65	34	24	16	11	7	4	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.659 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Neutropenia
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



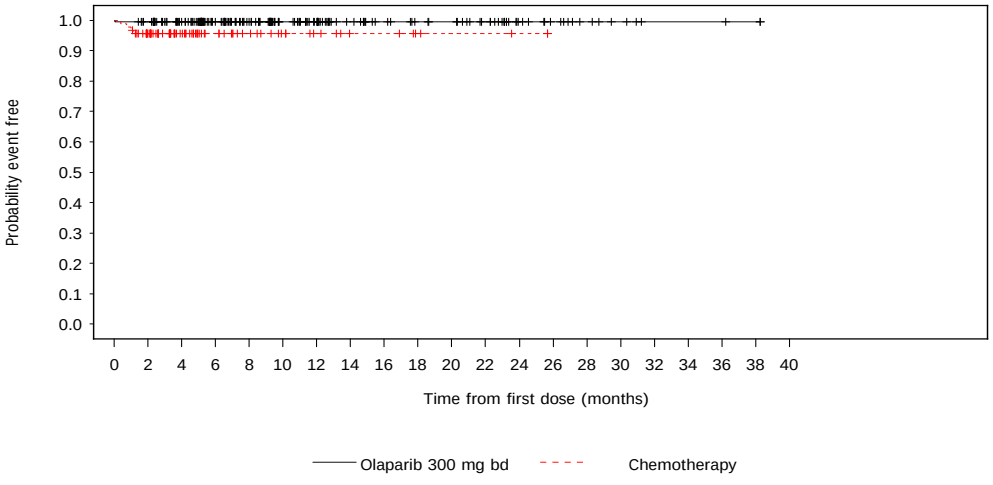
Number of patients at risk:

205	193	161	122	98	74	60	43	37	32	30	24	12	8	4	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	66	39	24	17	11	7	5	4	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.737 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Dry mouth
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



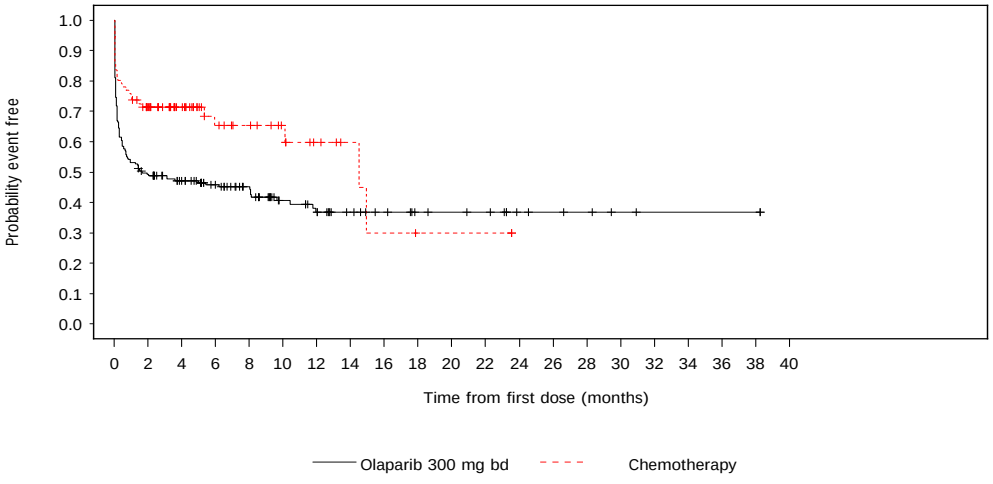
Number of patients at risk:

205	200	175	137	113	86	73	55	46	41	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	75	44	28	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.743 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Nausea
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



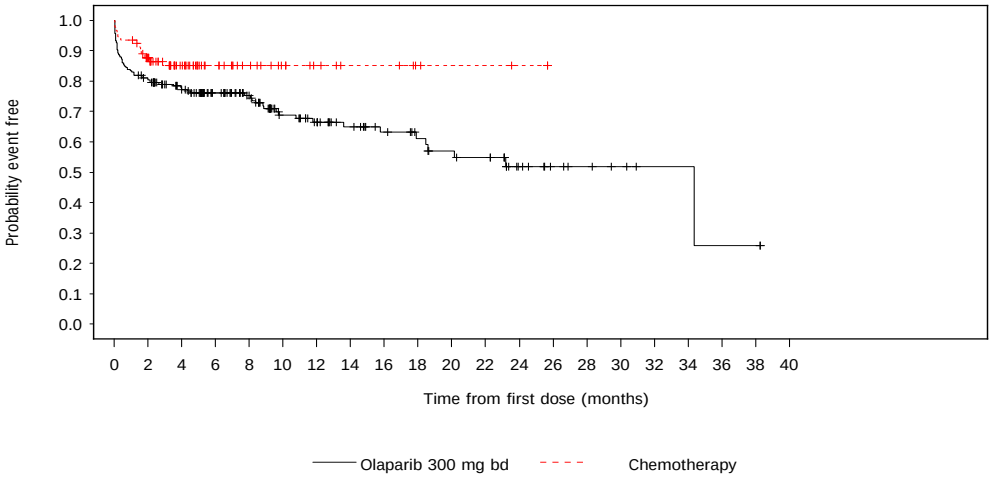
Number of patients at risk:

205	99	83	64	53	35	29	21	17	13	12	11	6	5	4	2	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	58	36	21	17	12	7	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.746 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Vomiting
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



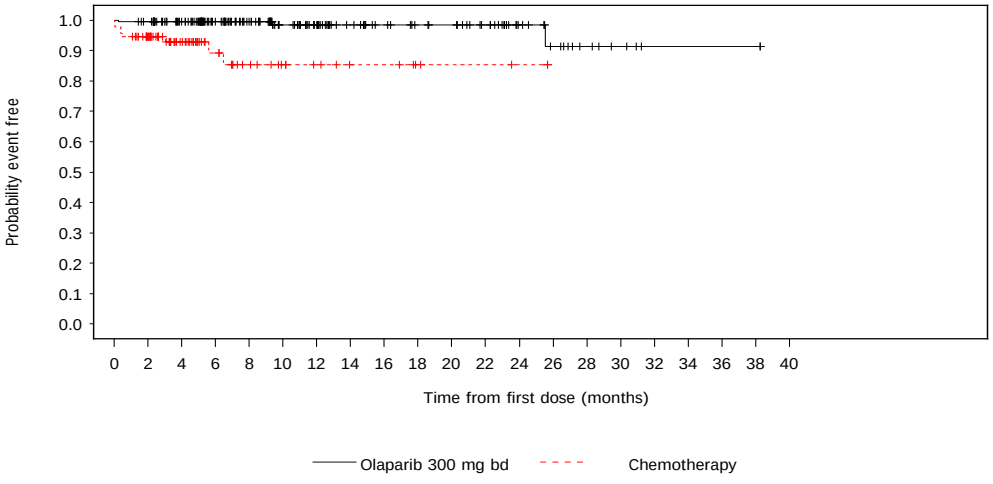
Number of patients at risk:

205	163	138	110	90	62	53	42	35	30	26	24	13	8	6	4	2	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	71	43	27	19	13	9	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.693 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Peripheral sensory neuropathy
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



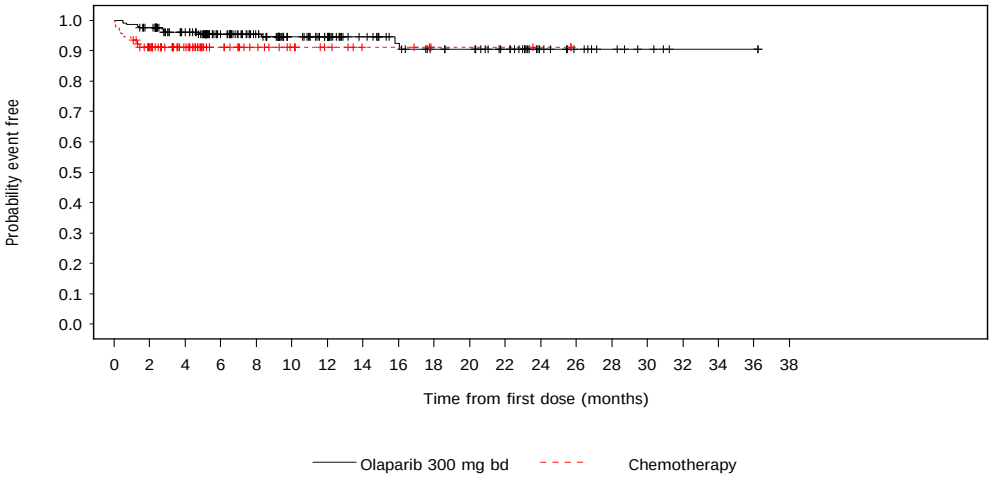
Number of patients at risk:

205	201	176	137	113	86	73	55	46	41	39	32	18	12	7	4	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	74	42	25	17	12	9	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.711 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Vascular disorders
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



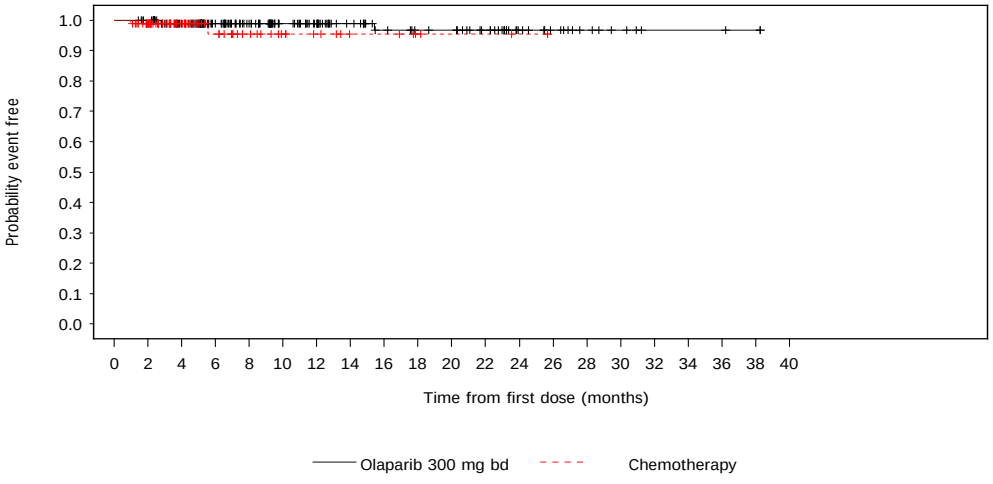
Number of patients at risk:

205	196	170	133	110	83	71	54	45	39	37	30	16	11	7	4	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	73	44	27	19	13	9	5	5	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.747 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Hepatobiliary disorders
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



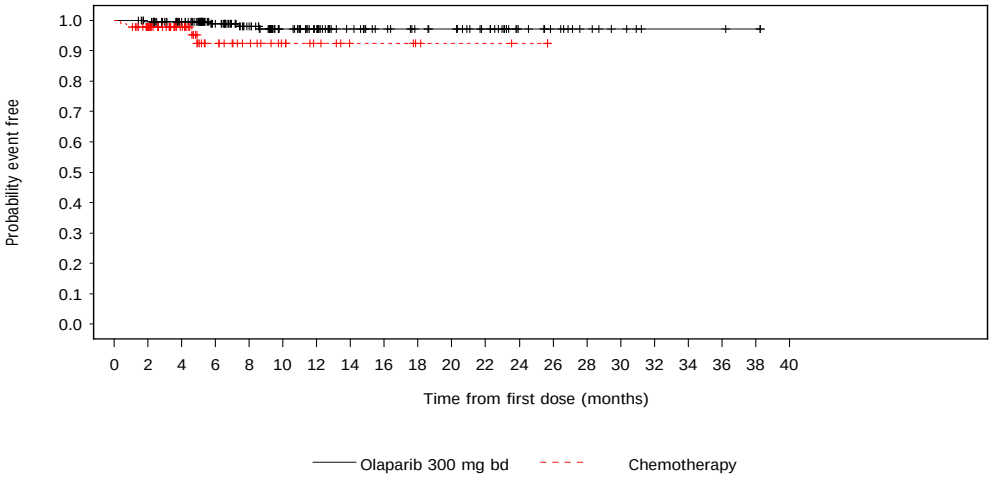
Number of patients at risk:

205	201	174	135	112	85	72	54	44	40	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	78	45	27	19	13	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.771 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Muscle spasms
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



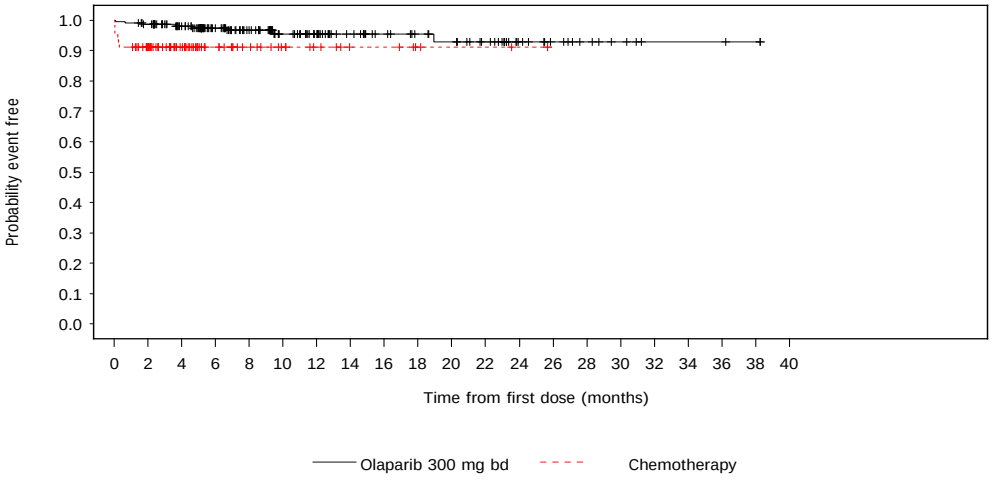
Number of patients at risk:

205	200	175	135	110	83	70	53	45	40	38	31	17	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	77	45	26	19	13	9	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.775 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Myalgia
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



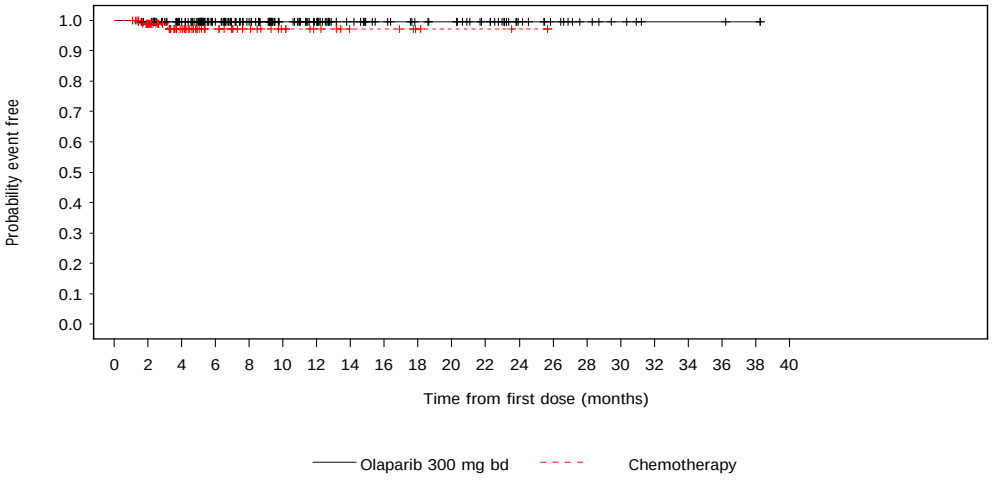
Number of patients at risk:

205	198	172	132	108	81	69	53	44	39	36	30	17	12	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	73	44	28	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.672 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Hypokalaemia
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



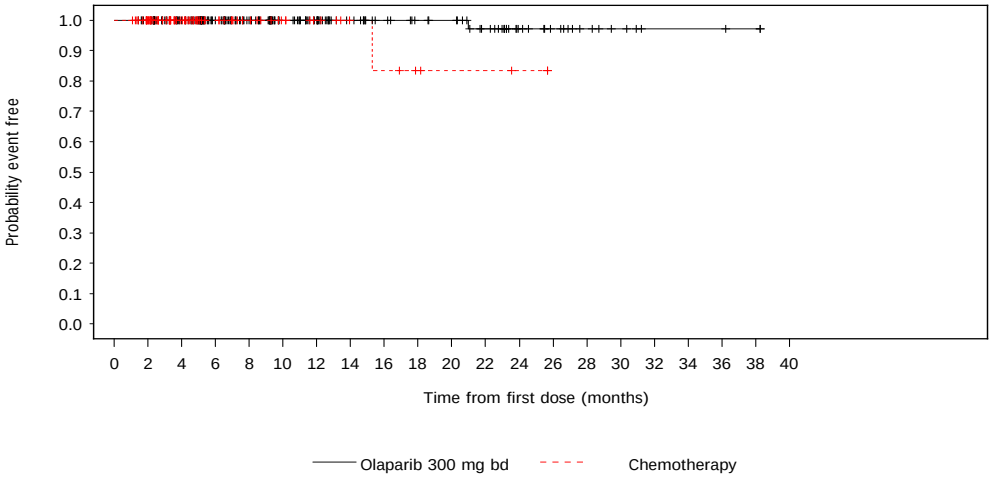
Number of patients at risk:

205	200	175	136	113	86	73	55	46	41	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	78	44	28	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.675 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Vitamin D deficiency
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



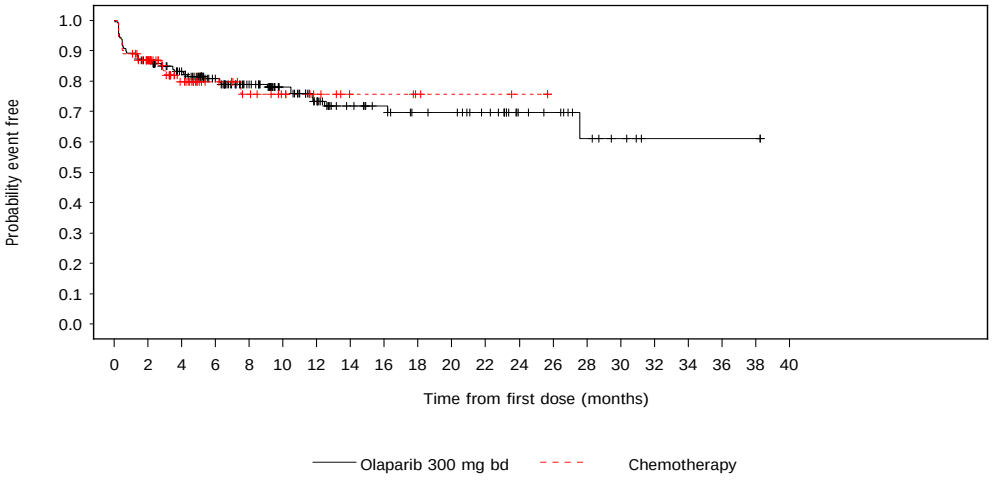
Number of patients at risk:

205	201	176	137	113	86	73	55	46	41	39	31	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	79	45	28	20	14	10	6	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.805 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Investigations
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



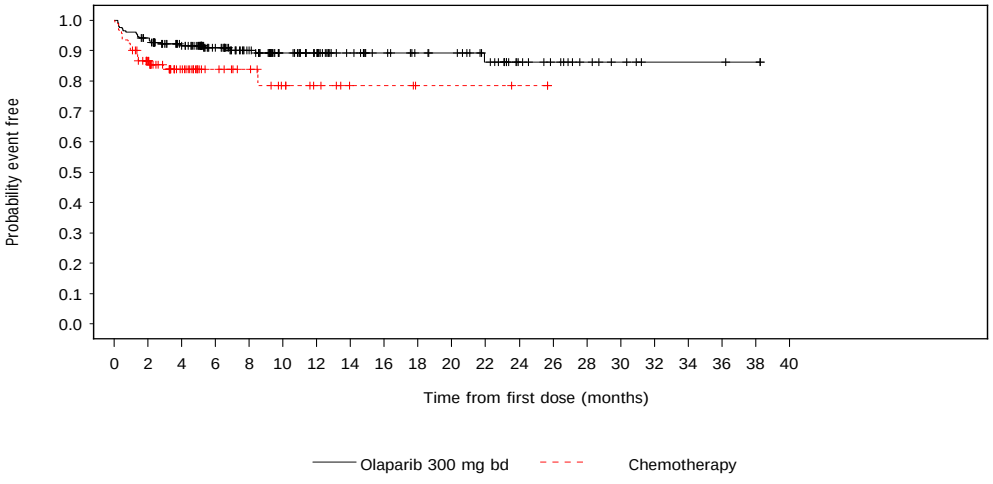
Number of patients at risk:

205	175	152	121	96	70	55	41	36	31	30	25	14	12	7	4	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	68	37	24	18	13	9	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.806 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Alanine aminotransferase increased
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



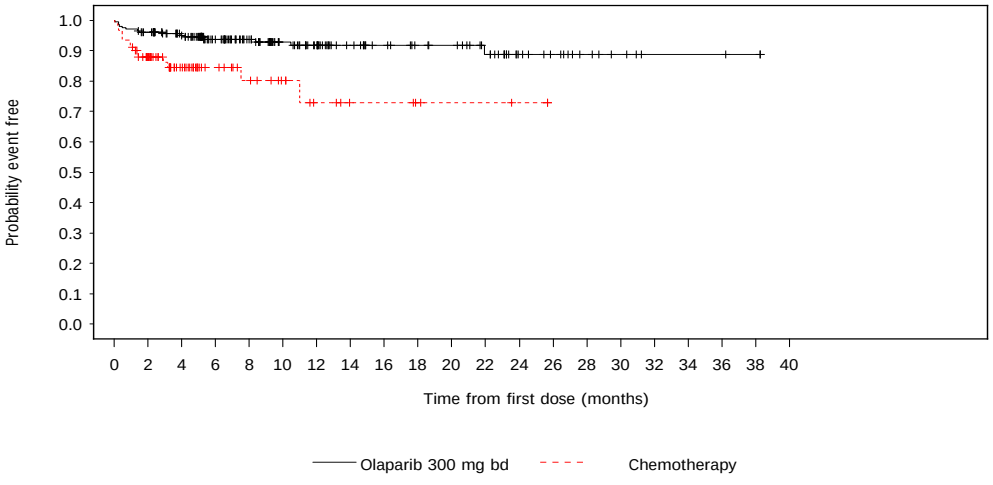
Number of patients at risk:

205	190	163	127	103	78	67	51	43	38	36	29	17	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	68	38	23	18	12	8	4	4	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.807 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Aspartate aminotransferase increased
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



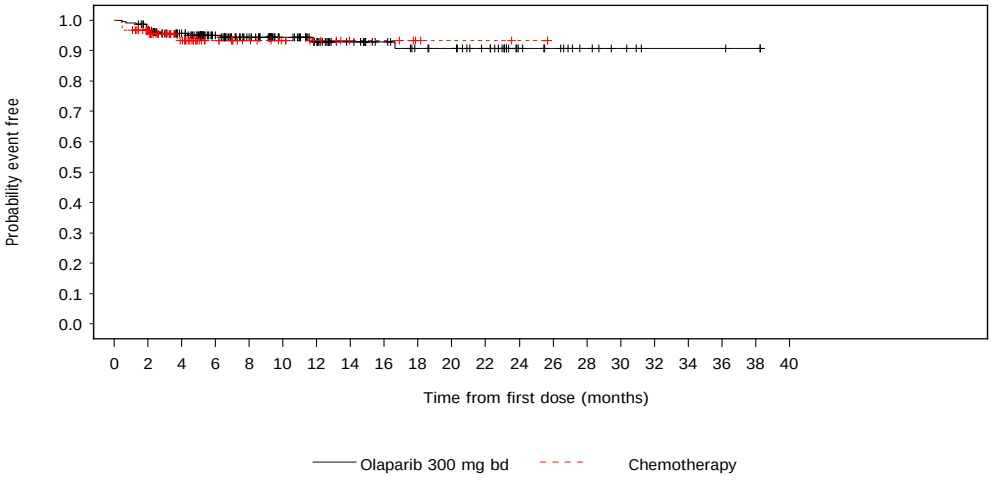
Number of patients at risk:

205	193	170	130	106	80	68	52	44	39	37	30	17	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	69	39	24	18	13	8	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.817 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Neutrophil count decreased
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



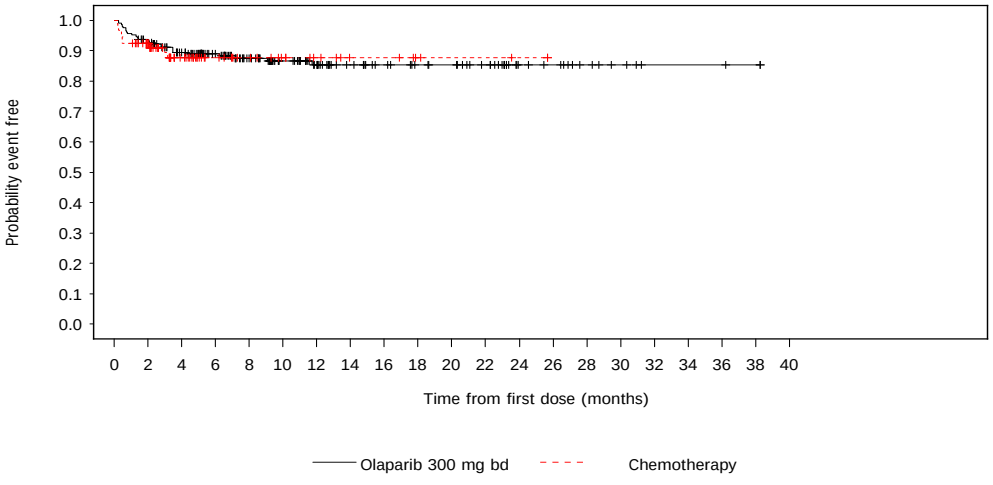
Number of patients at risk:

205	197	171	134	110	83	69	53	44	38	36	30	16	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	76	42	26	19	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.822 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: White blood cell count decreased
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



Number of patients at risk:

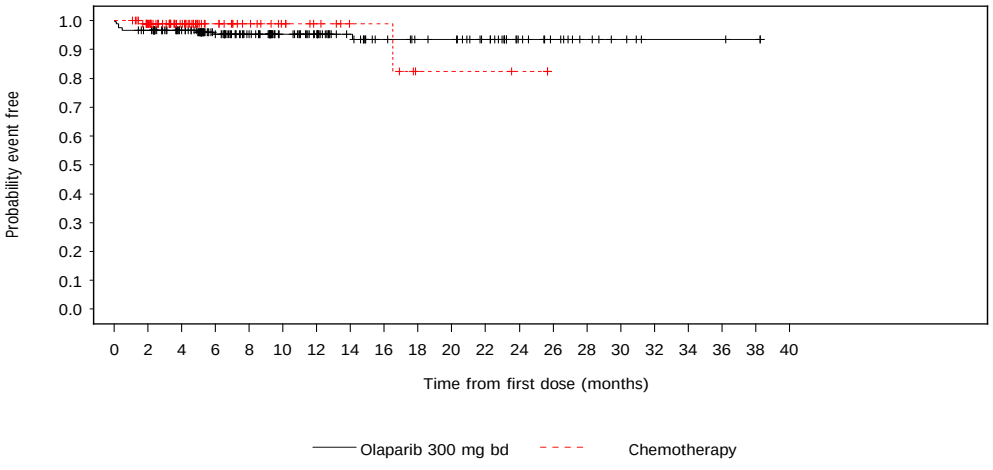
205	188	161	129	104	78	64	49	42	37	35	29	15	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	73	39	25	19	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Anhang 4-G3: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE nach SOC und PT

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.610 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ SOC: General disorders and administration site conditions
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



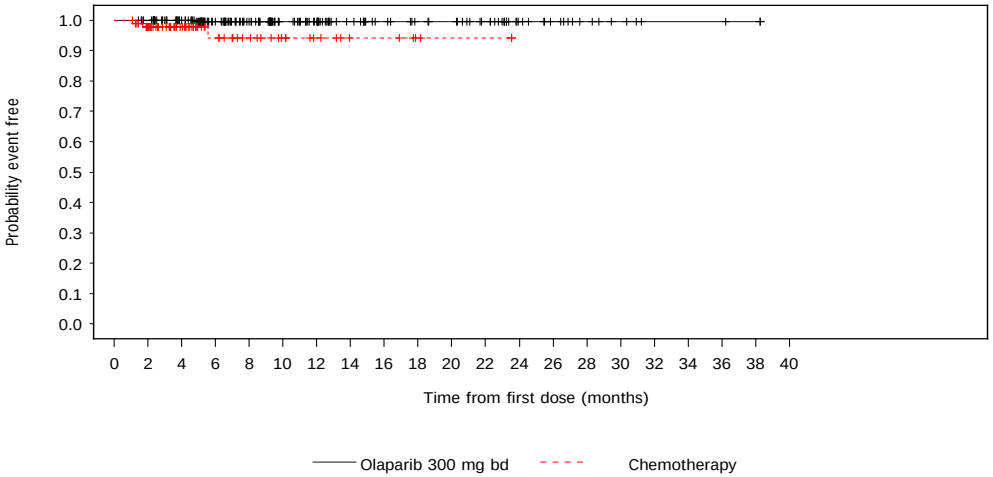
Number of patients at risk:

205	195	171	132	108	83	71	53	43	39	38	31	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	78	45	28	20	14	10	6	6	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.603 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



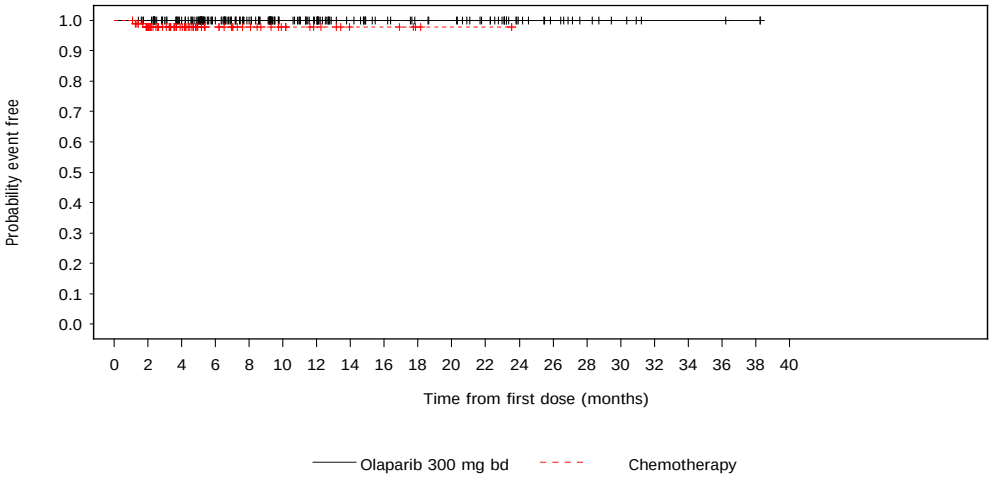
Number of patients at risk:

205	201	176	137	113	86	73	55	46	41	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	77	43	26	19	13	9	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.604 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



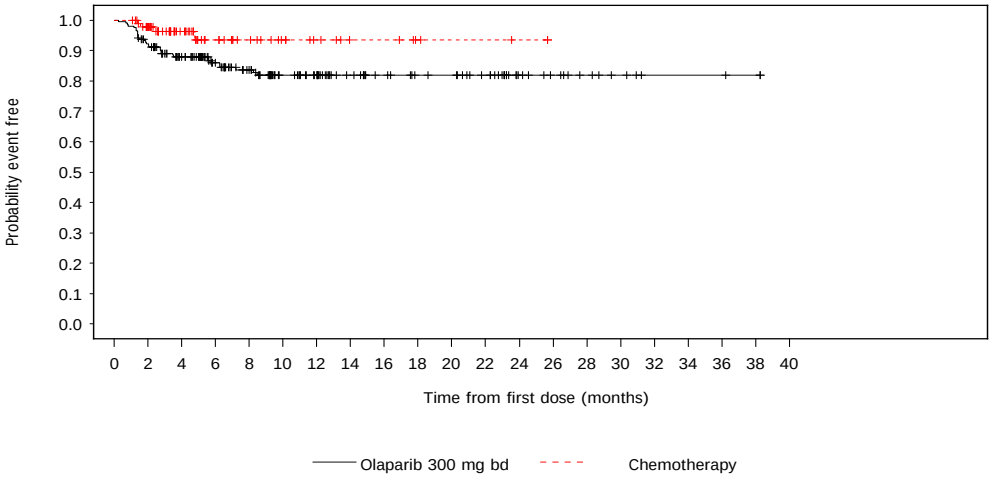
Number of patients at risk:

205	201	176	137	113	86	73	55	46	41	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	77	43	27	19	13	9	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.584 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ PT: Anaemia
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



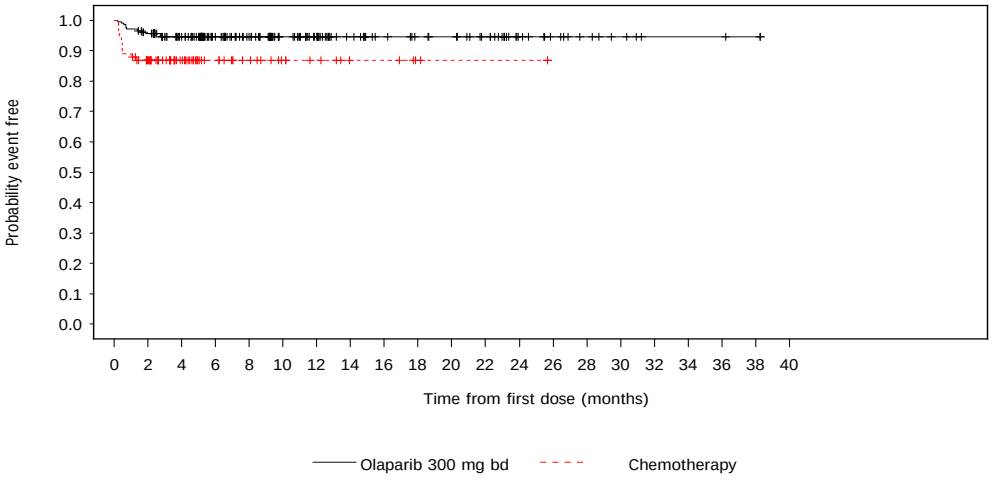
Number of patients at risk:

205	185	155	120	101	76	67	50	42	37	36	30	16	12	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	78	43	27	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.588 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ PT: Neutropenia
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



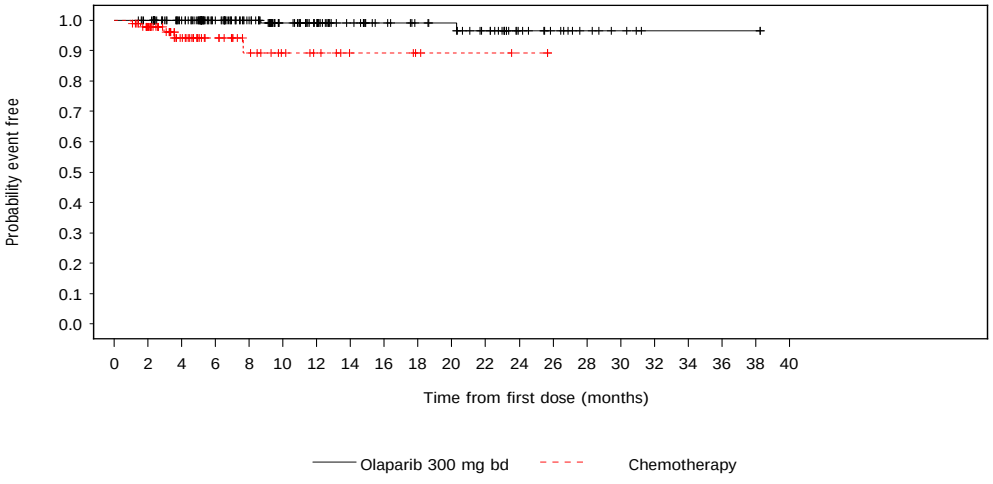
Number of patients at risk:

205	192	166	128	108	83	70	52	43	39	37	31	17	12	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	71	41	25	18	12	9	5	5	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.594 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ SOC: Vascular disorders
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



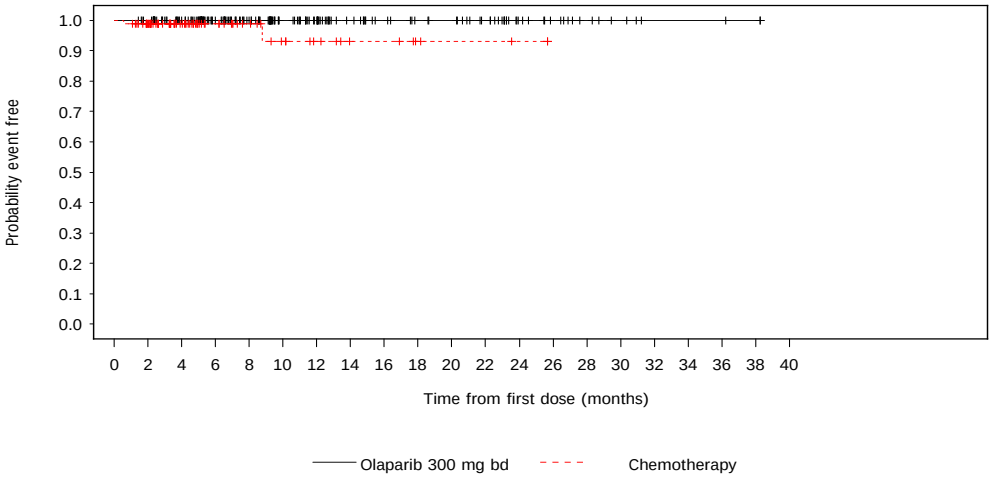
Number of patients at risk:

205	201	176	137	113	85	72	54	45	40	38	31	17	12	7	4	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	77	42	27	18	12	9	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.602 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ SOC: Hepatobiliary disorders
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



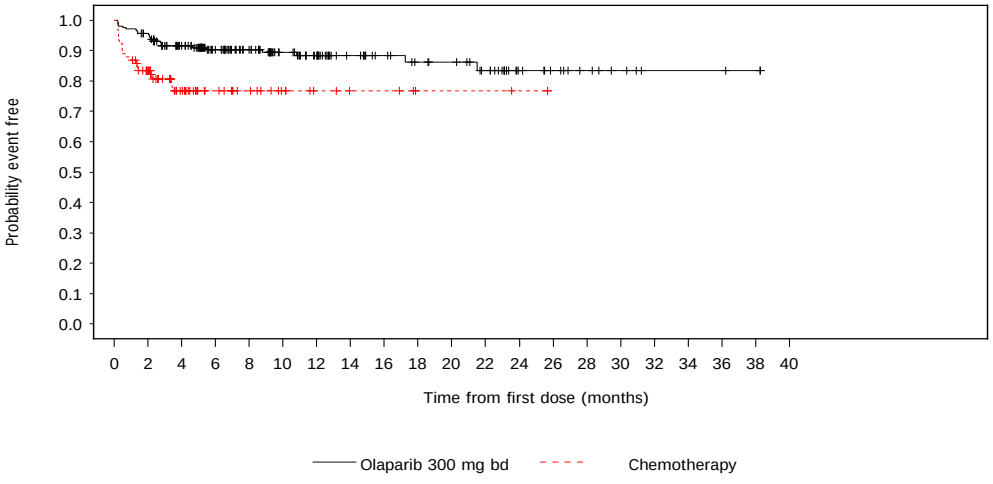
Number of patients at risk:

205	201	176	137	113	86	73	55	46	41	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	78	45	28	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.613 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ SOC: Investigations
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



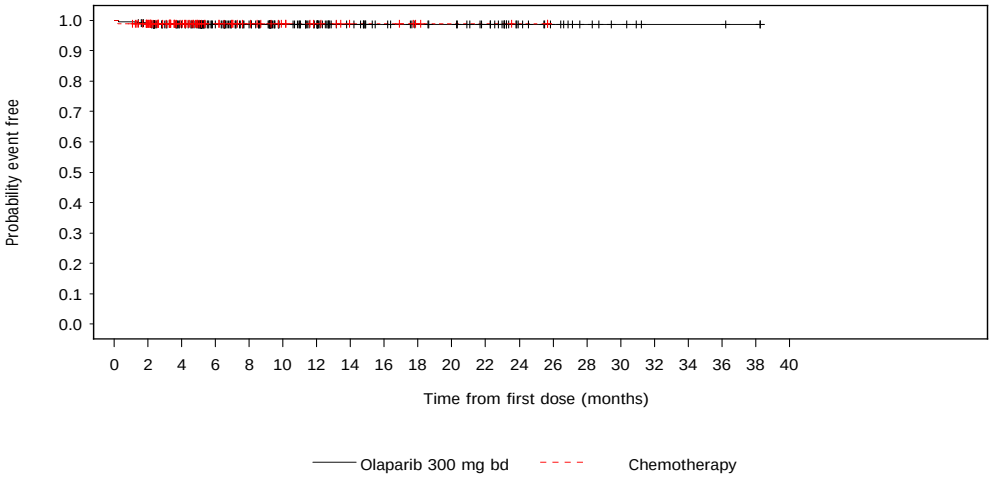
Number of patients at risk:

205	193	163	125	104	81	69	51	43	38	36	30	16	12	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	66	36	23	17	11	7	5	5	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.614 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ PT: Alanine aminotransferase increased
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



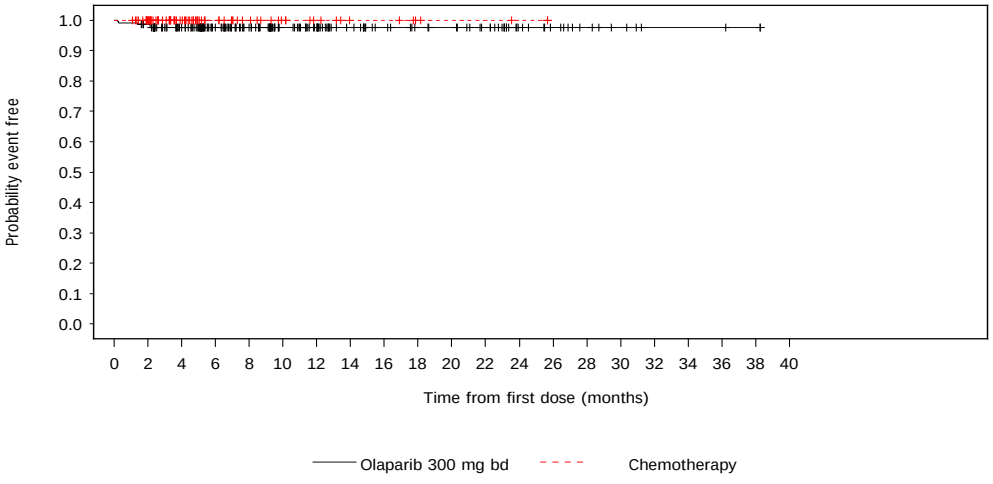
Number of patients at risk:

205	199	173	134	111	85	72	54	45	40	38	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	79	45	28	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.615 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ PT: Aspartate aminotransferase increased
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



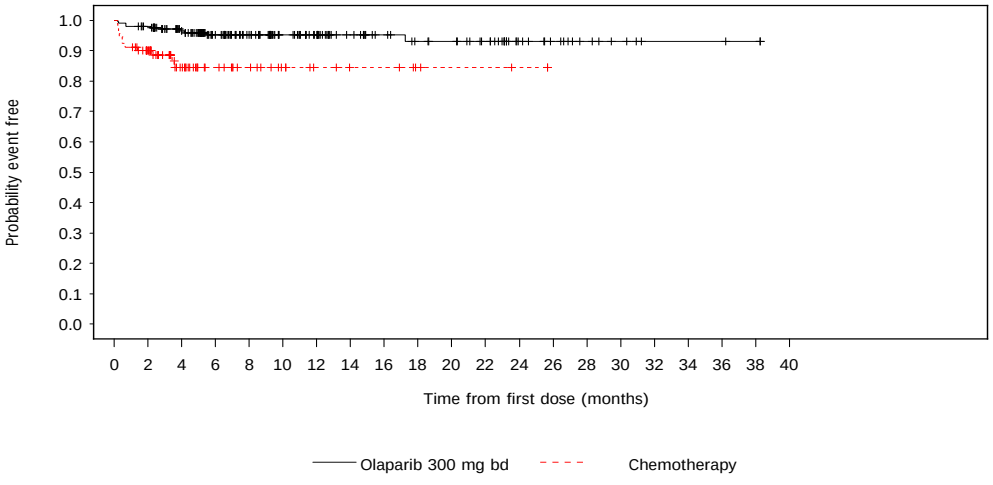
Number of patients at risk:

205	199	172	133	111	85	72	54	45	40	38	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	79	45	28	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.619 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ PT: Neutrophil count decreased
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



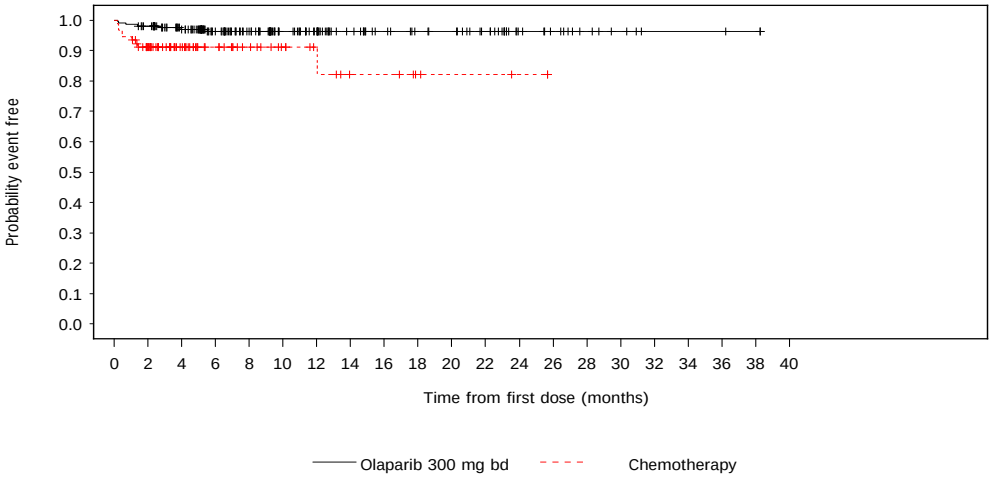
Number of patients at risk:

205	197	170	130	107	84	72	54	45	40	38	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	71	37	24	18	12	8	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.622 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ PT: White blood cell count decreased
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



Number of patients at risk:

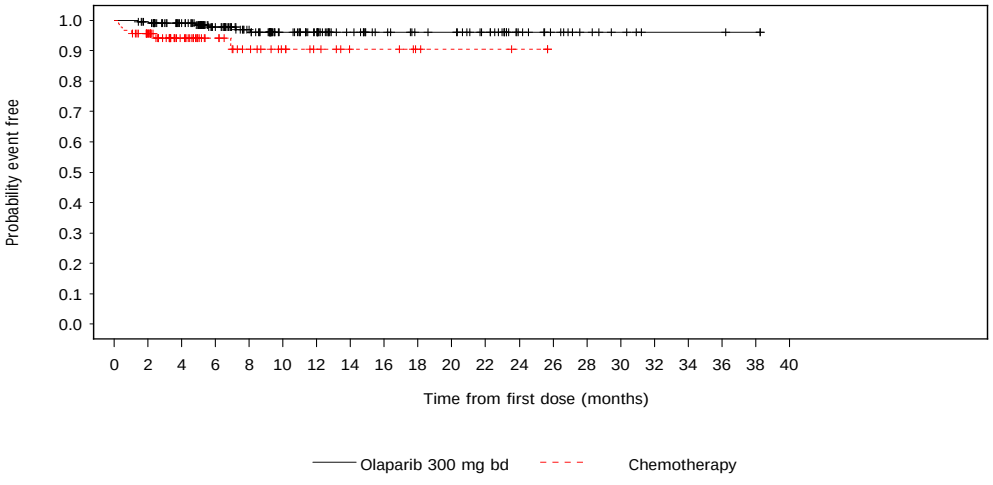
205	197	171	132	109	84	72	54	45	40	38	31	17	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	72	42	28	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Anhang 4-G4: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC und PT

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.532 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SAE SOC: Blood and lymphatic system disorders, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



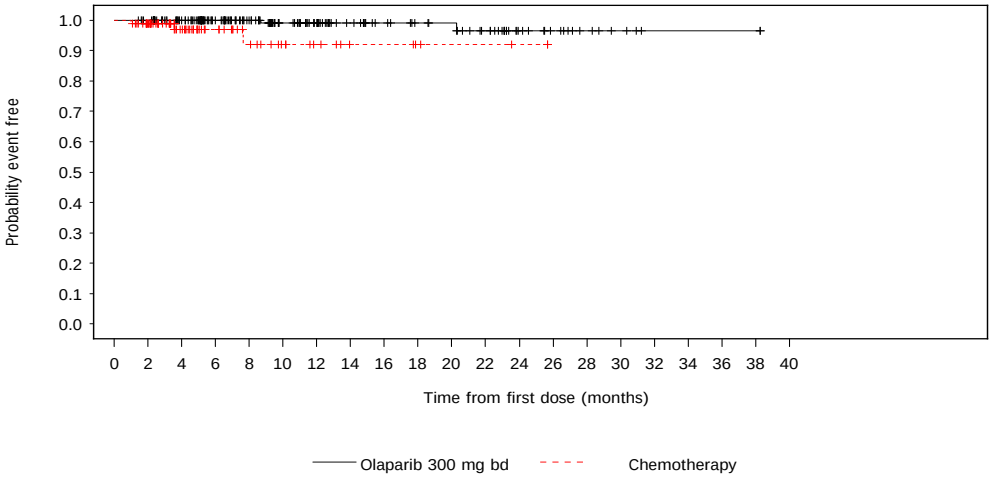
Number of patients at risk:

205	200	175	134	110	84	72	54	45	40	39	32	18	13	8	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	77	44	28	20	14	10	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.2.542 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SAE SOC: Vascular disorders, total
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



Number of patients at risk:

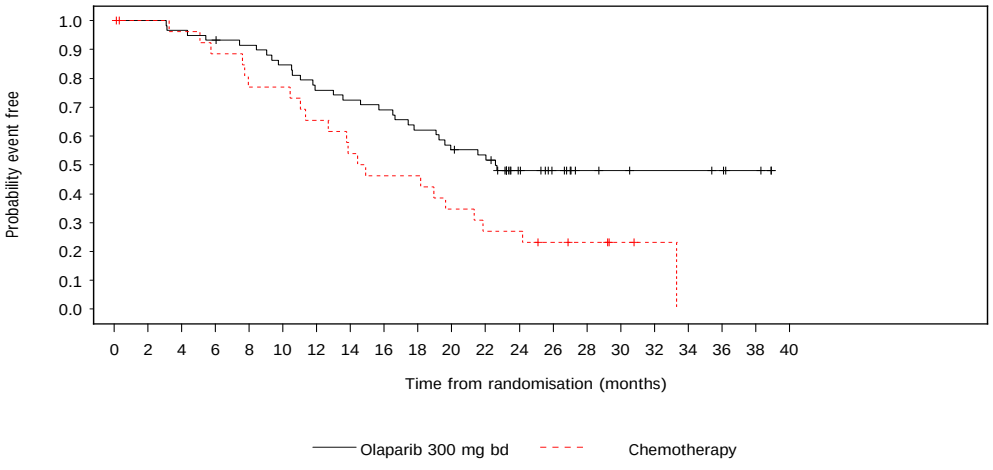
205	201	176	137	113	85	72	54	45	40	38	31	17	12	7	4	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
91	78	44	28	19	13	9	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes2.sas f_ttemainaes2 14MAY2019:16:07 krgf001

Anhang 4-G5: Kaplan-Meier-Kurven bzw. grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung für Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.1.2.3.1 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of overall survival for Received previous chemotherapy for metastatic breast cancer=No
Full Analysis, DCO 25SEP2017



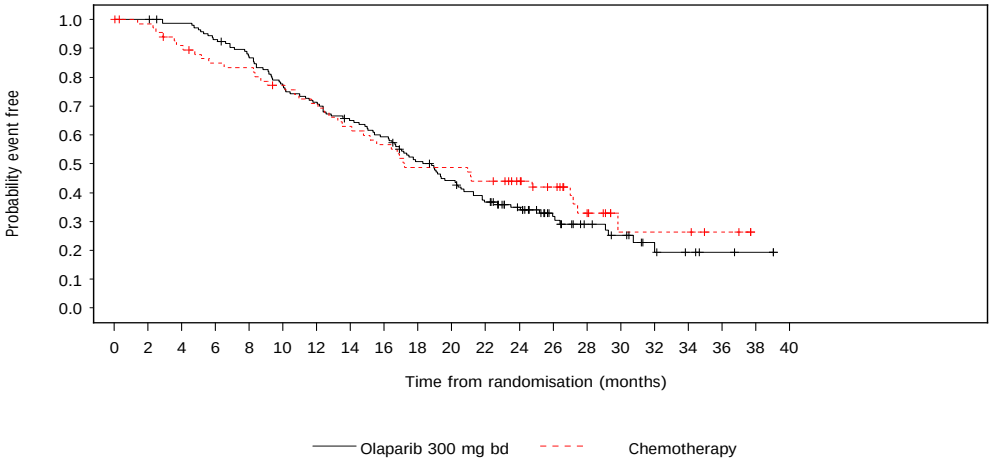
Number of patients at risk:

59	59	57	55	53	49	44	42	40	36	32	30	17	12	7	6	5	5	4	2	0	Olaparib 300 mg bd
28	26	25	23	20	20	17	14	12	12	9	7	7	5	4	2	1	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubef.sas f_ttesubef 14MAY2019:12:33 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.1.2.3.2 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of overall survival for Received previous chemotherapy for metastatic breast cancer=Yes
Full Analysis, DCO 25SEP2017



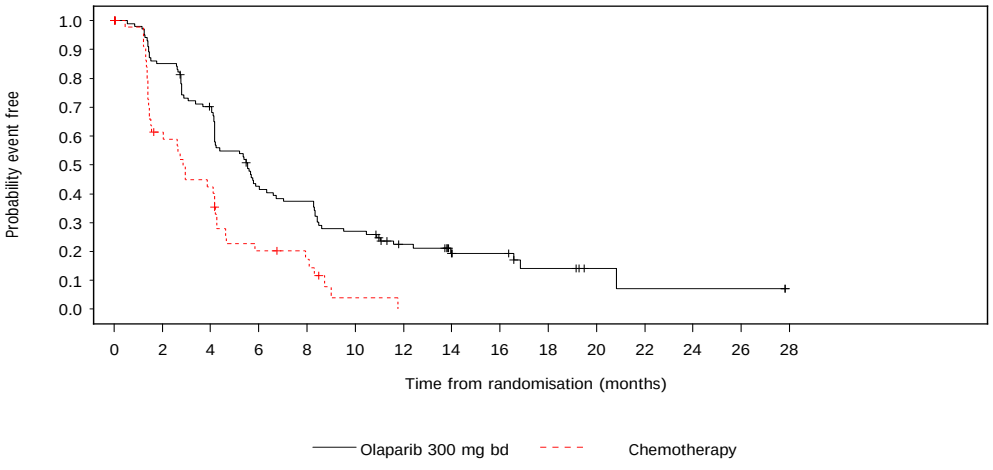
Number of patients at risk:

146	146	142	134	125	110	102	92	84	70	60	49	38	24	16	12	7	4	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
69	66	60	55	54	49	45	40	36	31	31	28	23	18	11	4	4	4	2	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubef.sas f_ttesubef 14MAY2019:12:33 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.1.1.3.1 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) for Receptor status=ER and PgR negative
Full Analysis Set, DCO 09DEC2016



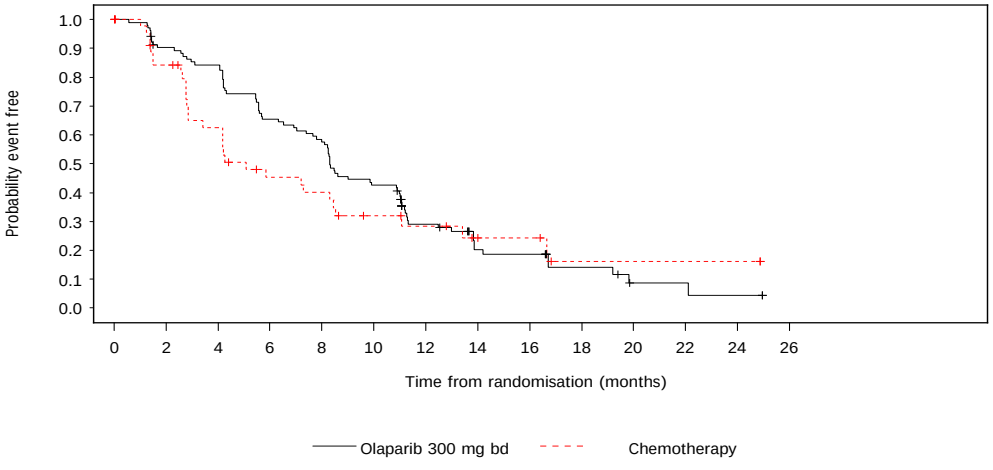
Number of patients at risk:

102	86	69	41	36	26	17	10	9	5	2	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
48	26	18	8	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubef.sas f_ttesubef 14MAY2019:12:33 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.1.1.3.2 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) for Receptor status=ER and/or PgR positive
Full Analysis Set, DCO 09DEC2016



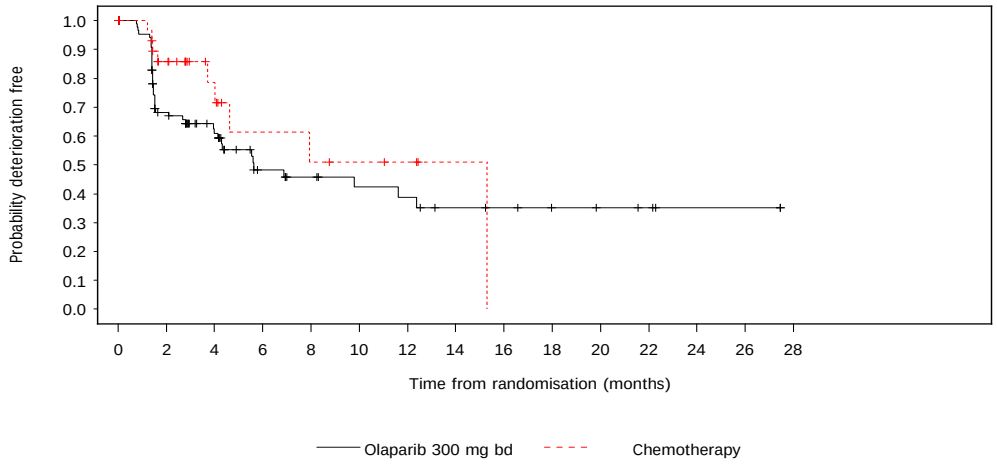
Number of patients at risk:

103	91	85	66	58	43	23	13	12	6	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
49	37	26	17	15	10	8	4	4	1	1	1	1	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubef.sas f_ttesubef 14MAY2019:12:33 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.4 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue time to deterioration for Age at randomisation
v2=<median 44
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



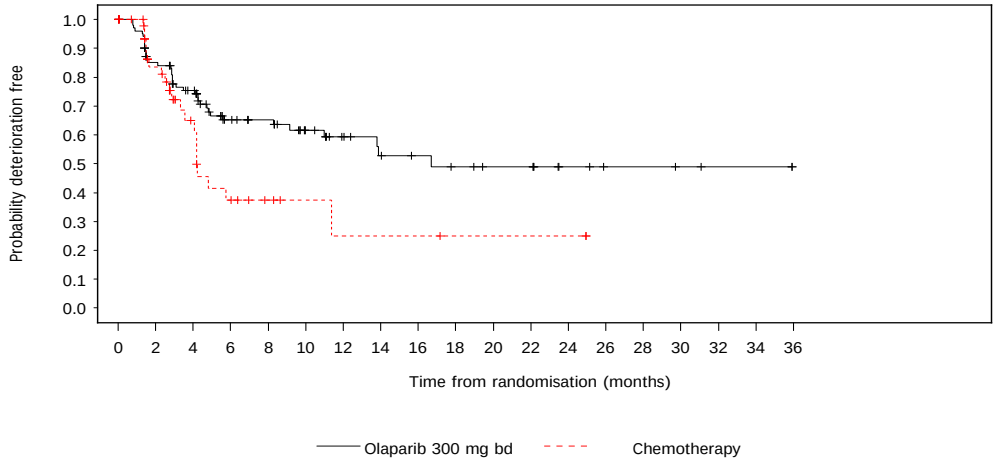
Number of patients at risk:

94	53	36	19	15	12	11	8	7	5	4	3	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
36	21	11	6	5	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.5 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue time to deterioration for Age at randomisation
v2=>=median 44
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



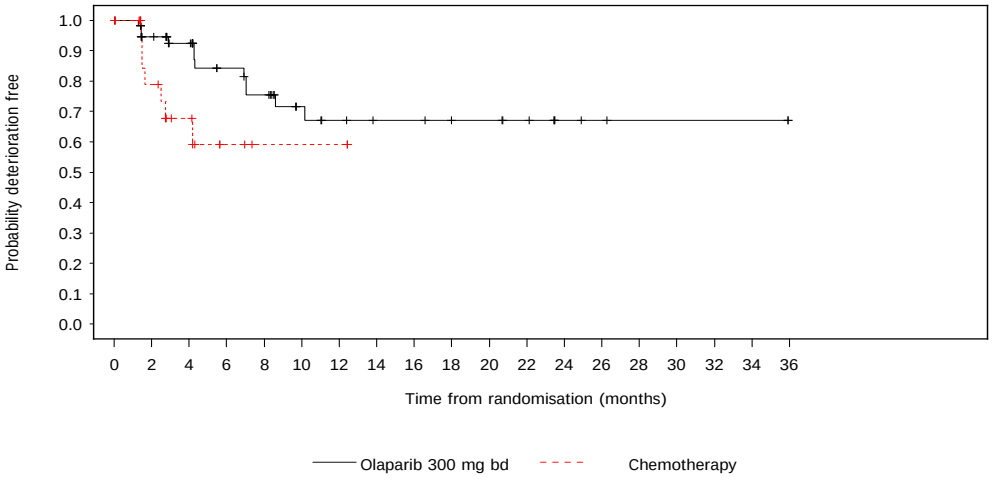
Number of patients at risk:

104	82	67	44	39	27	20	16	14	12	10	10	5	3	3	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
55	32	17	9	5	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.6 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain time to deterioration for Region=Asia
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



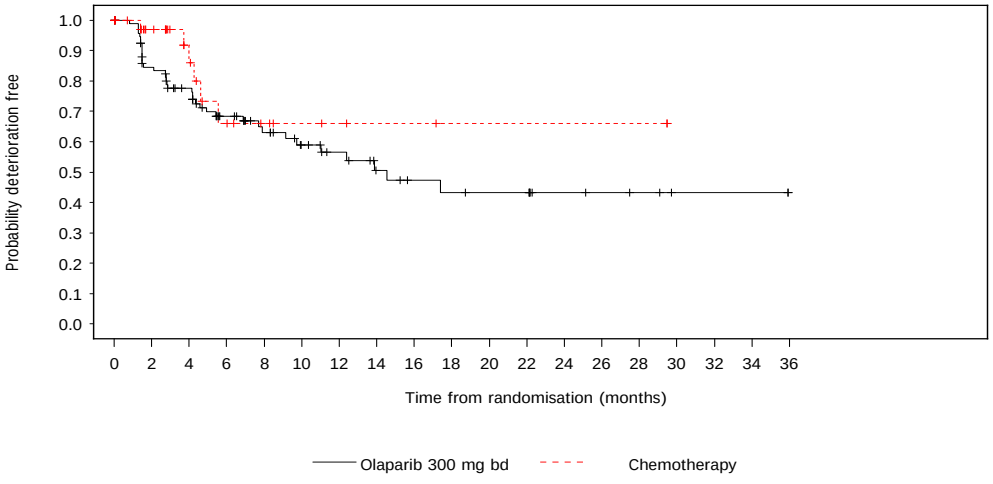
Number of patients at risk:

59	49	41	29	25	16	13	11	11	9	9	7	3	2	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
27	15	9	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.7 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain time to deterioration for Region=Europe
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



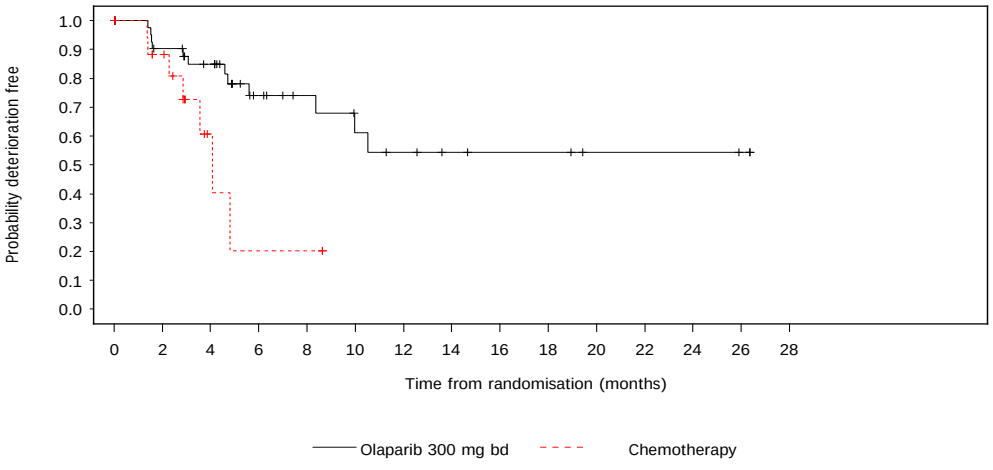
Number of patients at risk:

96	74	62	44	34	26	21	15	12	11	10	10	5	4	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
39	26	16	9	6	4	3	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.8 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain time to deterioration for Region=North and South America
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



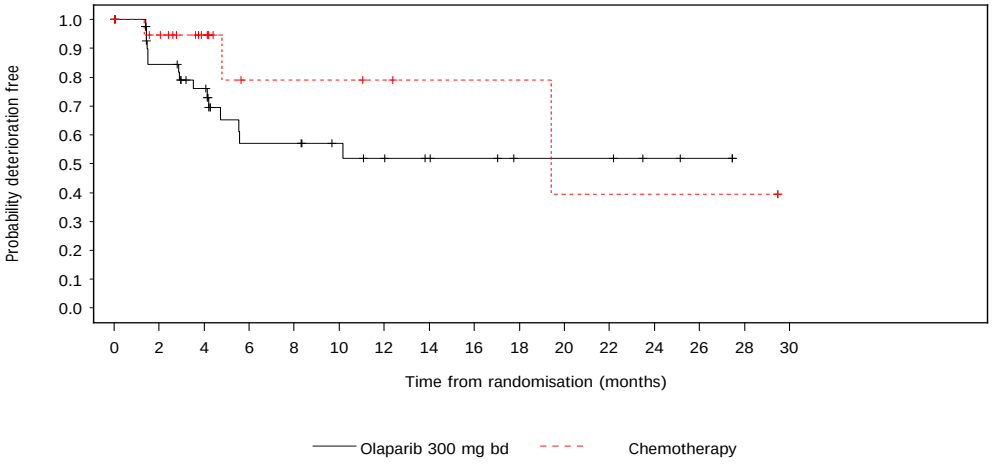
Number of patients at risk:

46	36	30	16	12	9	7	5	4	4	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
21	13	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.9 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Loss of appetite time to deterioration for Progressive disease at time of randomisation=No
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



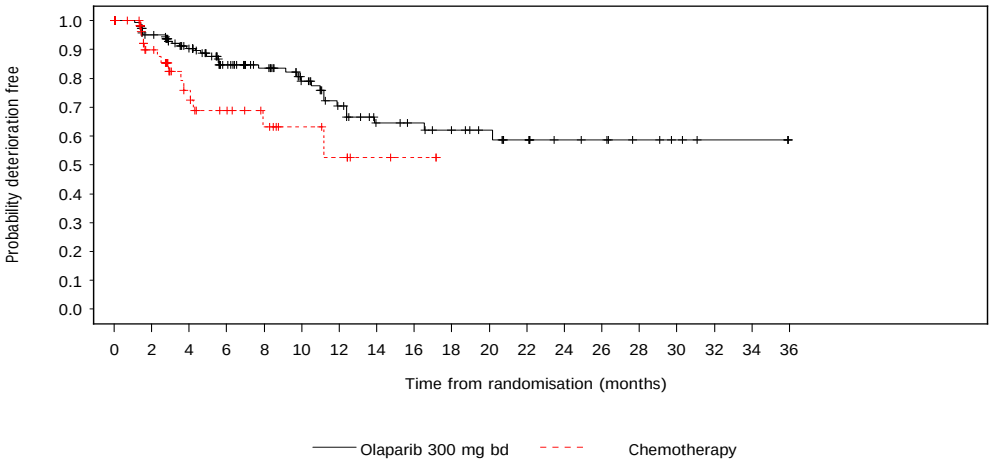
Number of patients at risk:

45	32	25	14	14	11	9	7	6	4	4	4	2	1	0	0	Olaparib 300 mg bd
23	17	10	4	4	4	3	2	2	2	1	1	1	1	1	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.10 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Loss of appetite time to deterioration for Progressive disease at time of randomisation=Yes
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



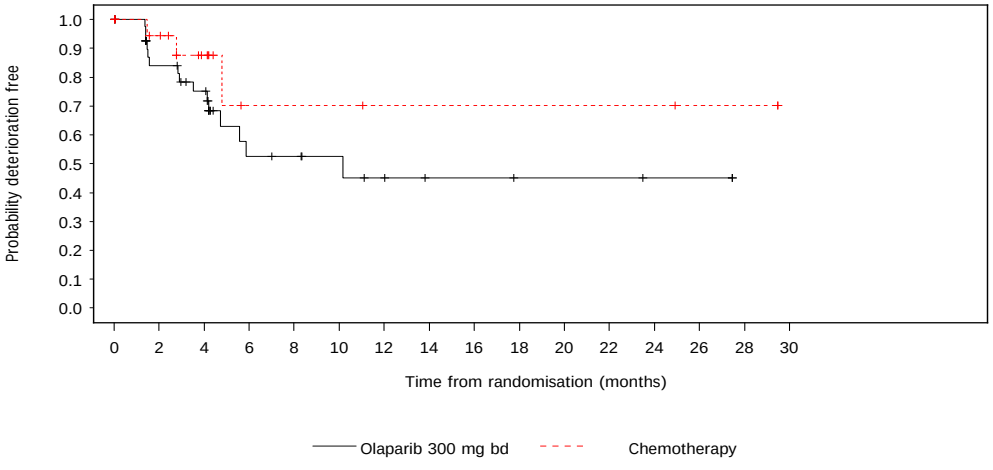
Number of patients at risk:

150	131	109	80	66	51	38	28	26	22	19	15	10	9	6	4	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
67	40	22	16	11	7	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.11 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Insomnia time to deterioration for Progressive disease at time of randomisation=No
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



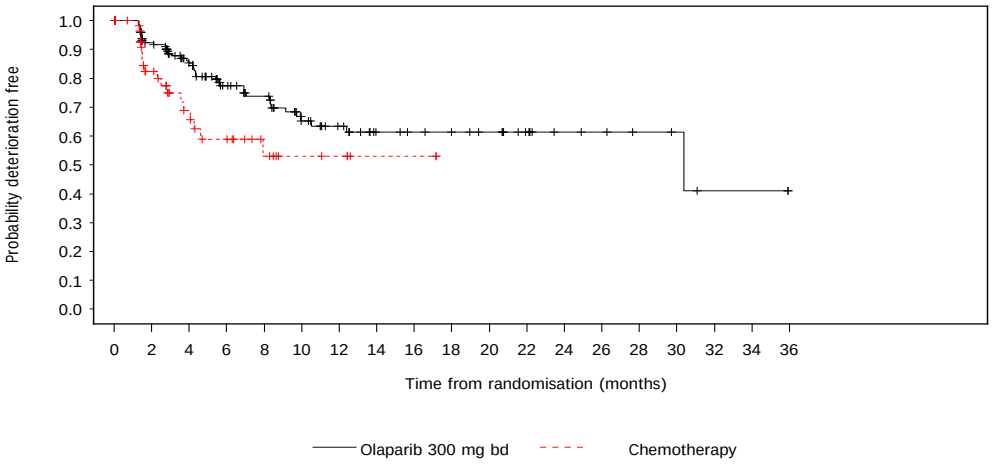
Number of patients at risk:

44	30	24	10	9	7	5	3	3	2	2	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bd
22	16	9	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.12 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Insomnia time to deterioration for Progressive disease at time of randomisation=Yes
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



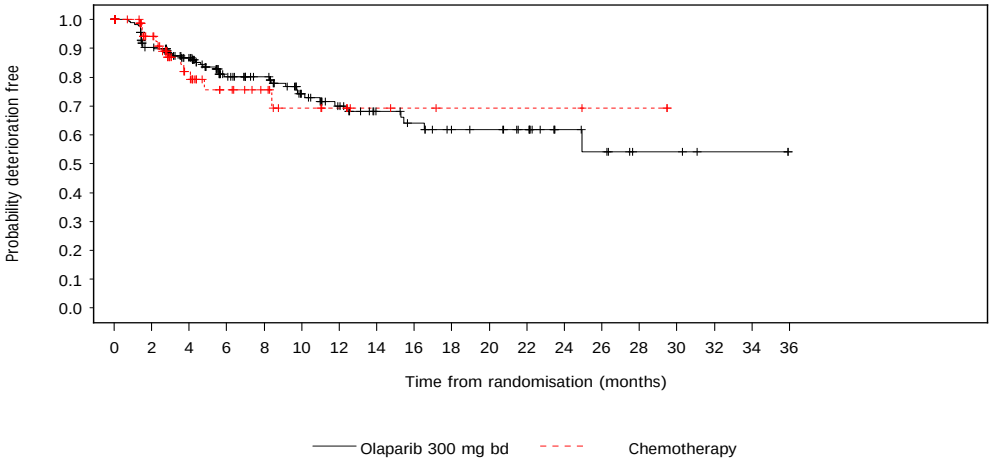
Number of patients at risk:

150	127	99	67	58	40	32	23	21	19	17	12	7	6	4	3	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
65	36	22	16	9	5	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.13 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Diarrhoea time to deterioration for Age at randomisation=<65
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



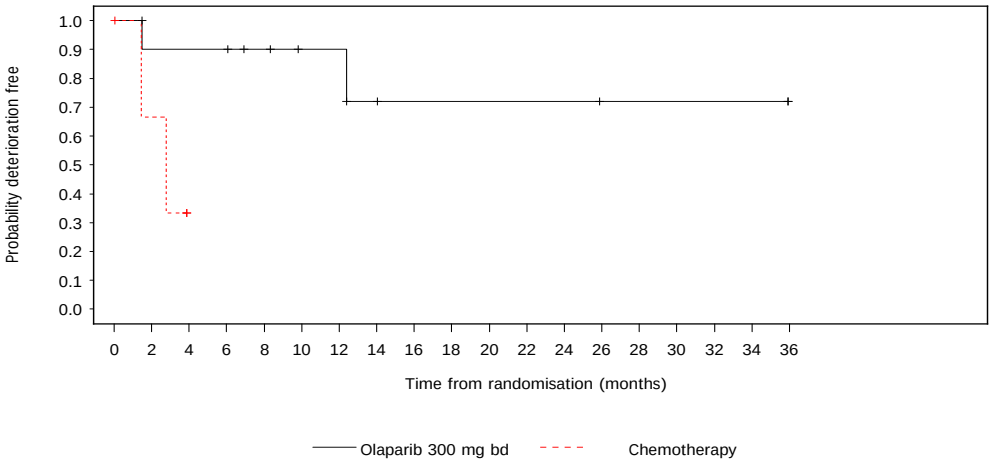
Number of patients at risk:

191	154	127	87	76	55	43	33	29	23	22	18	9	7	3	3	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
89	58	31	19	14	9	7	4	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.14 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Diarrhoea time to deterioration for Age at randomisation=>=65
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



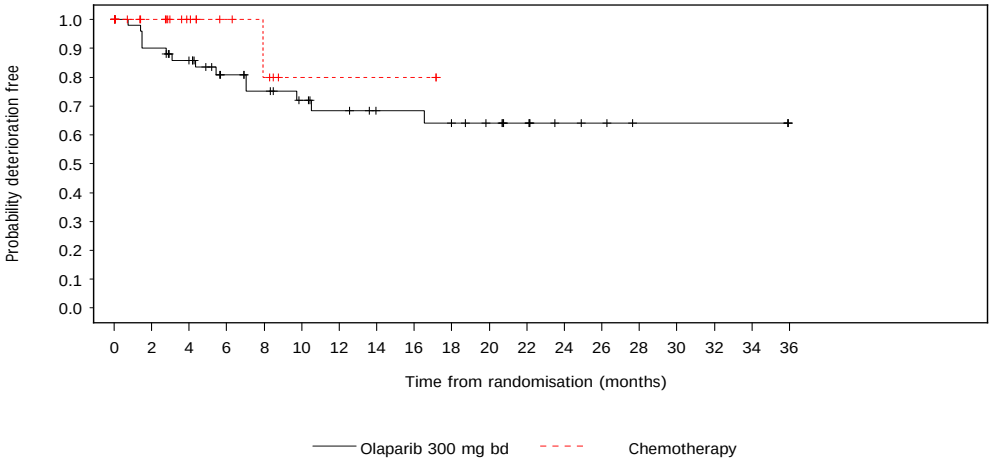
Number of patients at risk:

11	9	9	9	7	5	5	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.15 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Financial difficulties time to deterioration for Received previous chemotherapy for metastatic breast cancer=No
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



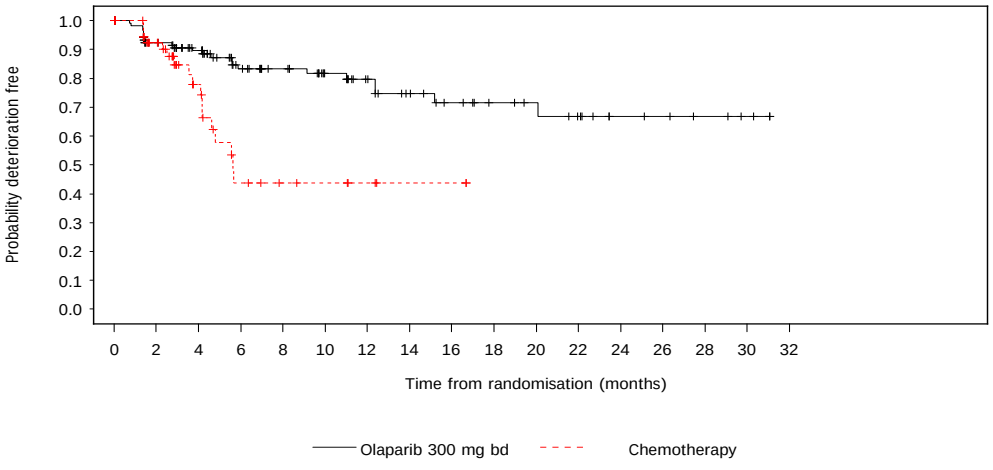
Number of patients at risk:

52	45	39	30	26	22	19	16	16	14	12	9	5	4	2	2	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
25	16	10	6	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.16 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Financial difficulties time to deterioration for Received previous chemotherapy for metastatic breast cancer=Yes
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



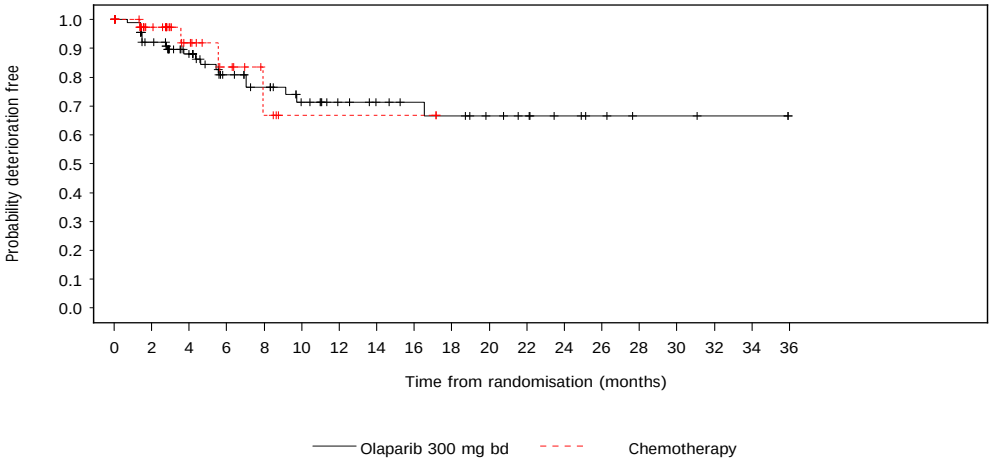
Number of patients at risk:

126	101	86	62	53	41	33	26	21	17	15	12	7	6	4	2	0	Olaparib 300 mg bd
63	42	21	9	6	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.17 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Financial difficulties time to deterioration for BRCA mutation type=BRCA1
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



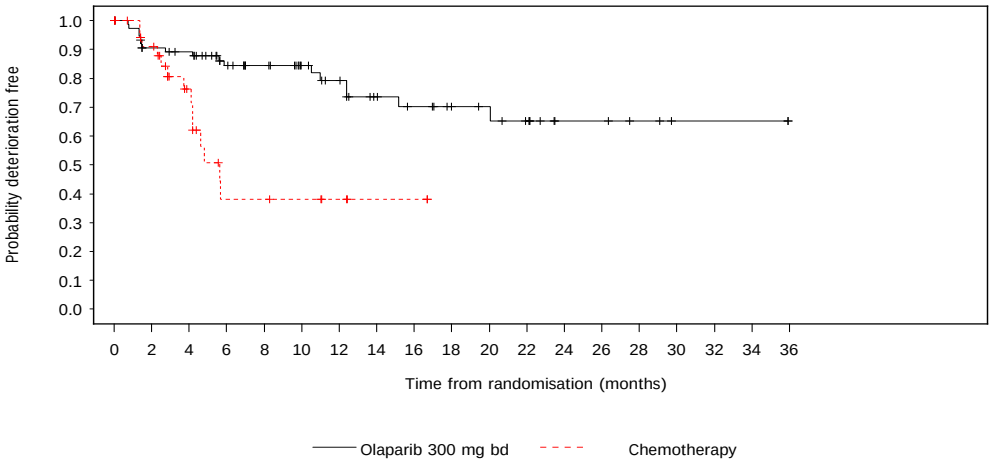
Number of patients at risk:

95	76	59	40	34	26	20	17	15	14	11	9	6	4	2	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
47	29	15	9	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.18 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Financial difficulties time to deterioration for BRCA mutation type=BRCA2
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



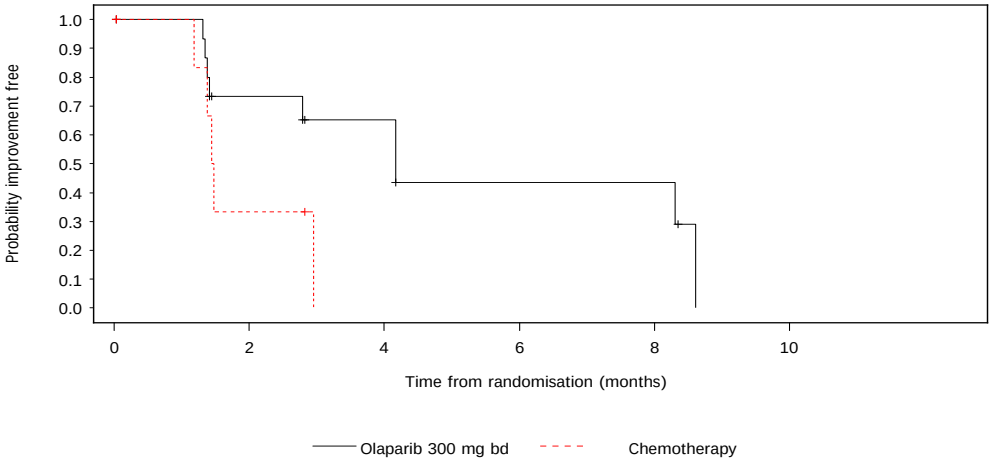
Number of patients at risk:

77	65	62	49	42	34	29	22	19	15	14	11	5	5	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
39	29	16	6	6	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.11 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting time to improvement for Region=Asia
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



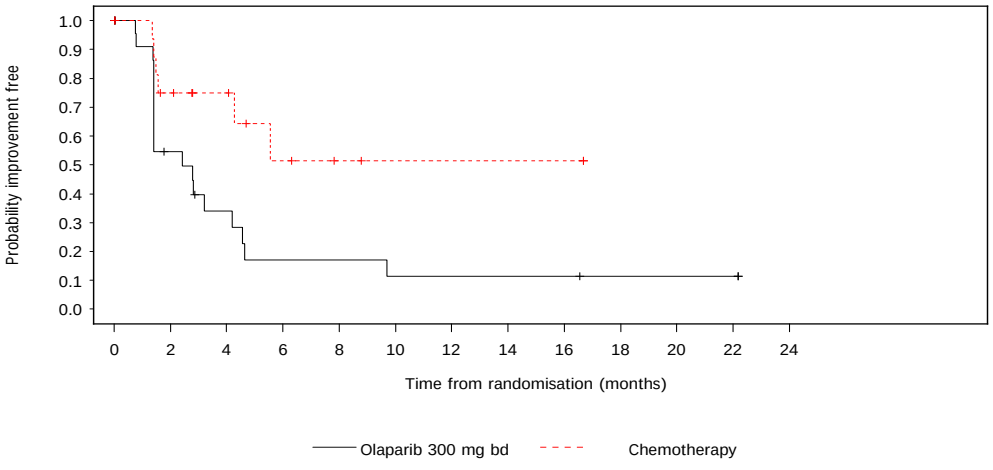
Number of patients at risk:

16	9	6	3	3	0	Olaparib 300 mg bd
8	2	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.12 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting time to improvement for Region=Europe
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



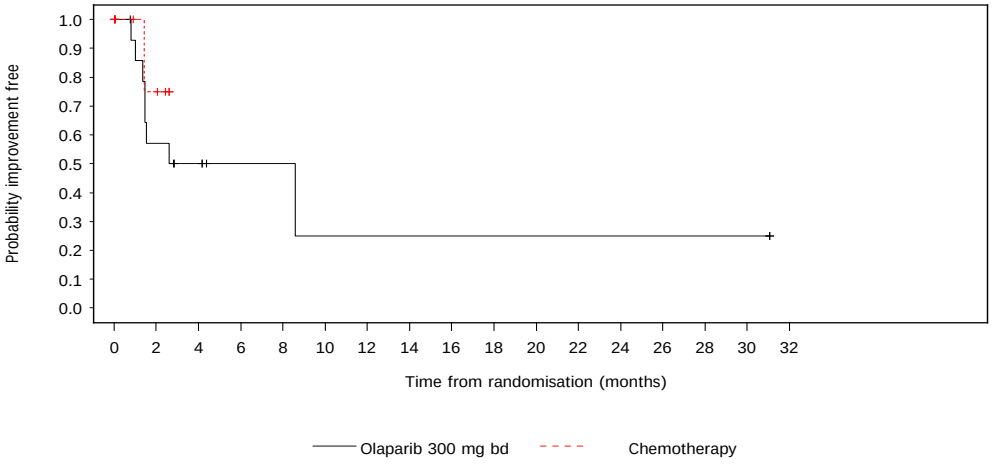
Number of patients at risk:

25	11	6	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
18	11	8	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.13 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting time to improvement for Region=North and South America
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



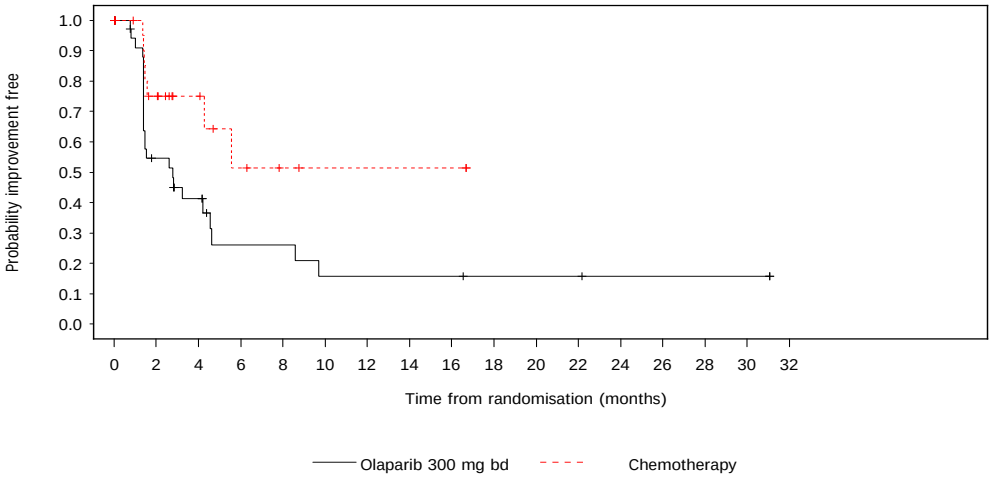
Number of patients at risk:

16	8	5	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
9	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.14 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting time to improvement for Race=White
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



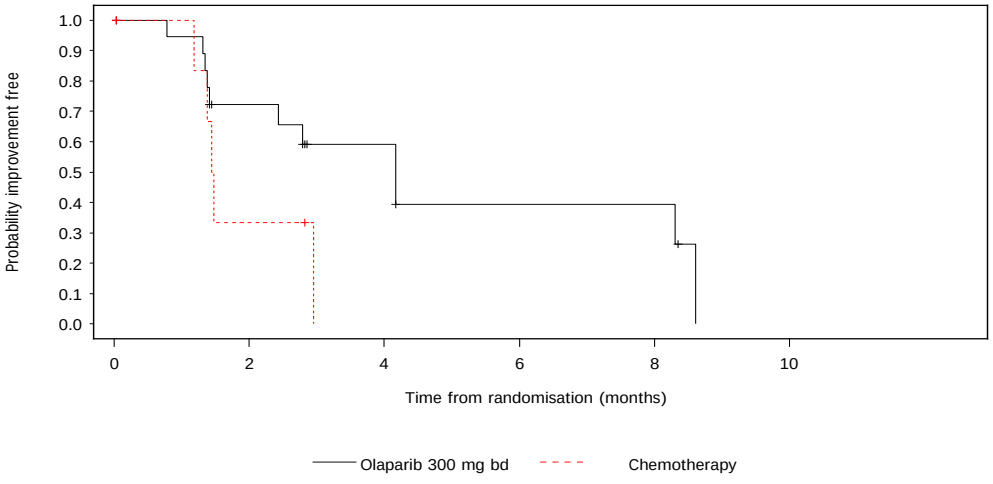
Number of patients at risk:

38	17	11	5	5	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
27	14	8	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.15 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting time to improvement for Race=Other
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



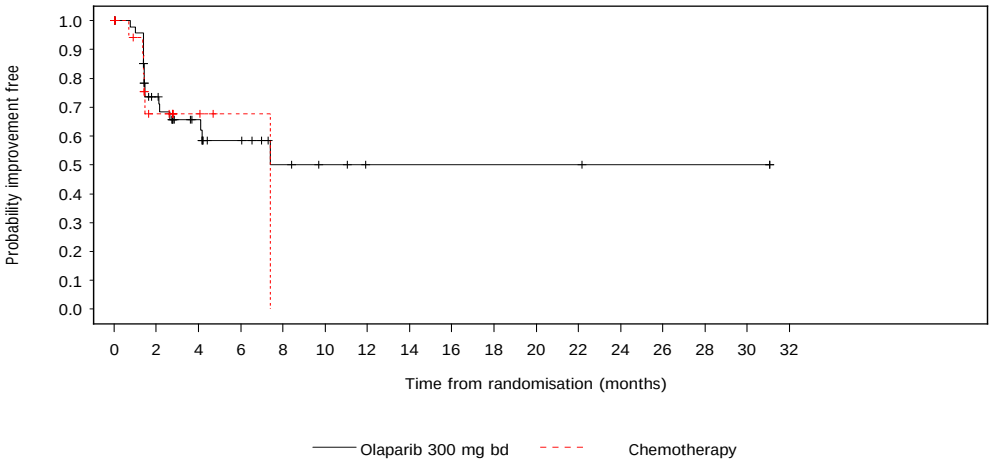
Number of patients at risk:

19	11	6	3	3	0	Olaparib 300 mg bd
8	2	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.16 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Dyspnoea time to improvement for BRCA mutation type=BRCA1
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



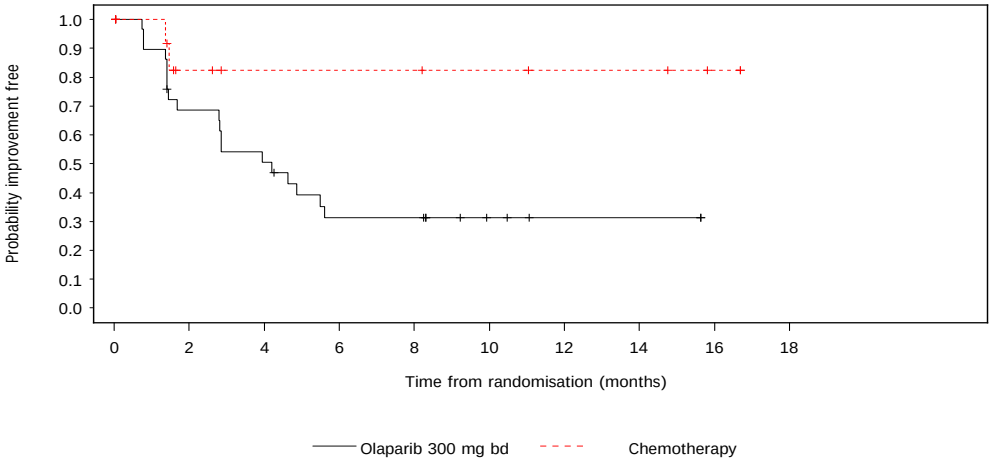
Number of patients at risk:

51	29	18	11	6	4	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
21	8	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.17 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Dyspnoea time to improvement for BRCA mutation type=BRCA2
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



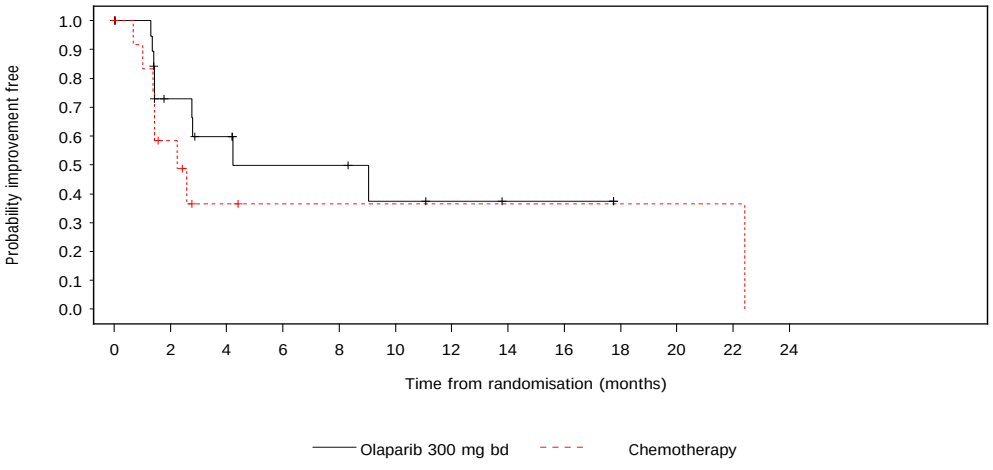
Number of patients at risk:

30	19	14	8	8	3	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bd
16	7	5	5	5	4	3	3	1	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.18 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Insomnia time to improvement for Progressive disease at time of randomisation=No
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



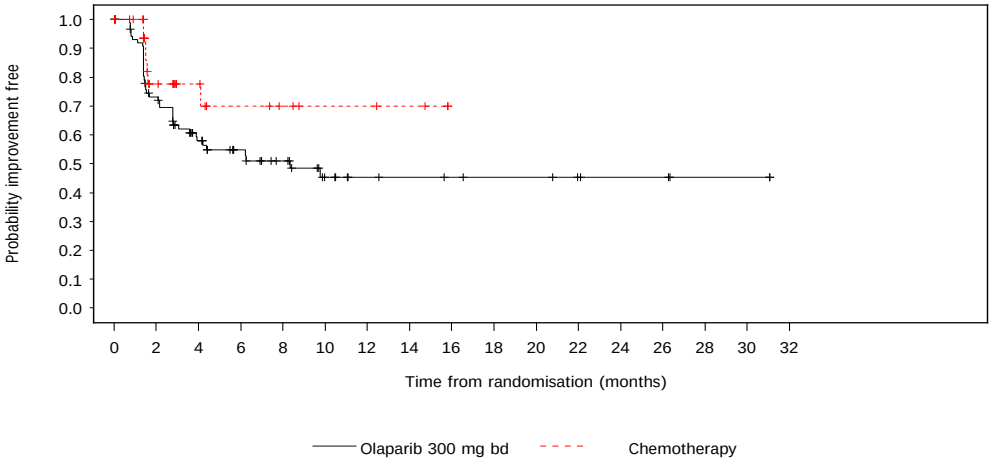
Number of patients at risk:

23	11	8	5	5	3	2	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bd
13	6	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.19 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Insomnia time to improvement for Progressive disease at time of randomisation=Yes
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



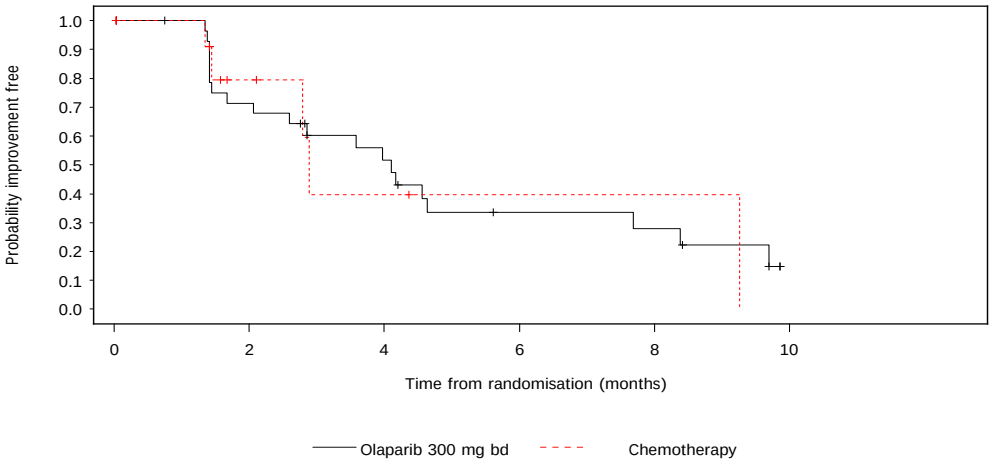
Number of patients at risk:

90	61	40	29	22	13	9	8	7	6	6	4	3	3	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
43	17	11	7	5	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.20 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Diarrhoea time to improvement for Prior platinum for breast cancer=No
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



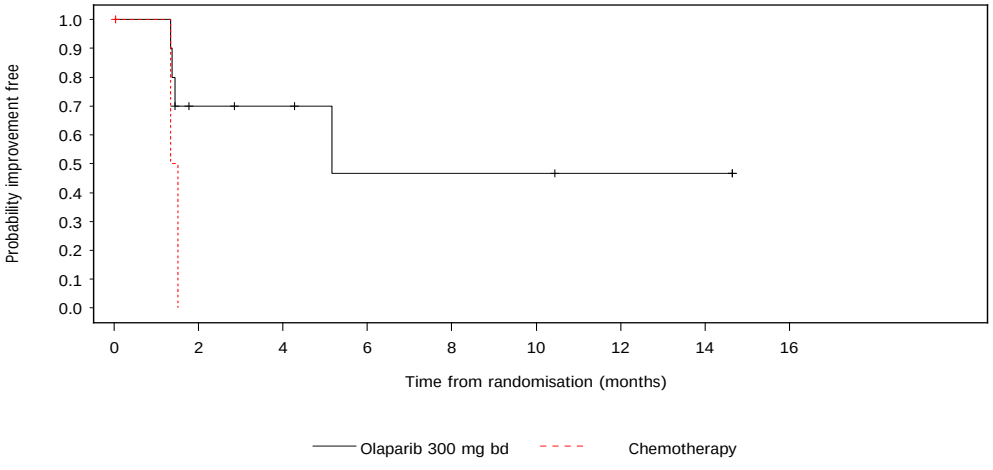
Number of patients at risk:

30	20	12	6	5	0	Olaparib 300 mg bd
16	5	2	1	1	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.21 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Diarrhoea time to improvement for Prior platinum for breast cancer=Yes
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



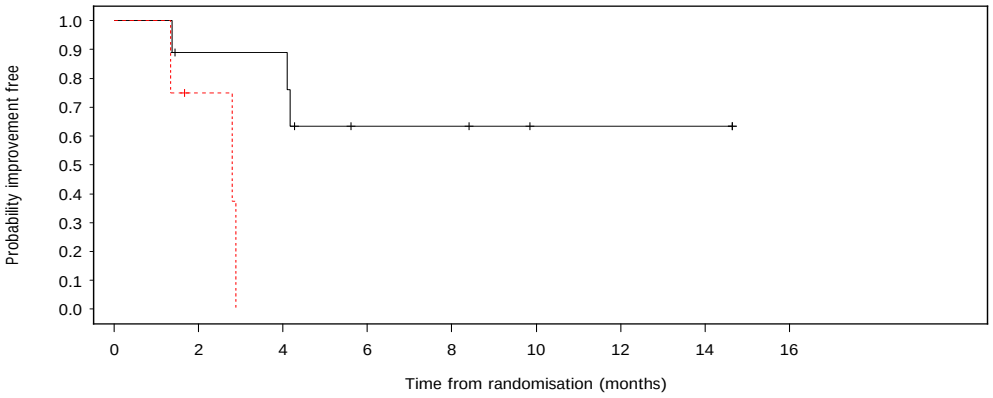
Number of patients at risk:

10	5	4	2	2	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
3	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.22 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Diarrhoea time to improvement for Tumour evaluation=Non-measurable
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



Olaparib 300 mg bd — Chemotherapy

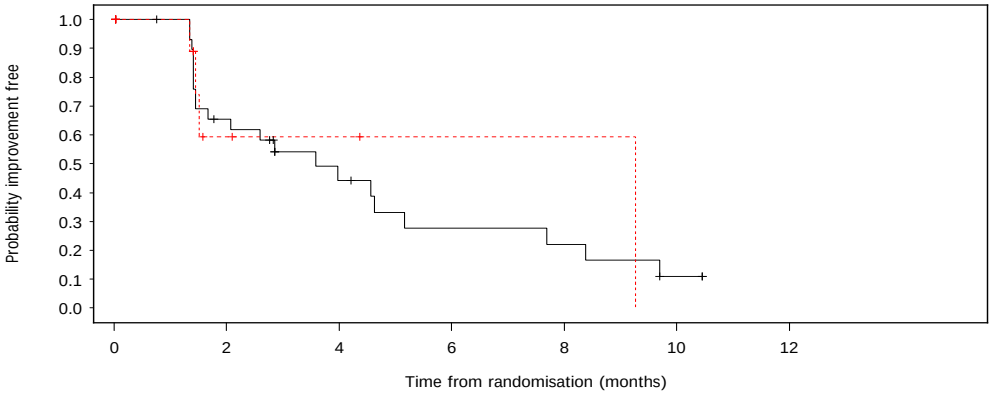
Number of patients at risk:

9	7	7	3	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
4	2	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.23 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Diarrhoea time to improvement for Tumour evaluation=Measurable
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



Olaparib 300 mg bd — Chemotherapy

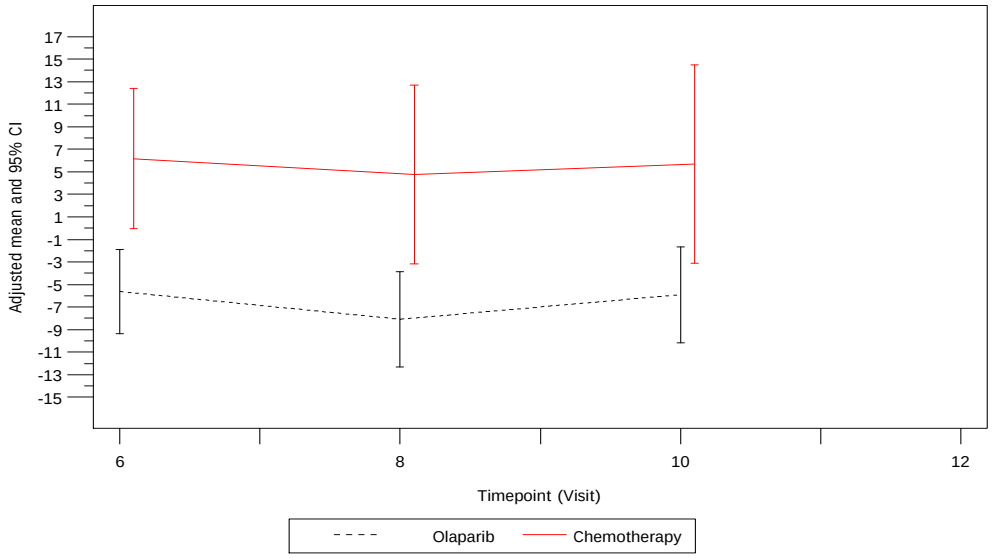
Number of patients at risk:

31	18	9	5	4	1	0	Olaparib 300 mg bd
15	3	2	1	1	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

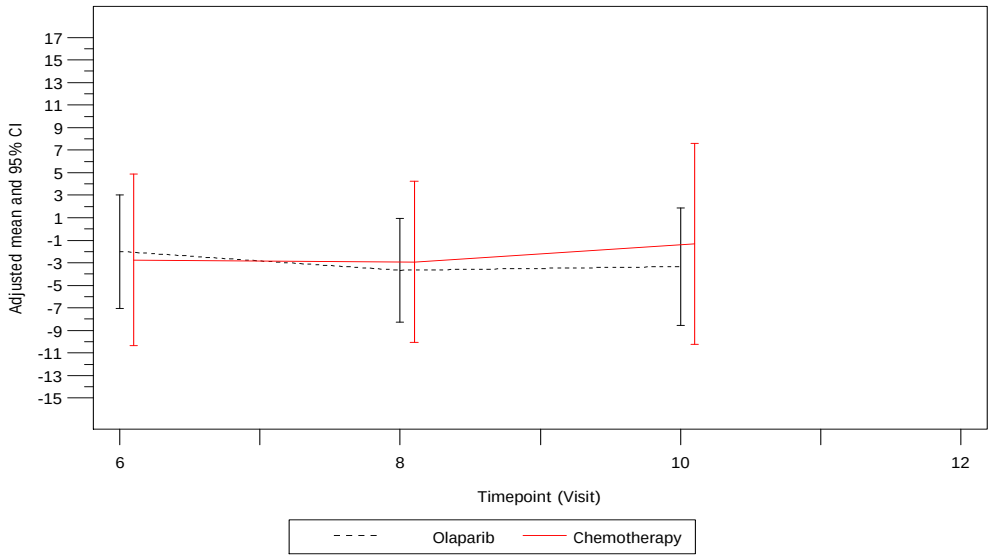
Figure 1.2.15.127 OlympiAD: Adjusted mean and 95% CI change from baseline in EORTC QLQ-C30 pain score across time points for Subgroup=BRCA1
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_mmrmsensub.sas f_mmrmsensub 14MAY2019:13:47 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

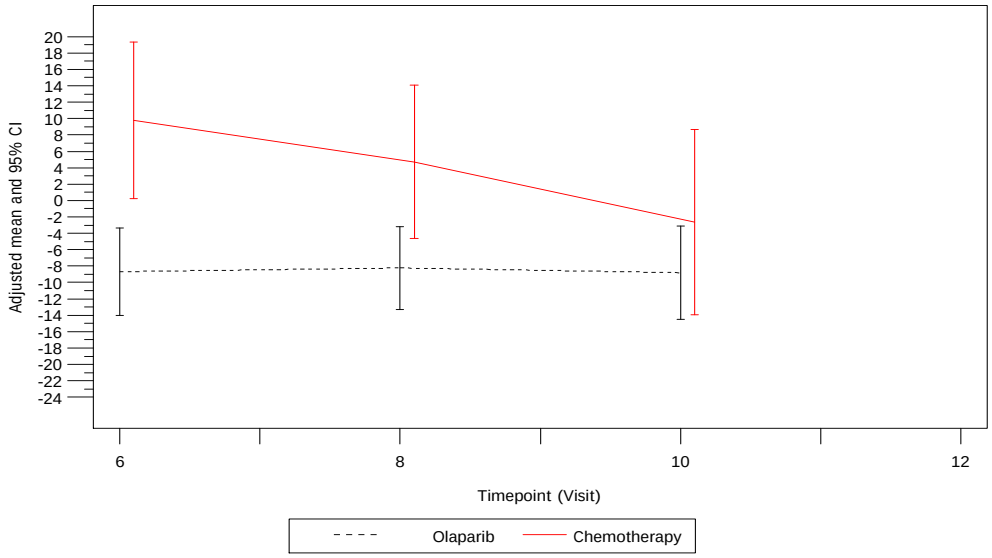
Figure 1.2.15.128 OlympiAD: Adjusted mean and 95% CI change from baseline in EORTC QLQ-C30 pain score across time points for Subgroup=BRCA2
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_mmrmsensub.sas f_mmrmsensub 14MAY2019:13:47 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

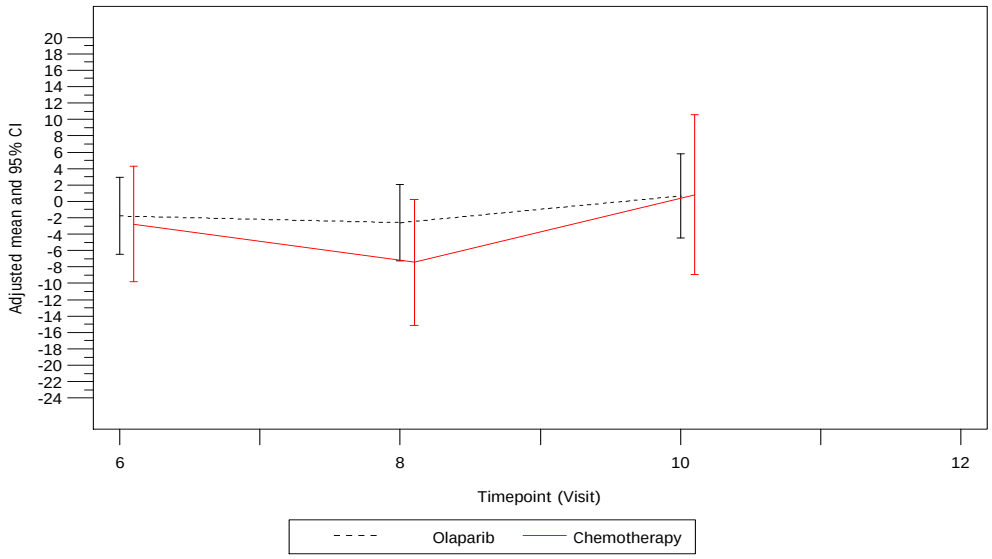
Figure 1.2.15.198 OlympiAD: Adjusted mean and 95% CI change from baseline in EORTC QLQ-C30 insommnia score across time points for Subgroup=Age < median(44)
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_mmrmsensub.sas f_mmrmsensub 14MAY2019:13:47 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

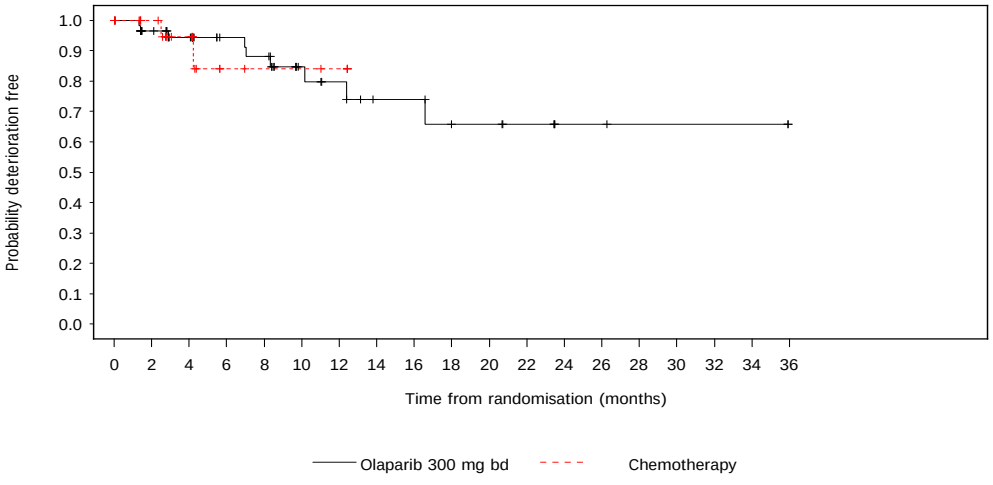
Figure 1.2.15.199 OlympiAD: Adjusted mean and 95% CI change from baseline in EORTC QLQ-C30 insommnia score across time points for Subgroup=Age >= median(44)
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_mmrmsensub.sas f_mmrmsensub 14MAY2019:13:47 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.1 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional time to deterioration for Region=Asia
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



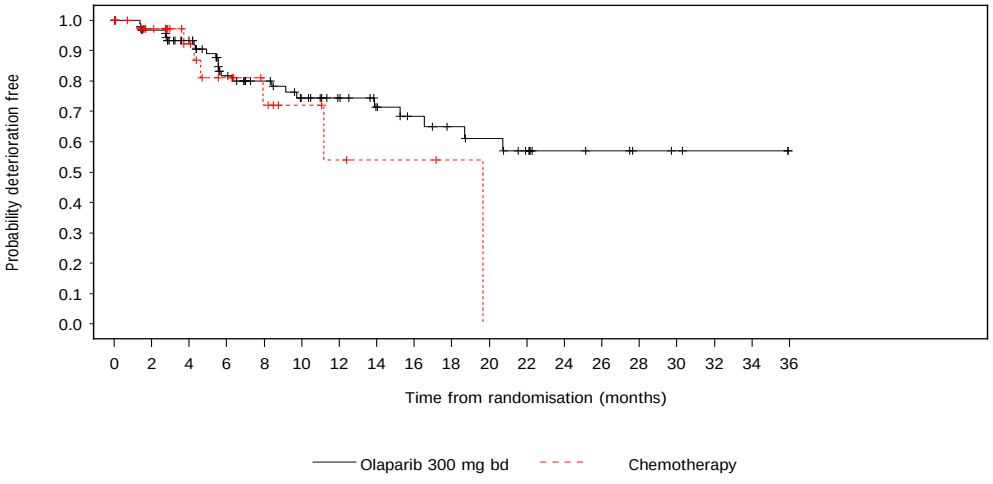
Number of patients at risk:

58	49	42	30	28	17	14	10	10	7	7	5	2	2	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
28	19	12	4	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.2 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional time to deterioration for Region=Europe
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



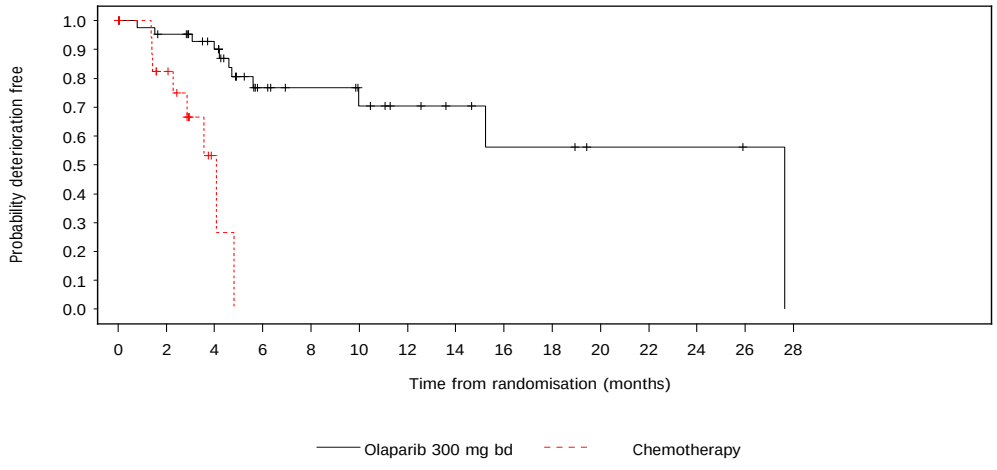
Number of patients at risk:

94	84	71	52	44	36	30	24	20	17	15	11	6	5	3	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
41	28	18	12	8	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.10.3 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional time to deterioration for Region=North and South America
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



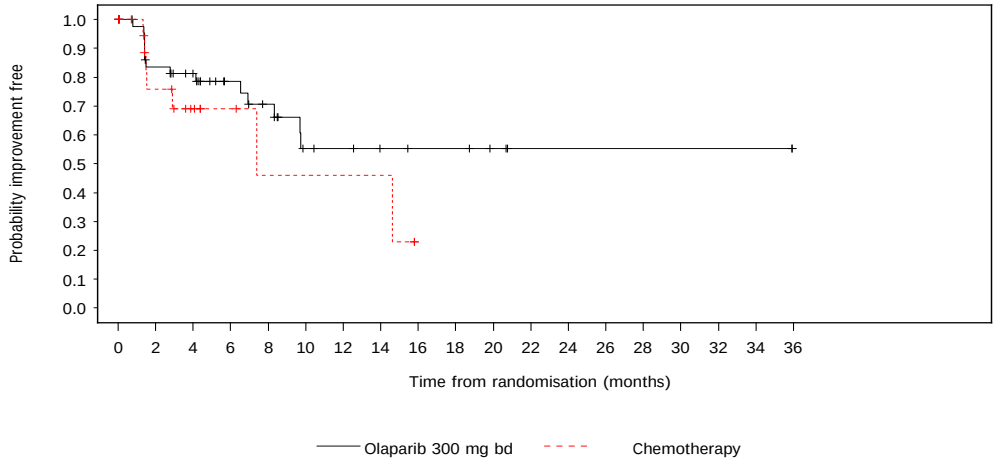
Number of patients at risk:

46	40	33	17	14	11	8	6	4	4	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
21	12	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.1 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status time to improvement for Received previous chemotherapy for metastatic breast cancer=No
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



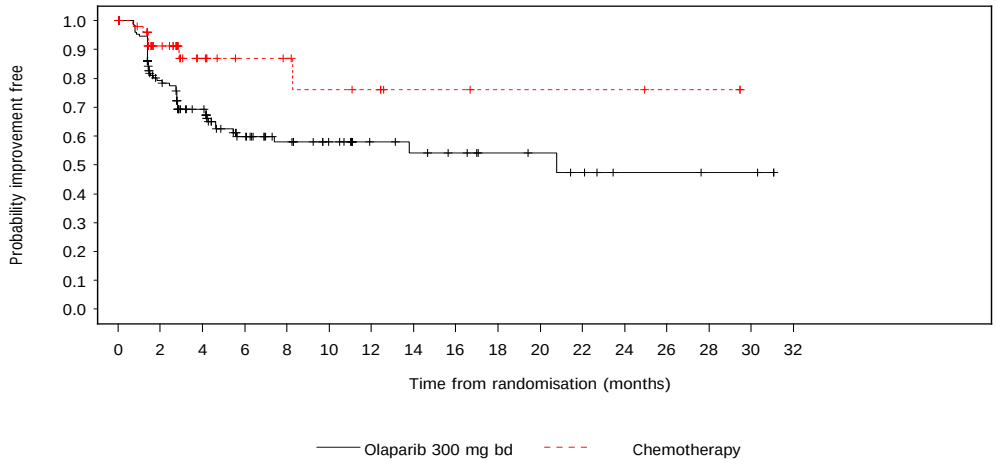
Number of patients at risk:

47	35	29	20	16	9	8	6	5	5	3	1	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
25	12	7	4	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.2 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status time to improvement for Received previous chemotherapy for metastatic breast cancer=Yes
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



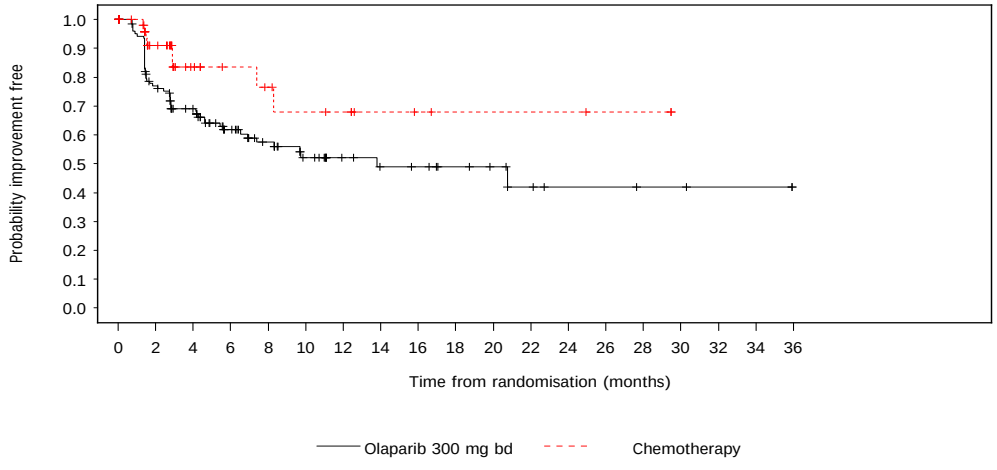
Number of patients at risk:

134	91	66	42	32	25	16	14	12	9	8	6	3	3	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
57	32	15	10	9	7	6	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.3 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status time to improvement for Prior platinum for breast cancer=No
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



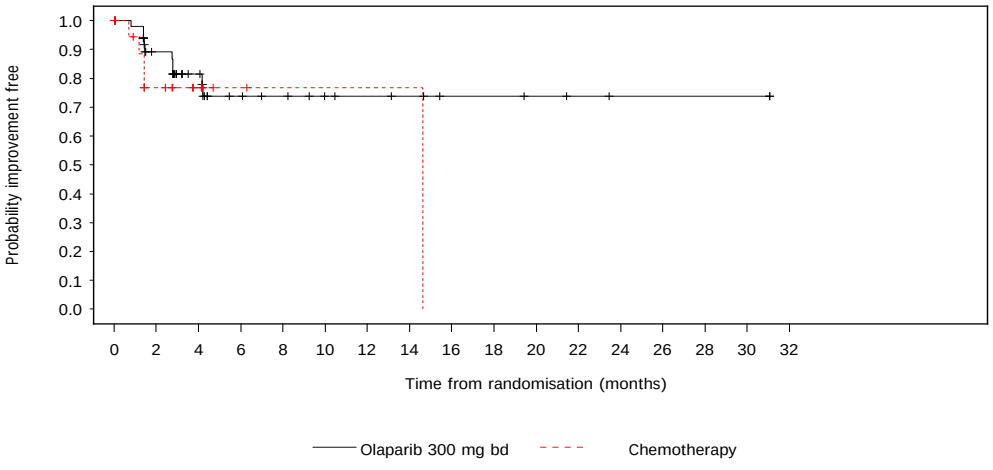
Number of patients at risk:

129	91	72	49	37	26	17	14	13	10	8	5	3	3	2	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
59	33	16	12	10	8	7	4	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.4 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status time to improvement for Prior platinum for breast cancer=Yes
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



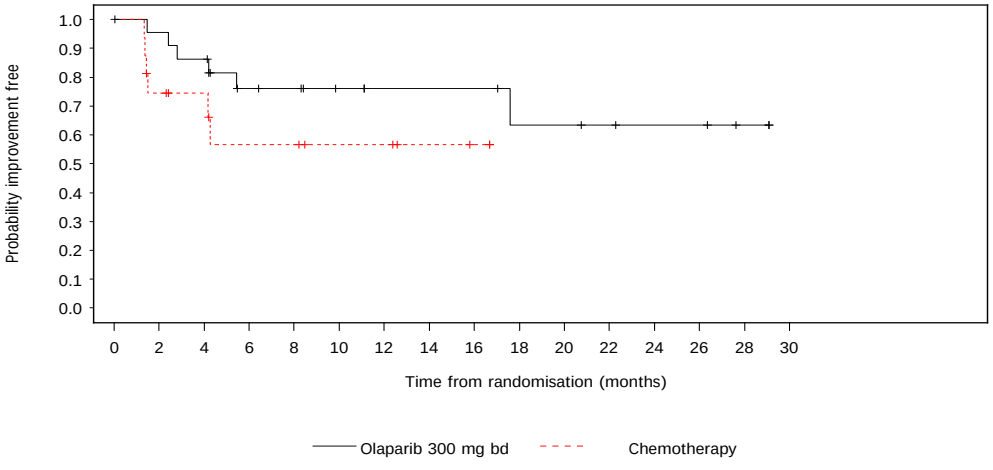
Number of patients at risk:

52	35	23	13	11	8	7	6	4	4	3	2	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
23	11	6	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.5 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical time to improvement for Tumour evaluation=Non-measurable
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



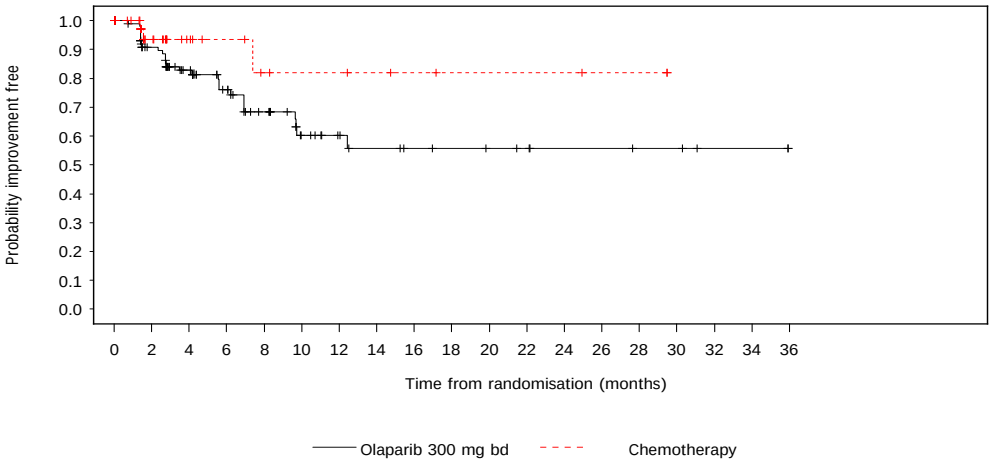
Number of patients at risk:

23	21	19	13	12	9	7	7	7	5	5	4	3	3	1	0	Olaparib 300 mg bd
16	11	9	6	6	4	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.6 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical time to improvement for Tumour evaluation=Measurable
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



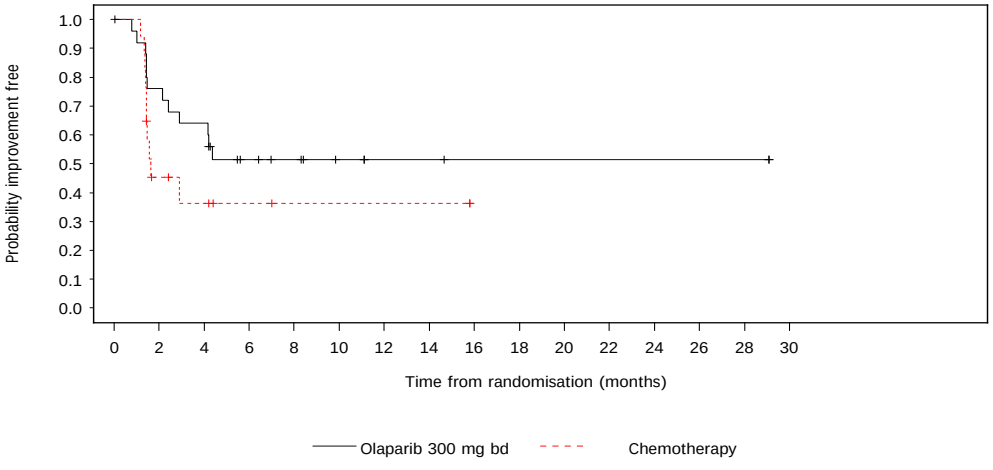
Number of patients at risk:

105	81	60	43	31	19	14	11	9	8	7	6	4	4	3	3	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
48	23	12	9	6	5	5	4	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.7 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role time to improvement for Tumour evaluation=Non-measurable
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



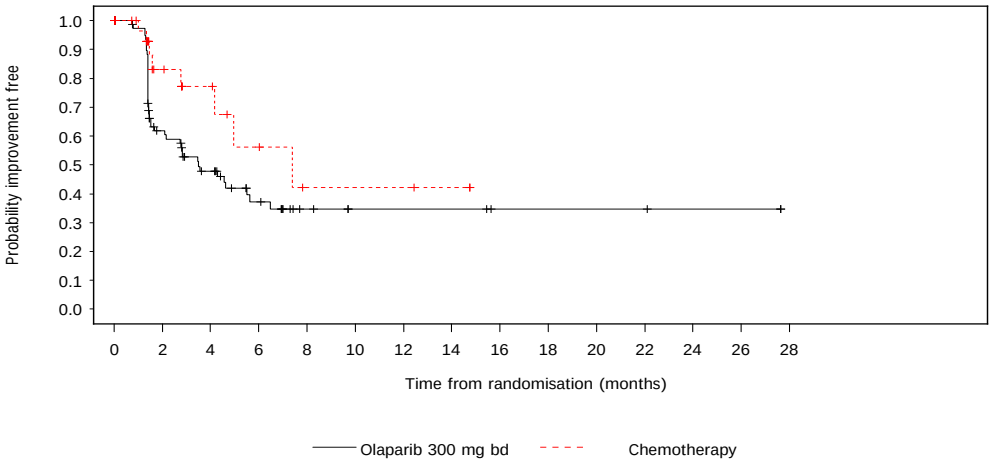
Number of patients at risk:

26	19	16	9	7	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
17	6	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.8 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role time to improvement for Tumour evaluation=Measurable
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



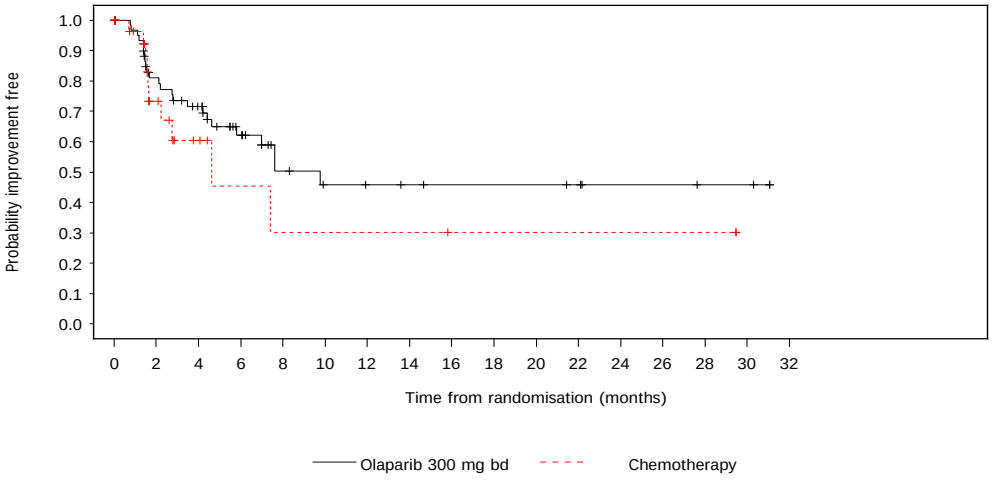
Number of patients at risk:

84	42	28	16	7	4	4	4	2	2	2	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
39	15	9	5	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.9 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive time to improvement for Race=White
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



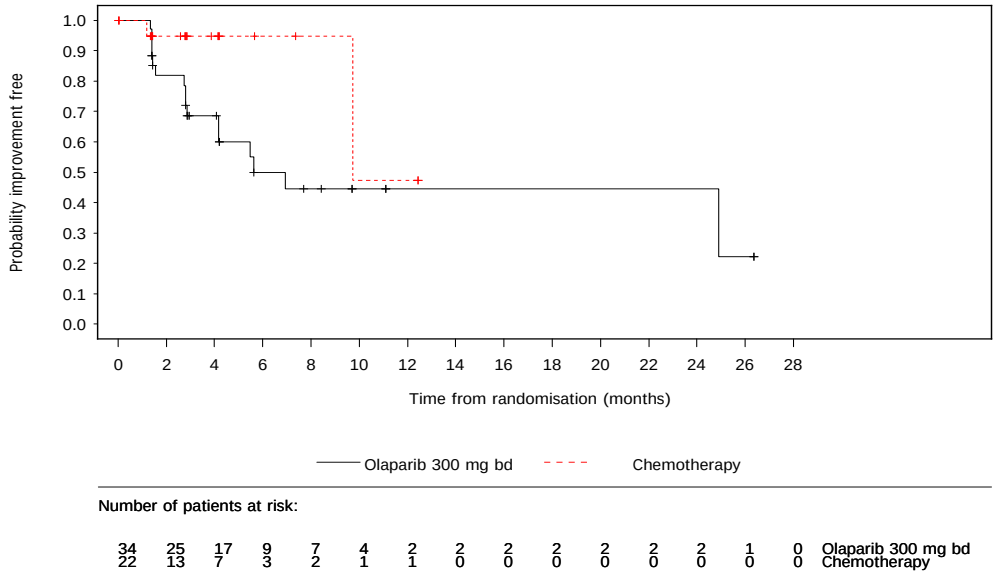
Number of patients at risk:

64	44	35	22	12	9	8	7	6	6	6	5	3	3	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
36	13	6	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.5.10 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive time to improvement for Race=Other
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



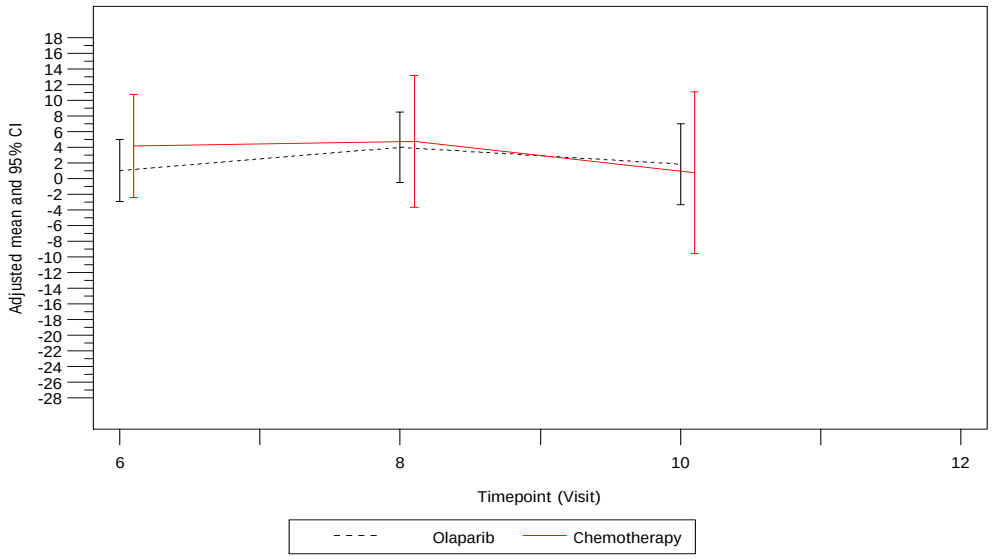
Number of patients at risk:

34	25	17	9	7	4	2	2	2	2	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
22	13	7	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubpr.sas f_ttesubpr 14MAY2019:13:36 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

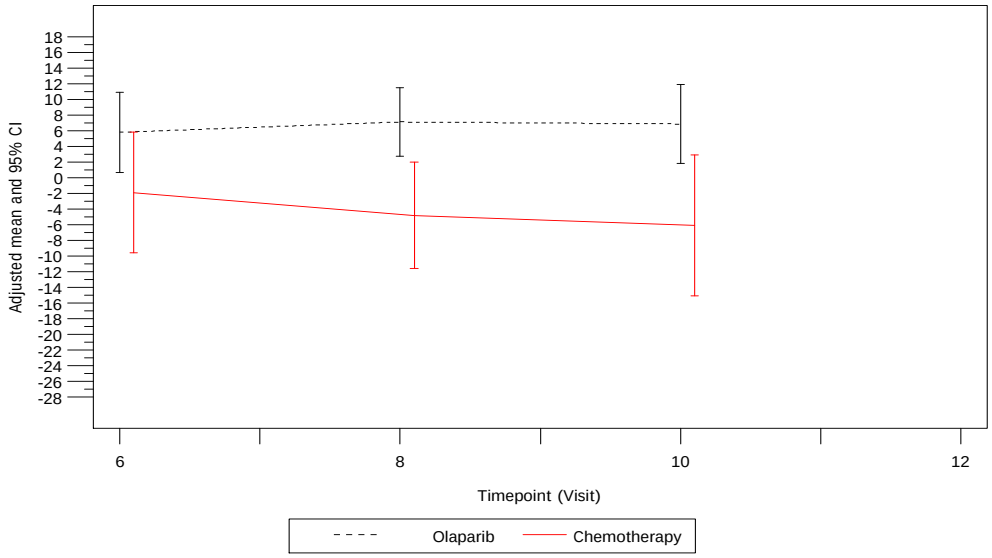
Figure 1.2.15.93 OlympiAD: Adjusted mean and 95% CI change from baseline in EORTC QLQ-C30 social functioning score across time points for Subgroup=BRCA1
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_mmrmsensub.sas f_mmrmsensub 14MAY2019:13:47 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

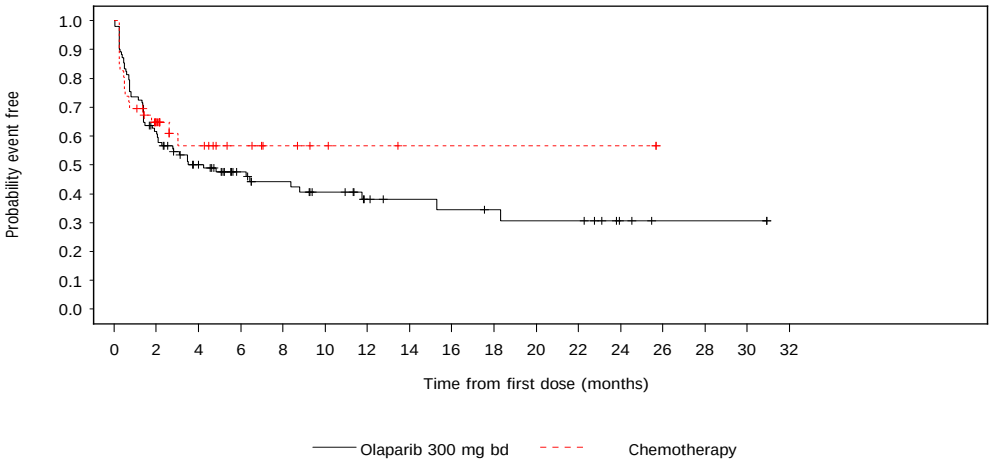
Figure 1.2.15.94 OlympiAD: Adjusted mean and 95% CI change from baseline in EORTC QLQ-C30 social functioning score across time points for Subgroup=BRCA2
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_mmrmsensub.sas f_mmrmsensub 14MAY2019:13:47 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.1 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders, total for Receptor status=ER and PgR negative
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



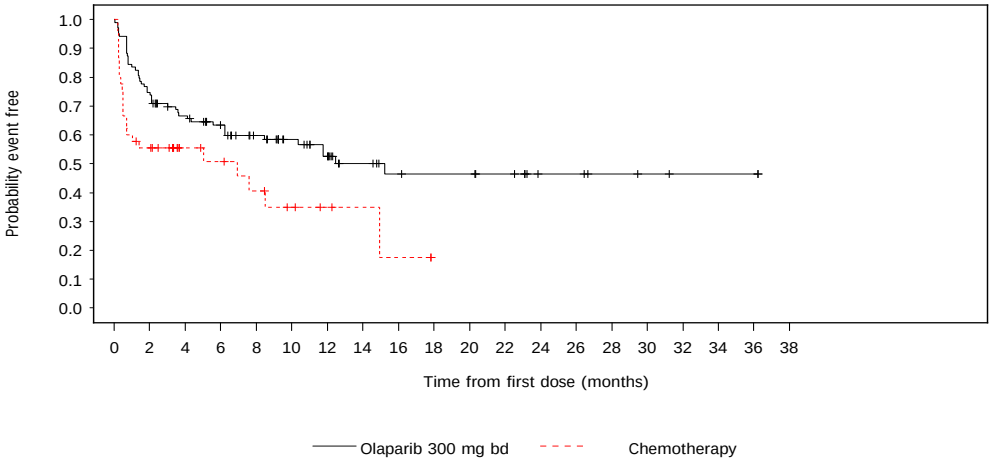
Number of patients at risk:

102	61	43	29	24	19	13	11	10	9	8	8	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
46	23	13	8	5	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.2 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders, total for Receptor status=ER and/or PgR positive
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



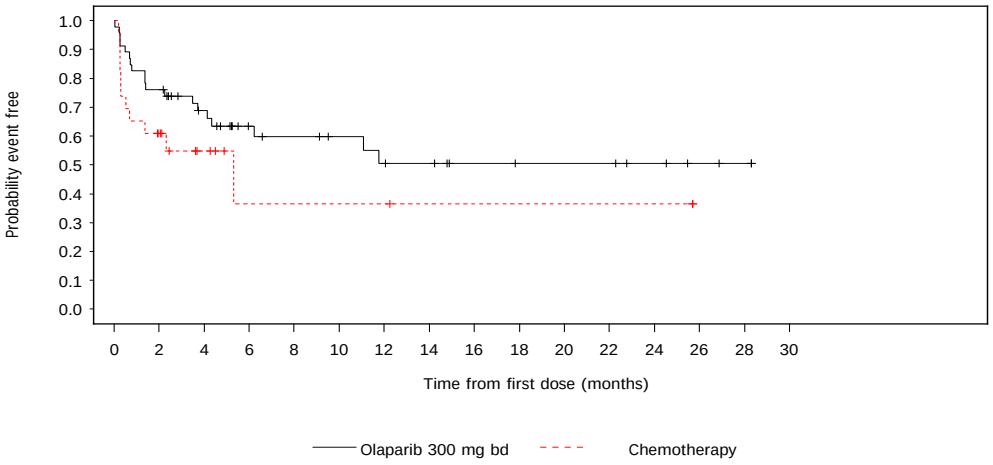
Number of patients at risk:

103	77	63	54	44	33	26	17	13	12	12	10	5	5	3	2	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
45	24	13	11	8	5	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.3 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Anaemia, total for Progressive disease at time of randomisation=No
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



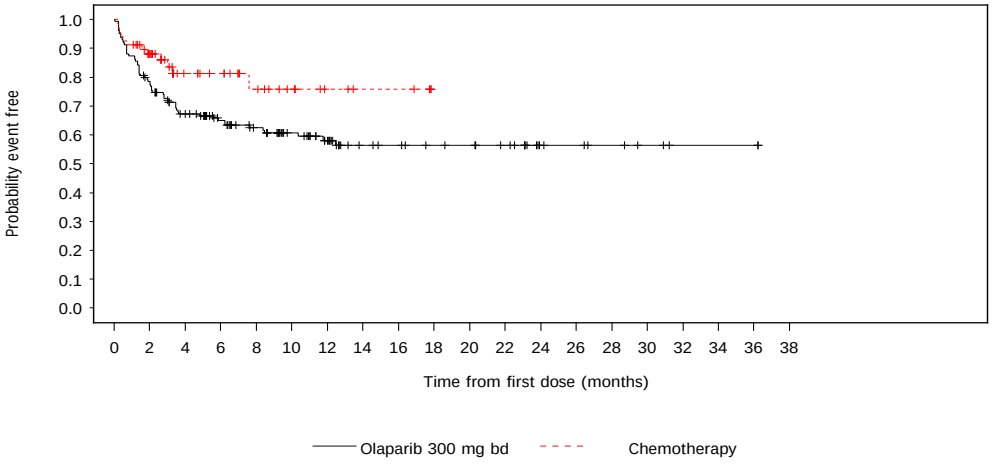
Number of patients at risk:

46	35	26	17	15	13	11	10	7	6	6	6	4	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
23	12	6	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.4 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Anaemia, total for Progressive disease at time of randomisation=Yes
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



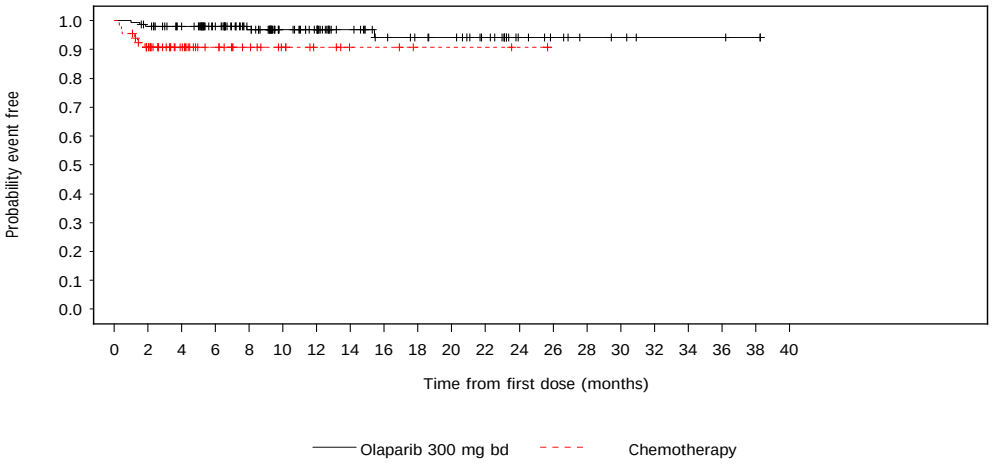
Number of patients at risk:

159	123	98	80	68	50	39	26	24	21	20	17	8	7	5	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
68	51	25	21	14	9	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.7 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Insomnia, total for Prior platinum for breast cancer=No
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



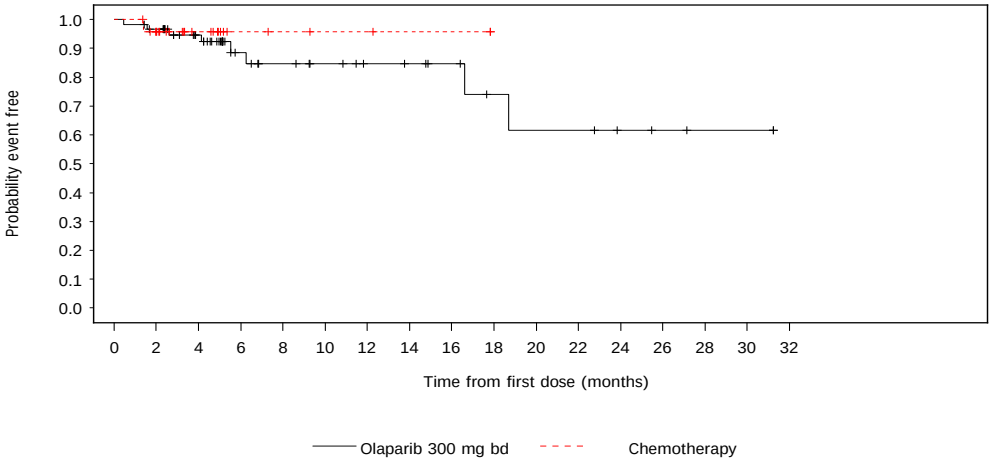
Number of patients at risk:

145	140	130	111	90	66	57	41	33	30	28	22	11	8	5	4	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
66	53	33	23	16	11	7	4	4	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.8 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Insomnia, total for Prior platinum for breast cancer=Yes
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



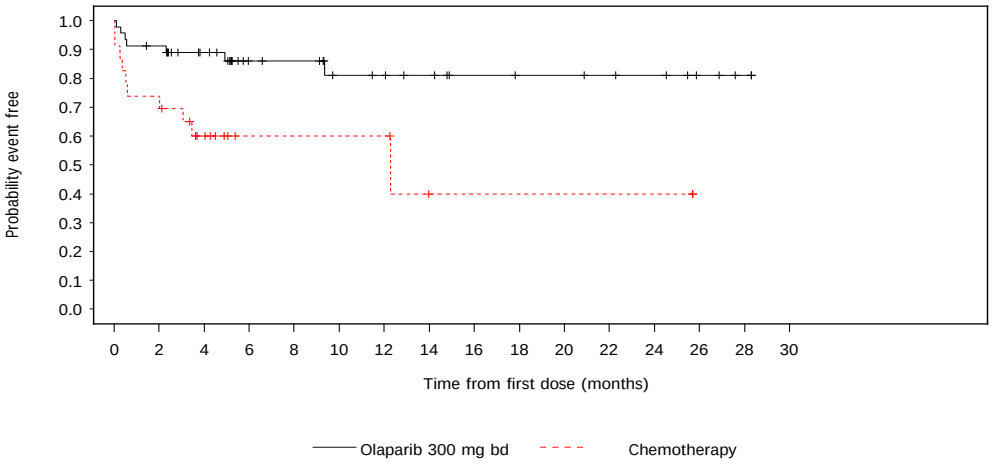
Number of patients at risk:

60	56	41	22	18	15	12	11	9	6	5	5	3	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
25	20	11	4	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.9 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Nervous system disorders, total for Progressive disease at time of randomisation=No
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



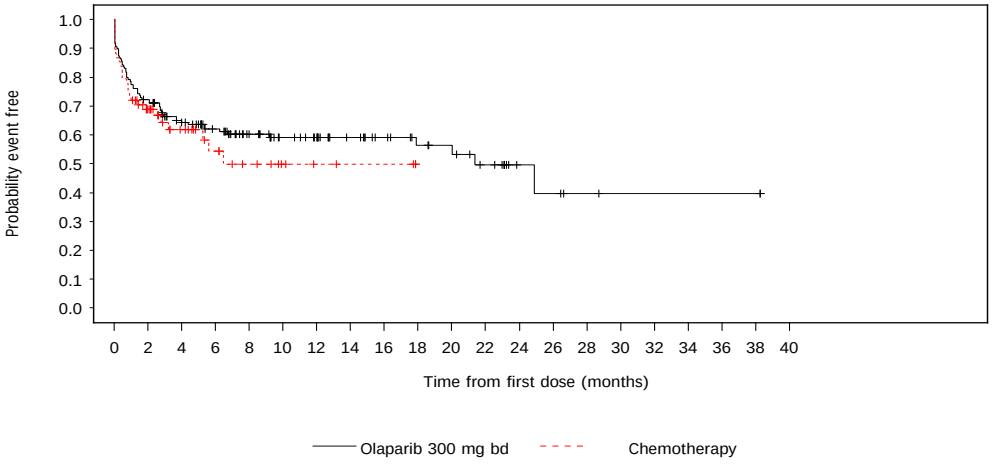
Number of patients at risk:

46	41	32	21	20	15	14	12	9	8	8	7	6	3	1	0	Olaparib 300 mg bd
23	17	10	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.10 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Nervous system disorders, total for Progressive disease at time of randomisation=Yes
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



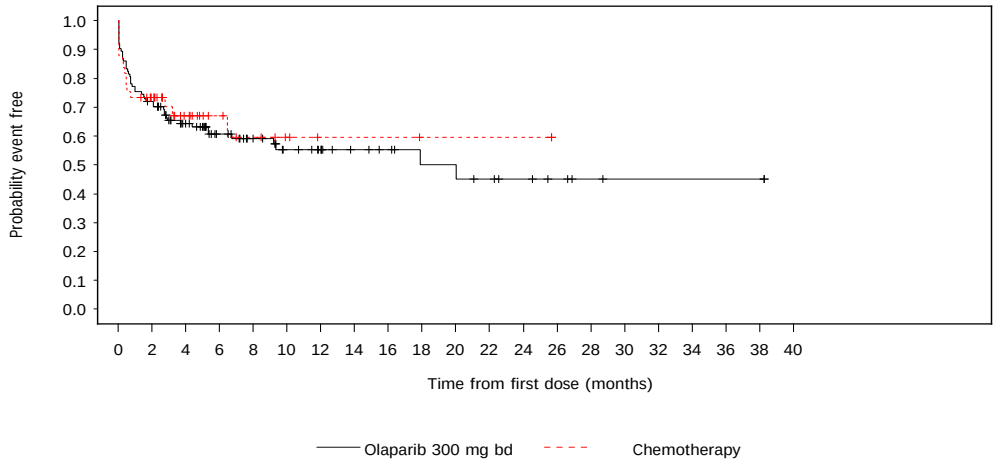
Number of patients at risk:

159	114	92	76	59	47	42	31	25	20	18	13	5	4	2	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
68	39	22	14	9	5	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.11 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Nervous system disorders, total for BRCA mutation type=BRCA1
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



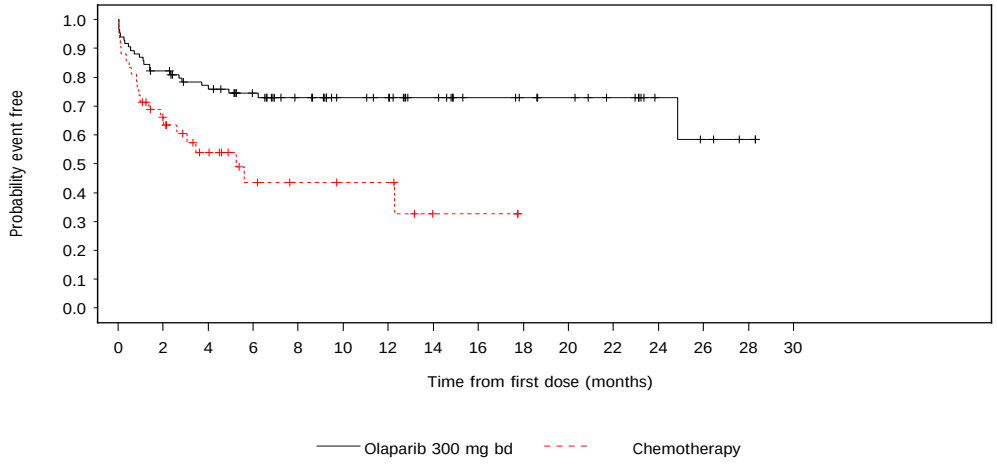
Number of patients at risk:

114	81	60	42	33	25	21	15	13	10	10	8	6	4	2	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
49	31	17	10	7	4	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.12 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Nervous system disorders, total for BRCA mutation type=BRCA2
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



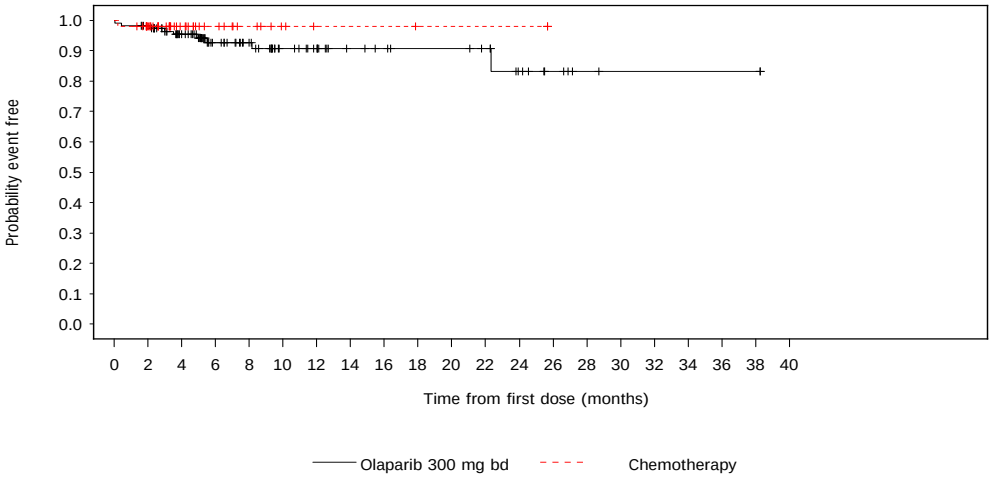
Number of patients at risk:

84	68	60	51	42	33	31	24	18	16	14	11	5	3	1	0	Olaparib 300 mg bd
42	25	15	8	6	5	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.29 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Abdominal pain, total for BRCA mutation type=BRCA1
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



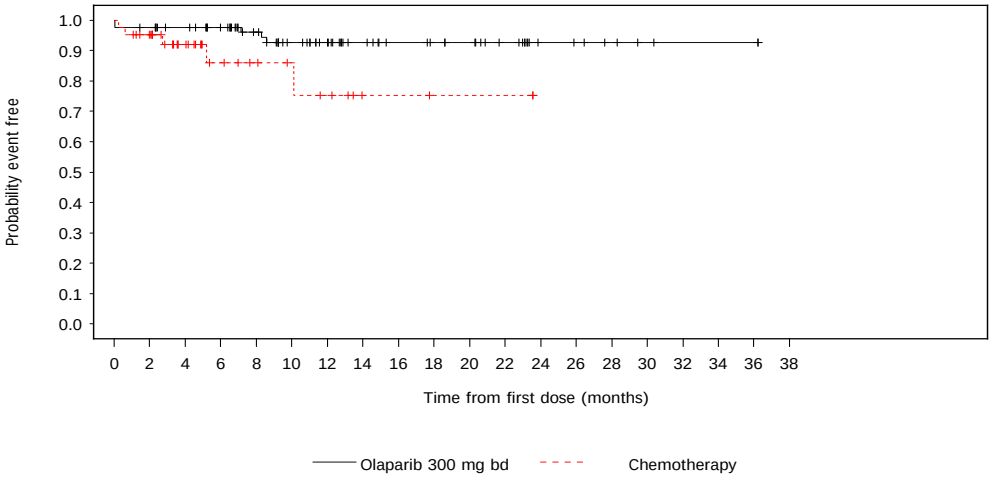
Number of patients at risk:

114	109	88	58	47	33	28	20	18	16	16	14	9	5	2	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
49	40	21	13	8	4	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.30 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Abdominal pain, total for BRCA mutation type=BRCA2
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



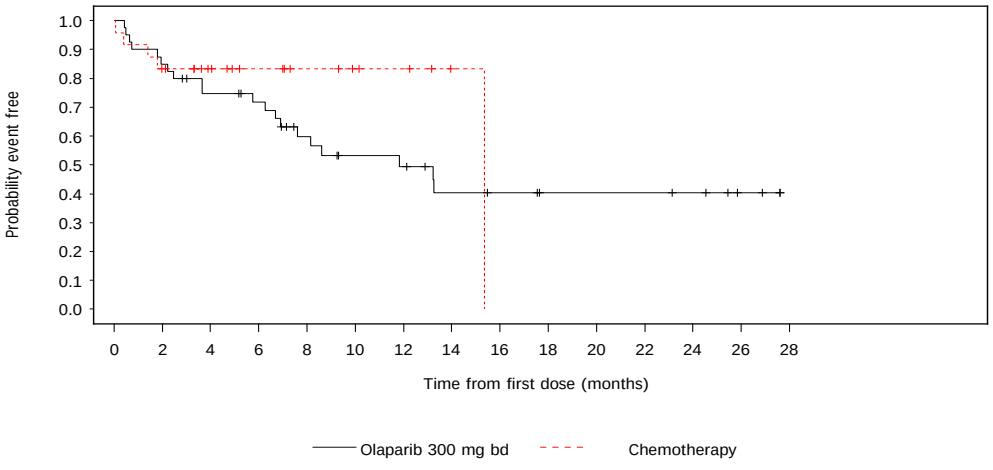
Number of patients at risk:

84	81	76	69	57	45	38	29	24	22	20	15	7	6	4	2	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
42	37	22	13	10	8	6	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.42 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, total for Tumour evaluation=Non-measurable
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



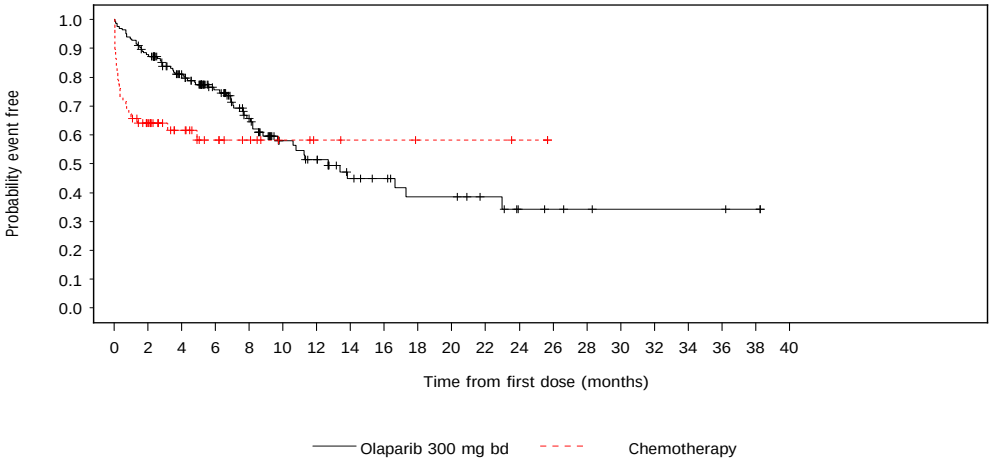
Number of patients at risk:

40	34	28	25	18	14	13	9	8	6	6	6	5	2	0	Olaparib 300 mg bd
24	19	14	10	7	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.43 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, total for Tumour evaluation=Measurable
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



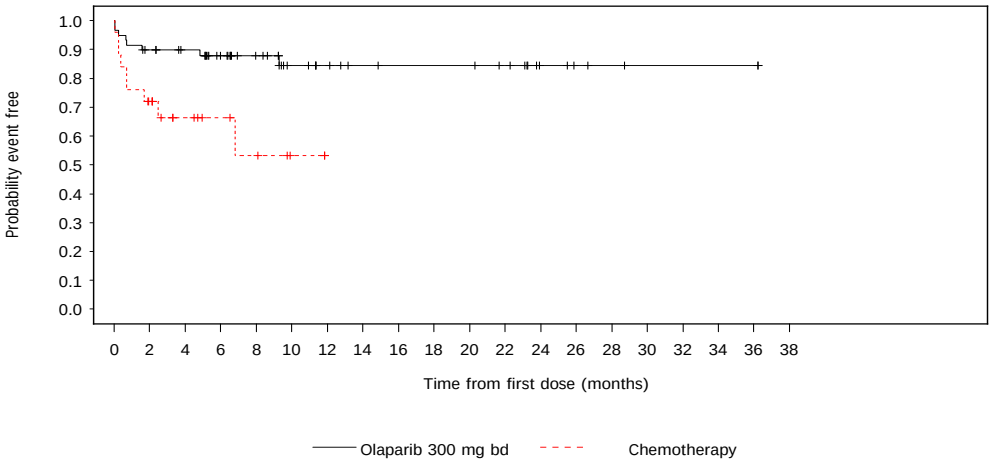
Number of patients at risk:

165	143	113	80	55	35	29	19	16	12	12	9	5	4	3	2	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
67	36	22	14	10	6	4	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.50 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Asthenia, total for Received previous chemotherapy for metastatic breast cancer=No
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



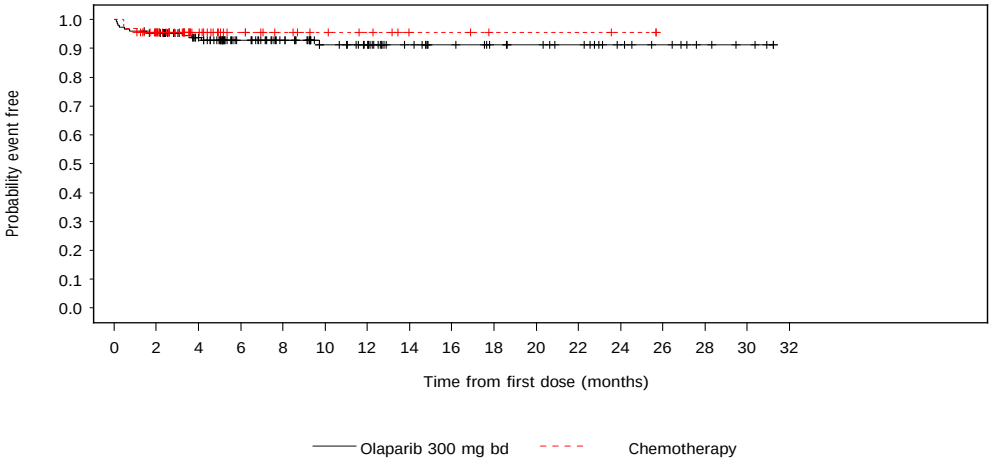
Number of patients at risk:

59	51	47	38	30	21	17	14	13	13	13	11	5	3	2	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
25	16	9	6	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.51 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Asthenia, total for Received previous chemotherapy for metastatic breast cancer=Yes
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



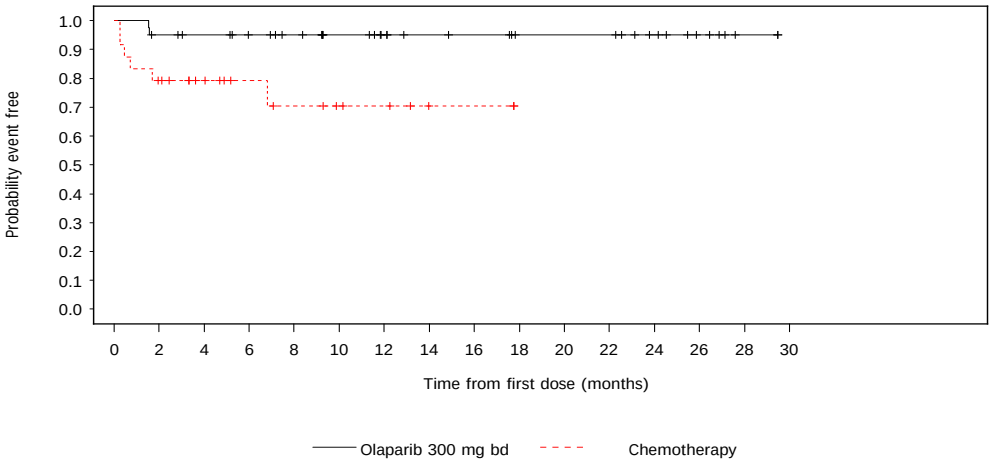
Number of patients at risk:

146	137	117	87	71	53	46	33	27	23	21	18	12	9	5	3	0	Olaparib 300 mg bd
66	54	29	18	13	10	8	4	4	2	2	2	1	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.52 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Asthenia, total for Tumour evaluation=Non-measurable
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



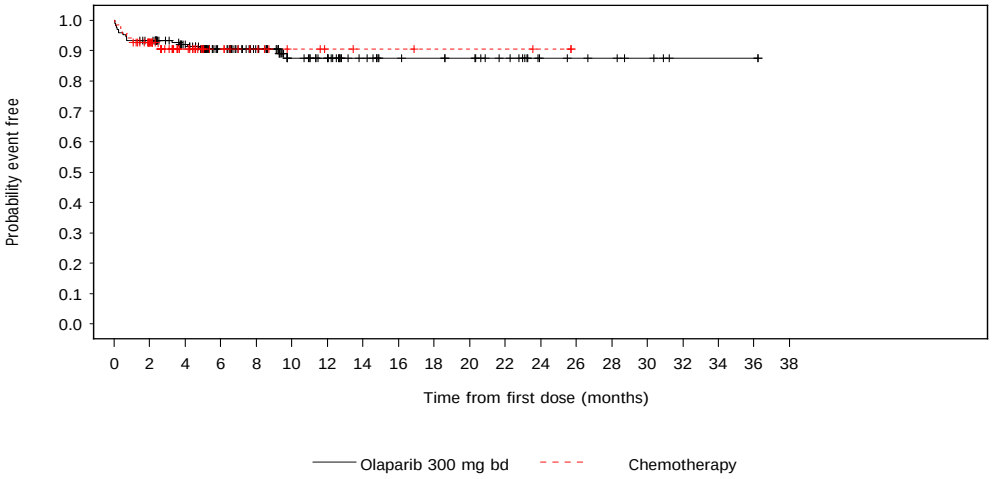
Number of patients at risk:

40	37	35	32	29	24	20	17	16	13	13	13	9	5	1	0	Olaparib 300 mg bd
24	18	13	9	7	5	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.53 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Asthenia, total for Tumour evaluation=Measurable
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



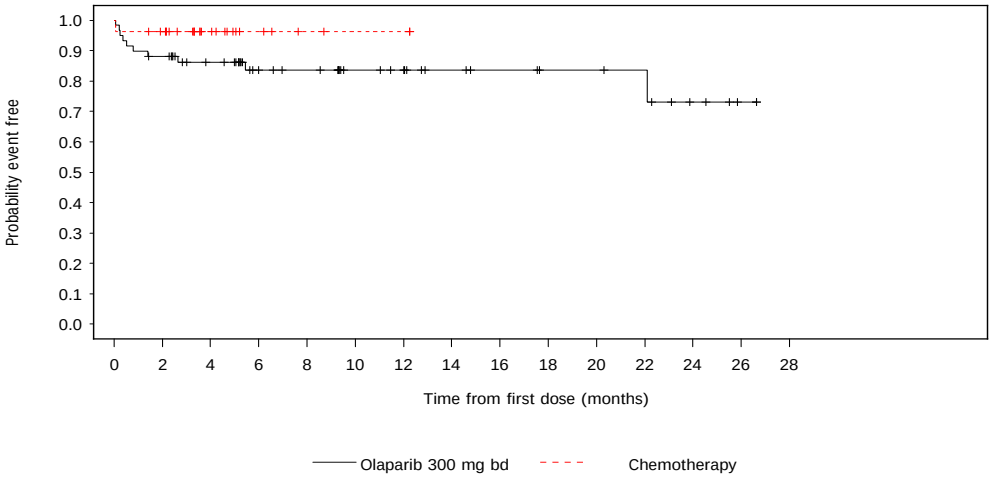
Number of patients at risk:

165	151	129	93	72	50	43	30	24	23	21	16	8	7	6	4	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
67	52	25	15	10	6	4	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.54 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Fatigue, total for Region=Asia
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



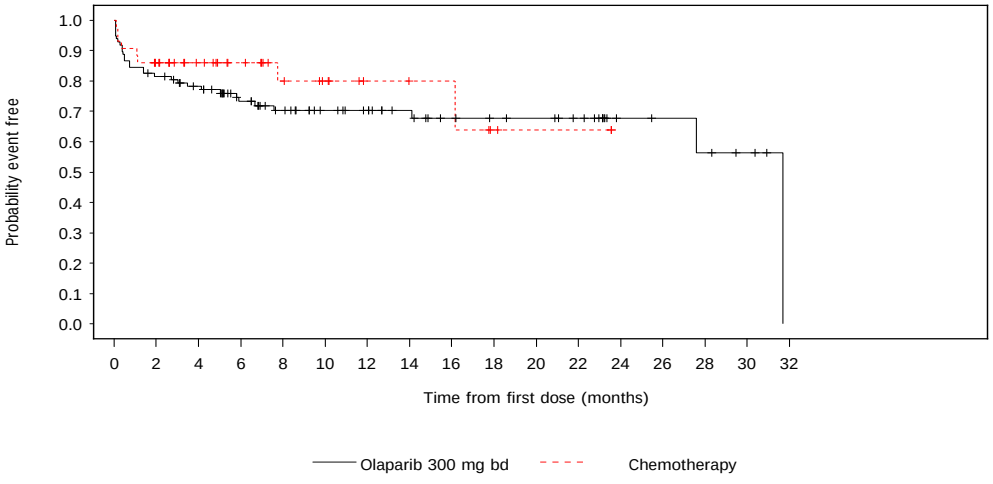
Number of patients at risk:

59	51	42	29	27	20	18	13	11	9	9	8	4	1	0	Olaparib 300 mg bd
27	24	12	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.55 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Fatigue, total for Region=Europe
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



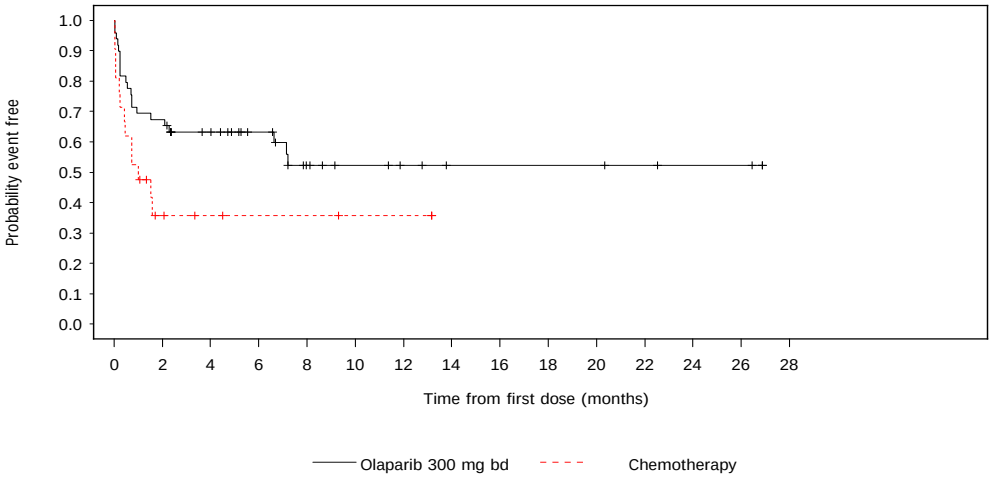
Number of patients at risk:

97	78	70	54	45	37	33	27	22	20	19	16	7	6	5	3	0	Olaparib 300 mg bd
43	34	25	19	13	10	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.56 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Fatigue, total for Region=North and South America
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



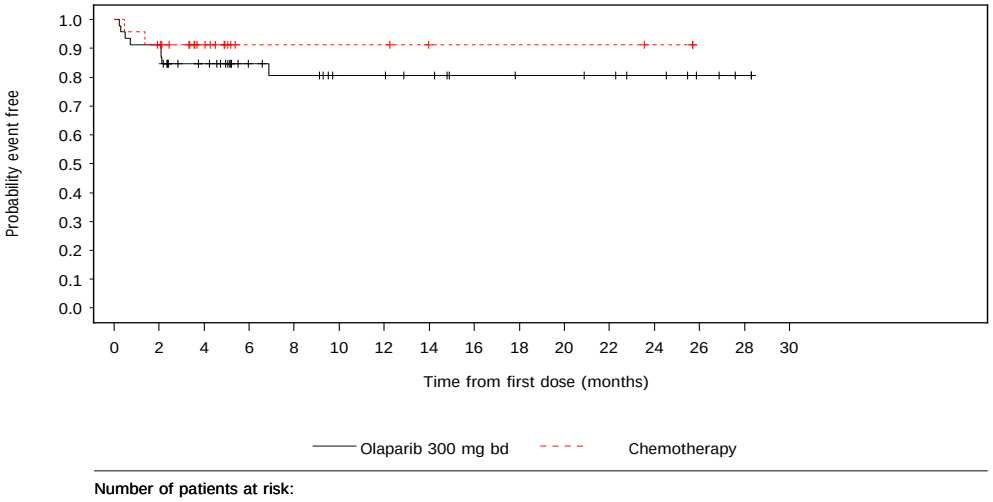
Number of patients at risk:

49	33	26	19	11	8	6	4	4	4	4	3	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
21	5	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.57 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Alanine aminotransferase increased, total for
Progressive disease at time of randomisation=No
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



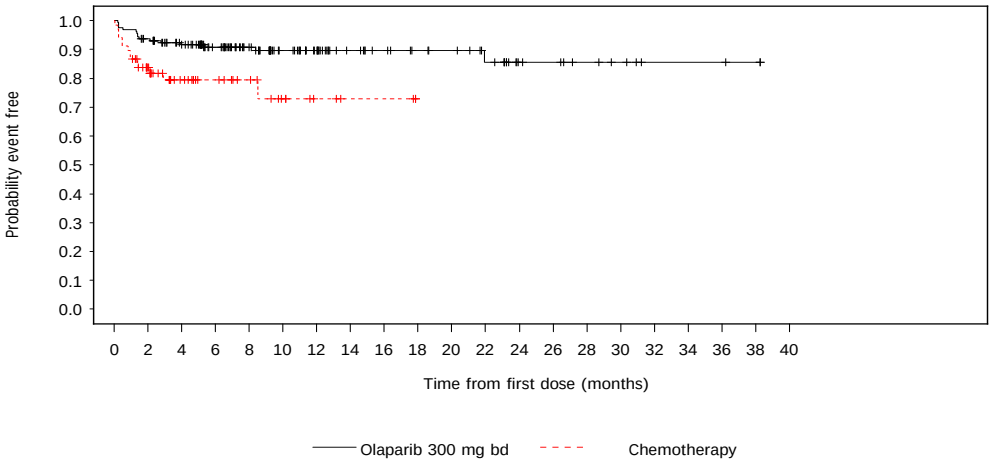
Number of patients at risk:

46	42	31	21	19	15	15	13	10	9	9	8	6	3	1	0	Olaparib 300 mg bd
23	20	12	4	4	4	4	2	2	2	2	2	1	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.58 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Alanine aminotransferase increased, total for Progressive disease at time of randomisation=Yes
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



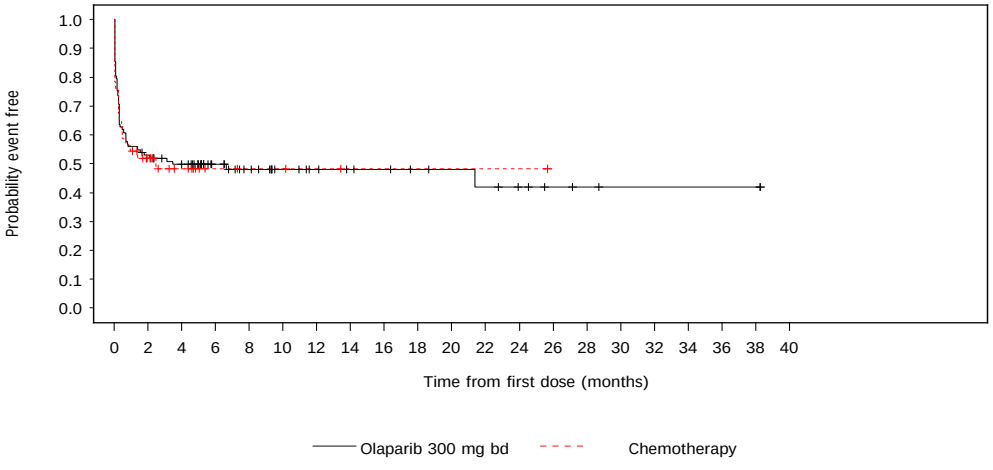
Number of patients at risk:

159	146	129	103	82	62	51	37	32	28	26	21	11	10	7	5	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
68	48	26	19	14	8	4	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.59 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of AE max CTCAE grade=1 or 2 for Receptor status=ER and PgR negative
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



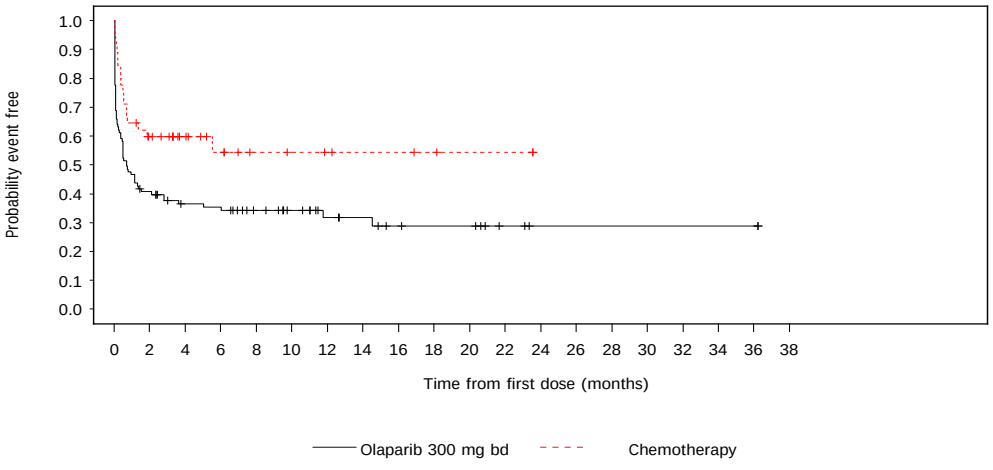
Number of patients at risk:

102	53	46	31	24	17	14	12	11	9	8	7	5	3	2	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
46	18	10	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.60 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of AE max CTCAE grade=1 or 2 for Receptor status=ER and/or PgR positive
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



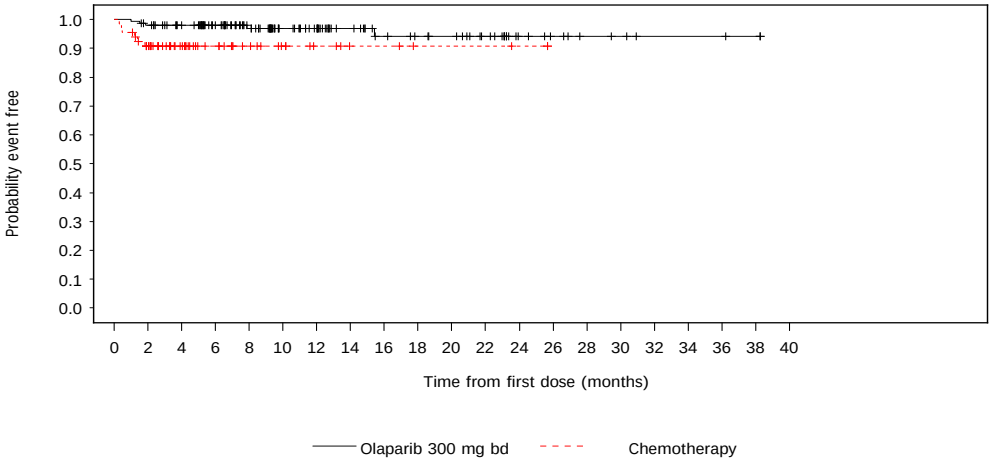
Number of patients at risk:

103	41	32	31	24	19	13	11	8	7	7	3	1	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
45	24	15	10	6	5	4	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.61 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Insomnia for Prior platinum for breast cancer=No
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



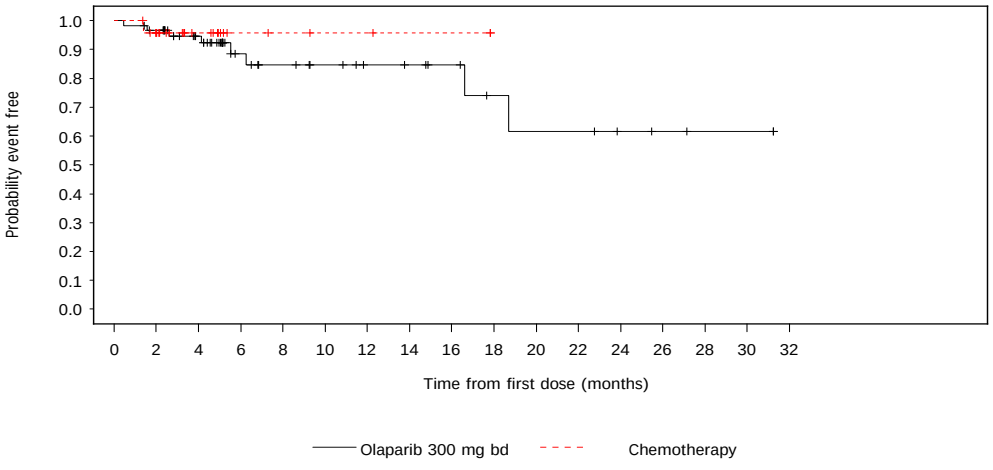
Number of patients at risk:

145	140	130	111	90	66	57	41	33	30	28	22	11	8	5	4	2	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
66	53	33	23	16	11	7	4	4	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.62 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Insomnia for Prior platinum for breast cancer=Yes
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



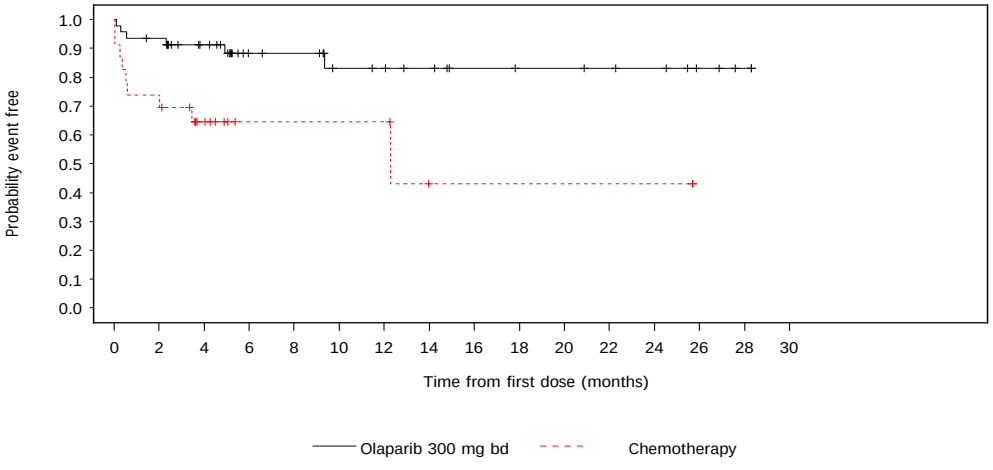
Number of patients at risk:

60	56	41	22	18	15	12	11	9	6	5	5	3	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
25	20	11	4	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.63 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Nervous system disorders for Progressive disease at time of randomisation=No
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



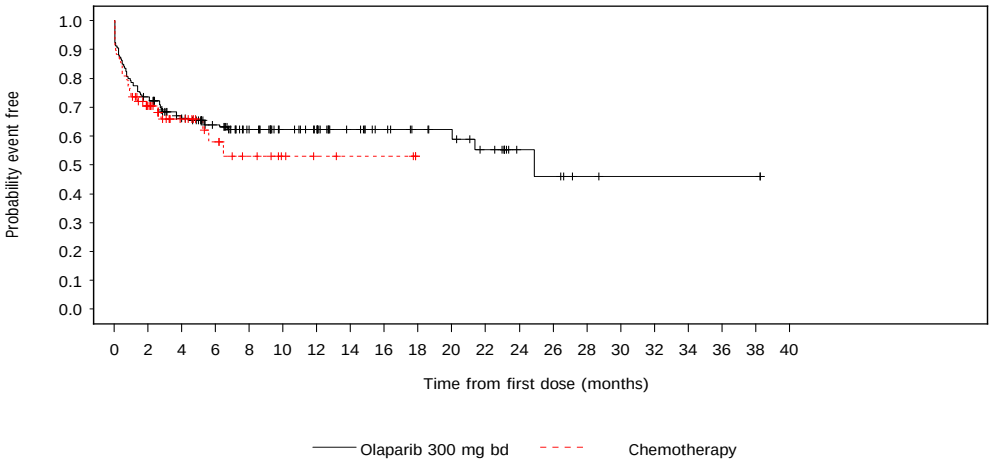
Number of patients at risk:

46	42	33	21	20	15	14	12	9	8	8	7	6	3	1	0	Olaparib 300 mg bd
23	17	10	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.64 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Nervous system disorders for Progressive disease at time of randomisation=Yes
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



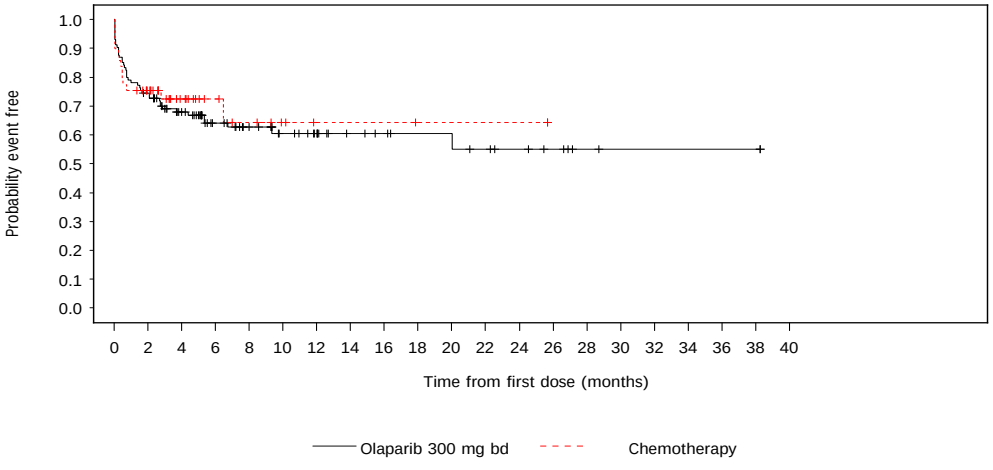
Number of patients at risk:

159	116	95	78	61	49	43	31	25	21	19	14	6	5	2	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
68	40	22	14	9	5	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.65 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Nervous system disorders for BRCA mutation type=BRCA1
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



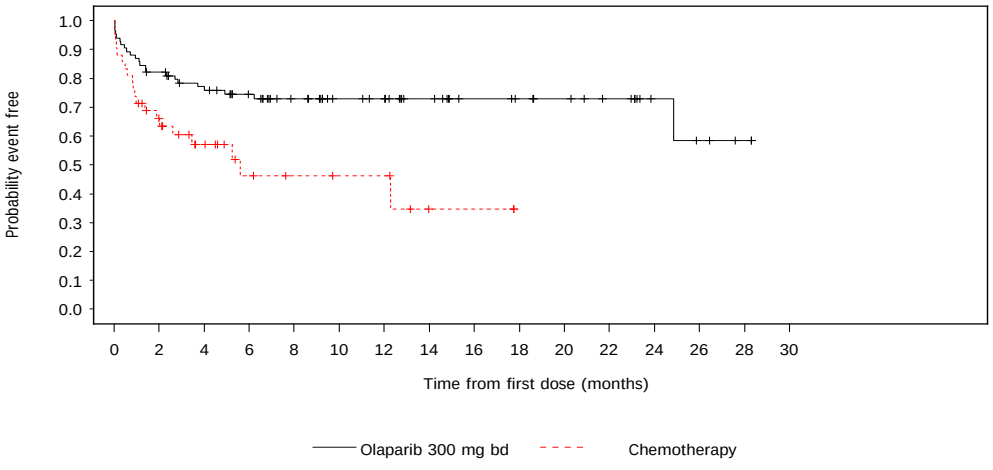
Number of patients at risk:

114	84	64	44	35	27	22	15	13	11	11	9	7	5	2	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
49	32	17	10	7	4	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.66 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Nervous system disorders for BRCA mutation type=BRCA2
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



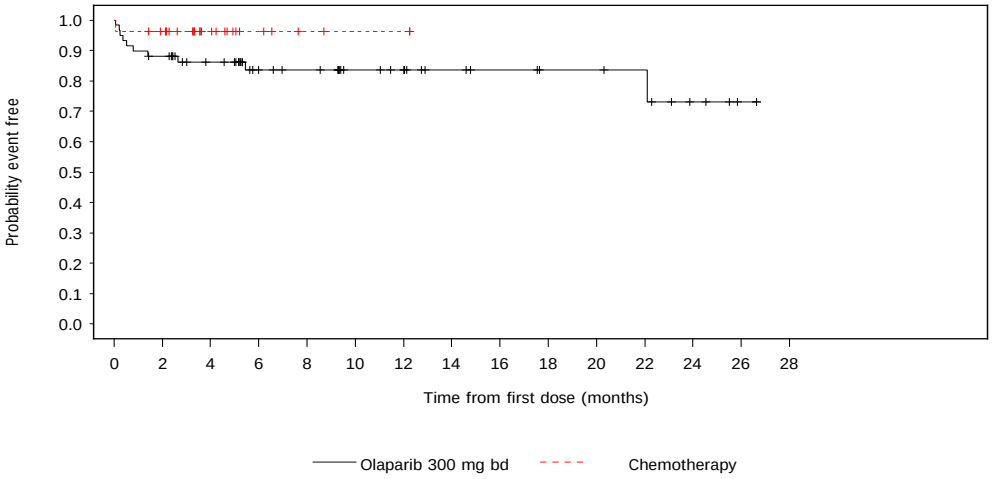
Number of patients at risk:

84	68	60	51	42	33	31	24	18	16	14	11	5	3	1	0	Olaparib 300 mg bd
42	25	15	8	6	5	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.67 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Fatigue for Region=Asia
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



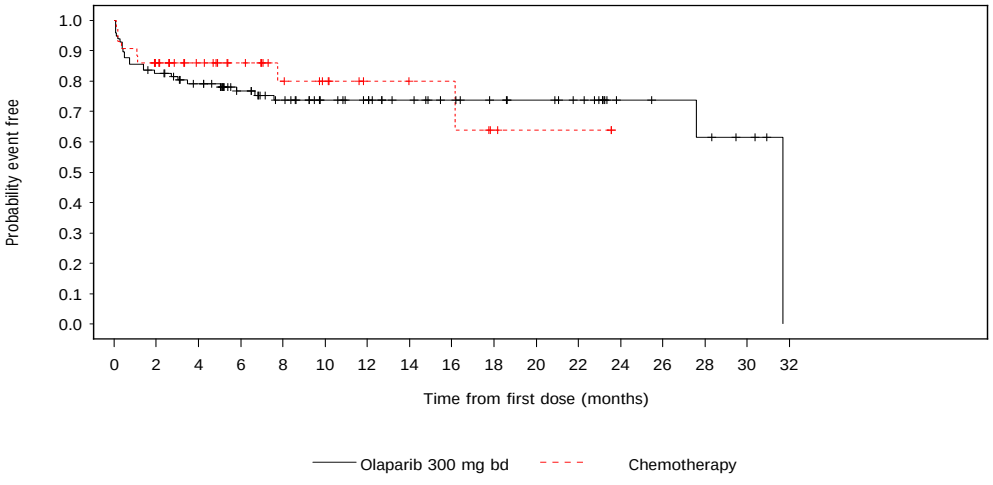
Number of patients at risk:

59	51	42	29	27	20	18	13	11	9	9	8	4	1	0	Olaparib 300 mg bd
27	24	12	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.68 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Fatigue for Region=Europe
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



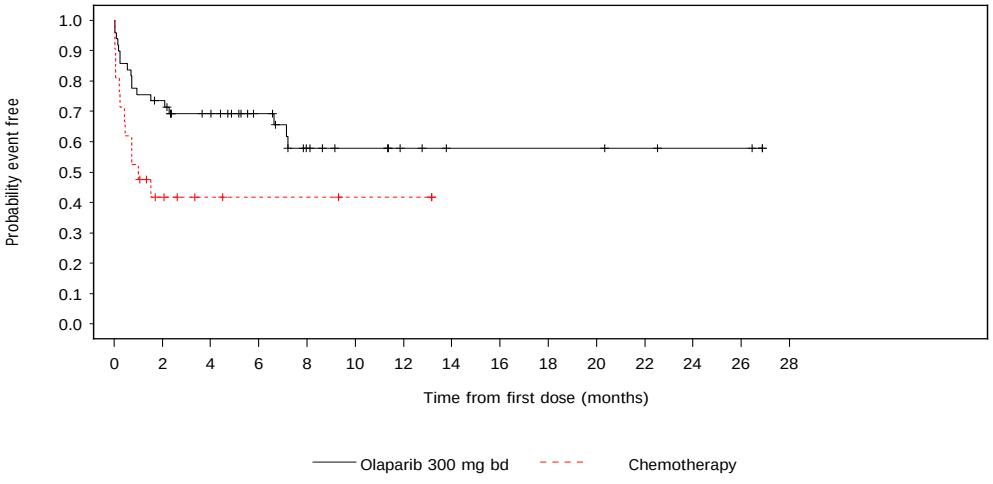
Number of patients at risk:

97	79	70	56	47	38	34	28	24	21	19	16	7	6	5	3	0	Olaparib 300 mg bd
43	34	25	19	13	10	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.3.5.69 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Fatigue for Region=North and South America
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017



Number of patients at risk:

49	35	28	20	12	9	6	4	4	4	4	3	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
21	6	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttesubae.sas f_ttesubae 14MAY2019:17:04 krgf001

Anhang 4-G6: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung des EORTC QLQ-C30 basierend auf dem FAS (ohne weitere Einschränkung) sowie ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

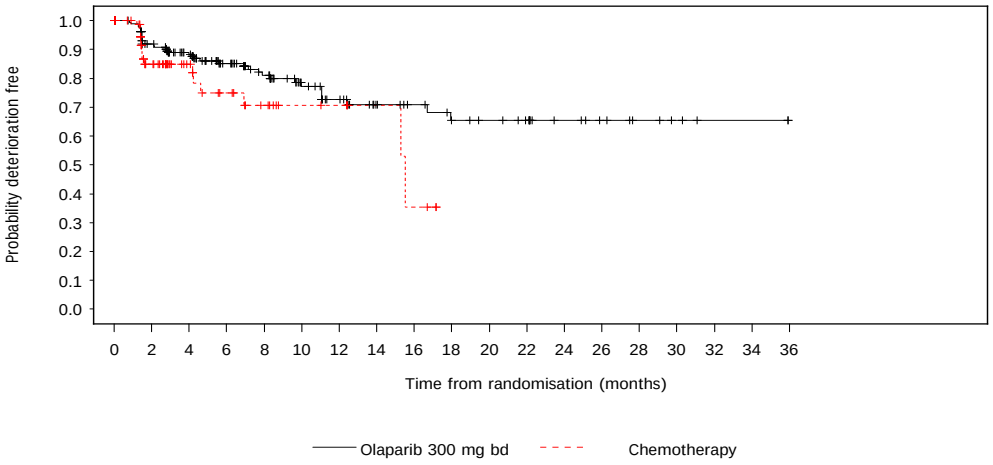
Table 1.2.20 OlympiAD: Summary of analysis of time to deterioration in EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional scales, symptom scales, single item scales - no patients excluded due to baseline scores and deaths not counted as events, sensitivity analysis - Full Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)			Chemotherapy (N=97)					
	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Global QoL/health status	205	38 (18.5)	NE	97	16 (16.5)	15.5	0.55	0.28, 1.08	0.0802
Functional scale: Physical	205	36 (17.6)	NE	97	11 (11.3)	12.9	0.86	0.42, 1.76	0.6865
Functional scale: Role	205	48 (23.4)	NE	97	19 (19.6)	12.5	0.67	0.37, 1.20	0.1764
Functional scale: Emotional	205	30 (14.6)	NE	97	8 (8.2)	19.6	0.64	0.26, 1.58	0.3367
Functional scale: Cognitive	205	53 (25.9)	NE	97	13 (13.4)	NE	1.04	0.56, 1.90	0.9092
Functional scale: Social	205	37 (18.0)	NE	97	16 (16.5)	13.4	0.59	0.30, 1.14	0.1164
Symptom scale: Fatigue	205	71 (34.6)	16.7	97	21 (21.6)	11.4	1.08	0.67, 1.74	0.7628
Symptom scale: Pain	205	48 (23.4)	NE	97	12 (12.4)	NE	0.97	0.51, 1.85	0.9213
Symptom scale: Nausea and vomiting	205	58 (28.3)	27.7	97	11 (11.3)	22.3	1.65	0.96, 2.85	0.0720
Single item scale: Dyspnoea	205	35 (17.1)	30.4	97	11 (11.3)	19.4	0.83	0.40, 1.70	0.6020
Single item scale: Loss of appetite	205	33 (16.1)	NE	97	9 (9.3)	19.4	0.98	0.46, 2.08	0.9604
Single item scale: Insomnia	205	44 (21.5)	30.4	97	12 (12.4)	NE	1.03	0.55, 1.96	0.9161
Single item scale: Constipation	205	29 (14.1)	NE	97	13 (13.4)	NE	0.53	0.25, 1.13	0.0994
Single item scale: Diarrhoea	205	29 (14.1)	NE	97	7 (7.2)	NE	1.25	0.57, 2.73	0.5722
Single item scale: Financial difficulties	205	23 (11.2)	NE	97	10 (10.3)	NE	0.63	0.27, 1.44	0.2690

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median time to event is not reached.
[b] The p-value was determined using an unstratified log-rank test. The hazard ratio and confidence interval were estimated from the log-rank test statistics. Breslow method for handling ties. Hazard ratio <1 favours olaparib.
NC = not calculable as 0 events in either treatment group or hazard ratio <0.0000001 or >1000000.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.1 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



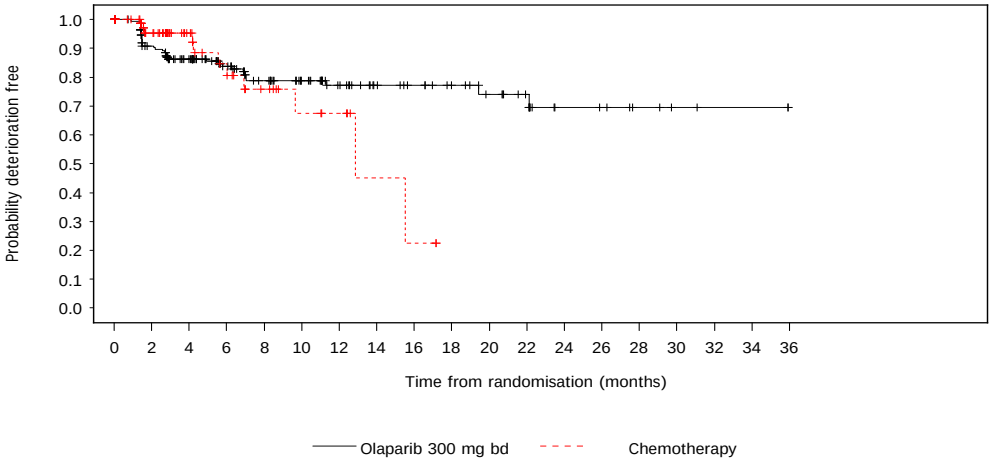
Number of patients at risk:

205	161	133	94	75	54	42	32	28	23	21	18	11	8	5	3	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	48	28	19	13	8	7	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.2 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



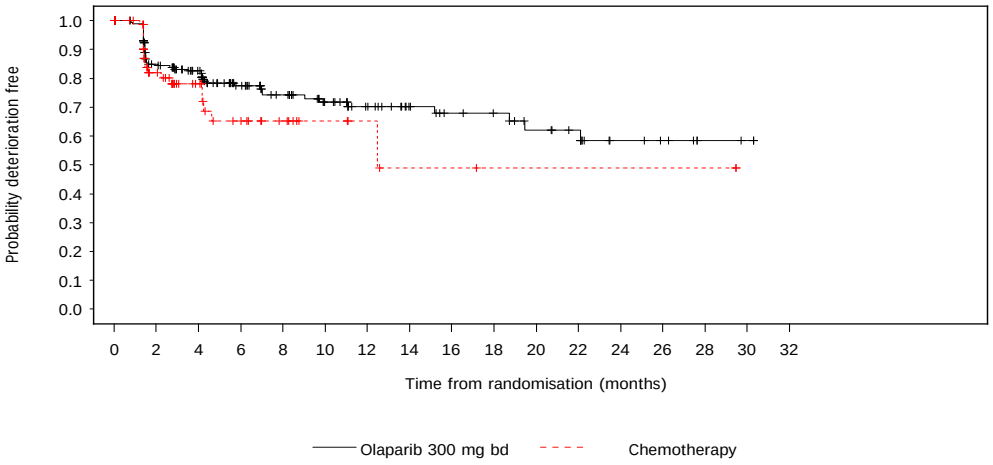
Number of patients at risk:

205	161	132	94	74	60	46	36	32	27	22	17	8	7	4	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	55	31	21	13	8	6	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.3 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



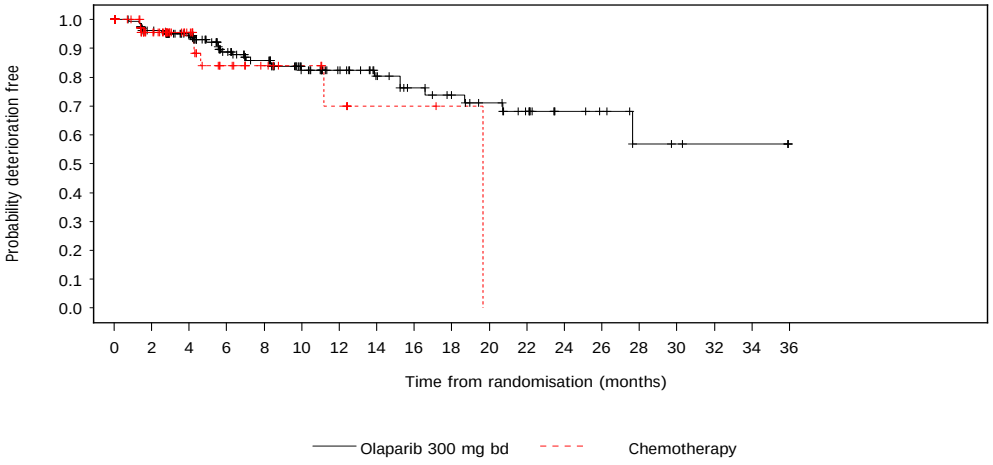
Number of patients at risk:

205	145	122	85	69	53	42	32	27	25	20	17	8	6	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	45	27	17	11	6	4	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.4 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



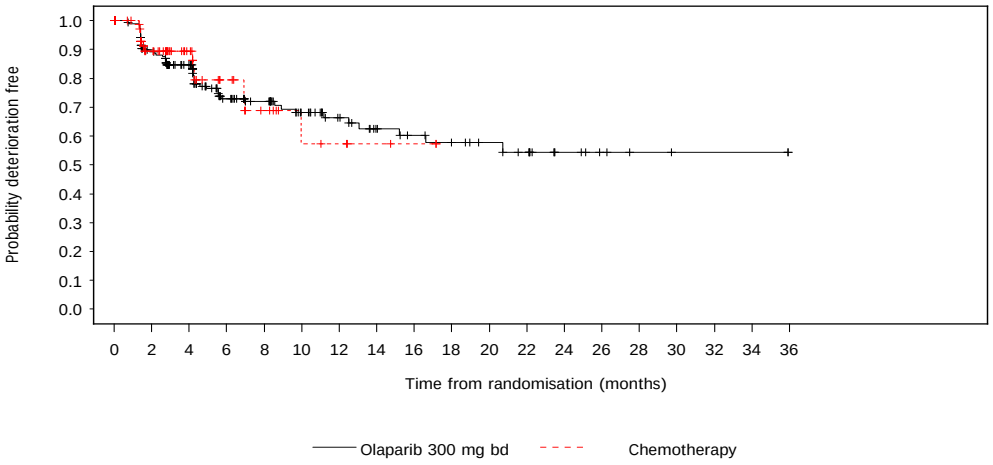
Number of patients at risk:

205	169	143	99	84	63	51	40	33	28	24	18	10	8	4	3	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
97	53	30	16	11	8	5	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.5 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



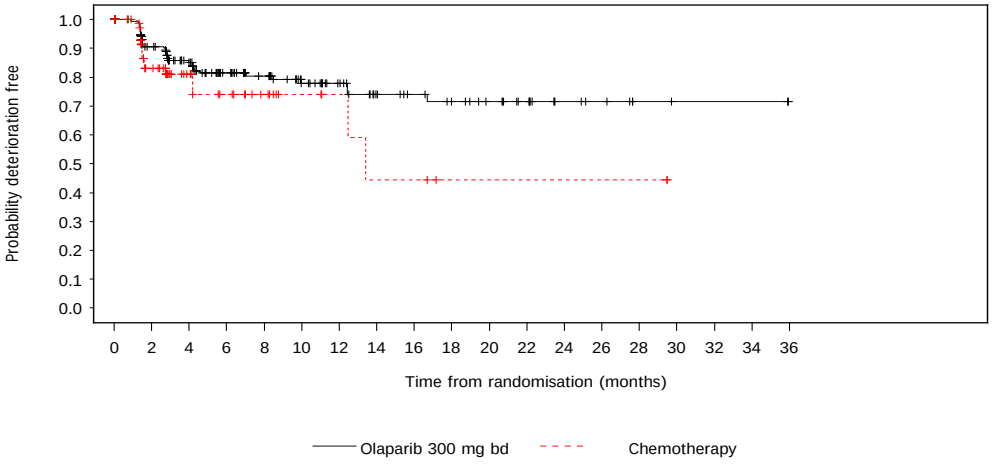
Number of patients at risk:

205	158	126	80	66	48	37	28	24	21	18	15	7	4	2	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	49	30	17	10	5	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.6 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



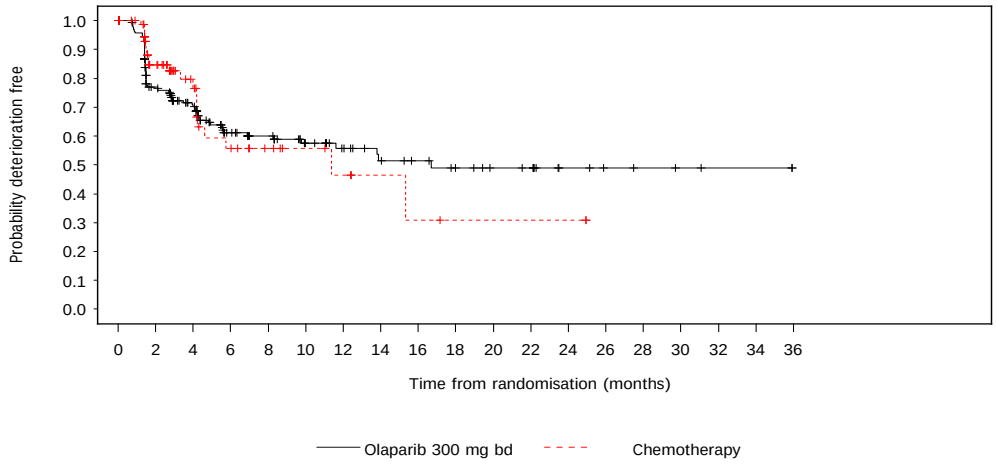
Number of patients at risk:

205	156	126	88	74	56	45	34	30	26	22	17	9	7	3	2	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
97	46	25	18	12	7	5	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.7 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



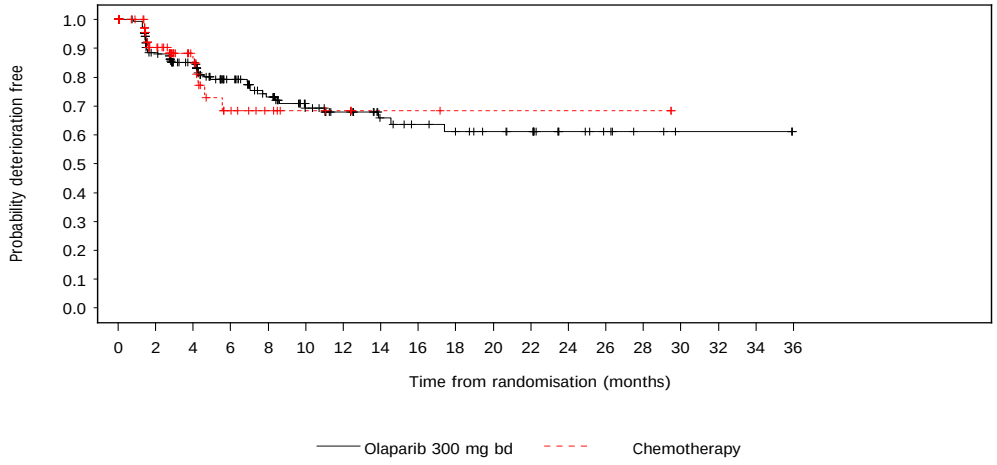
Number of patients at risk:

205	131	101	63	53	38	30	24	21	17	14	13	6	4	3	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	47	26	15	10	7	5	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.8 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



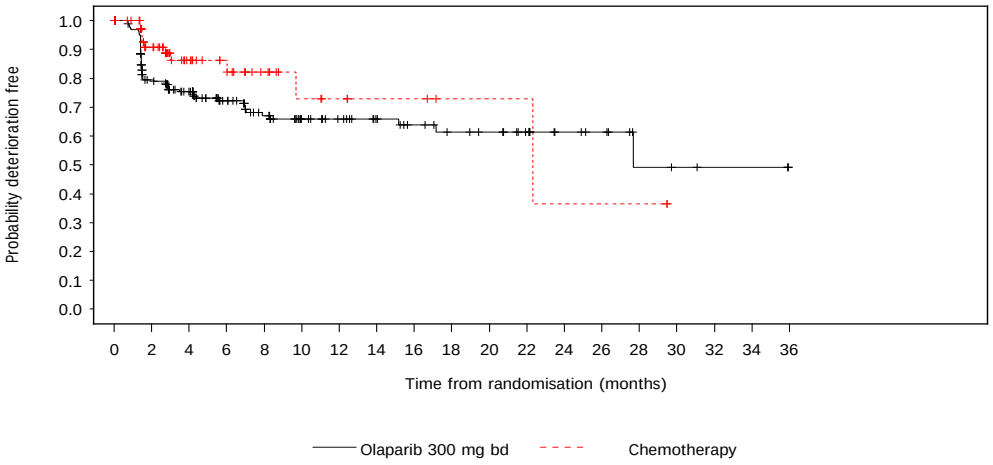
Number of patients at risk:

205	155	130	89	68	49	40	31	27	24	21	19	10	7	4	2	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
97	48	26	13	8	5	4	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.9 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



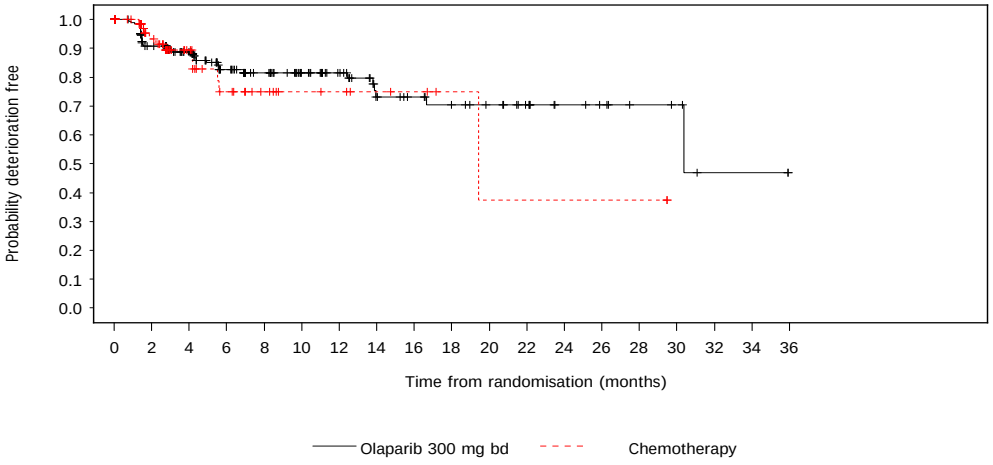
Number of patients at risk:

205	138	111	80	62	46	40	33	28	24	22	17	11	9	4	3	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
97	52	28	21	13	8	6	4	4	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.10 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Dyspnoea time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



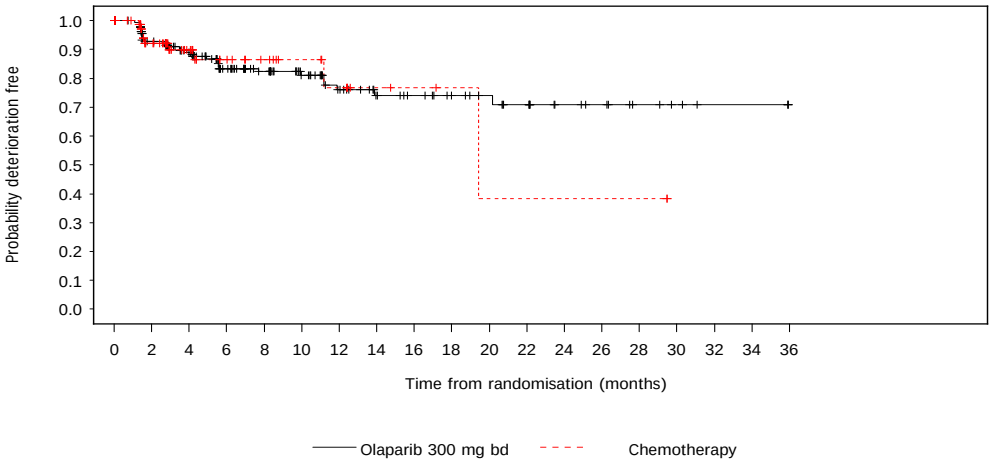
Number of patients at risk:

205	157	133	93	77	59	47	32	28	24	21	16	10	8	5	4	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	51	29	18	12	8	7	5	4	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.11 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Loss of appetite time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



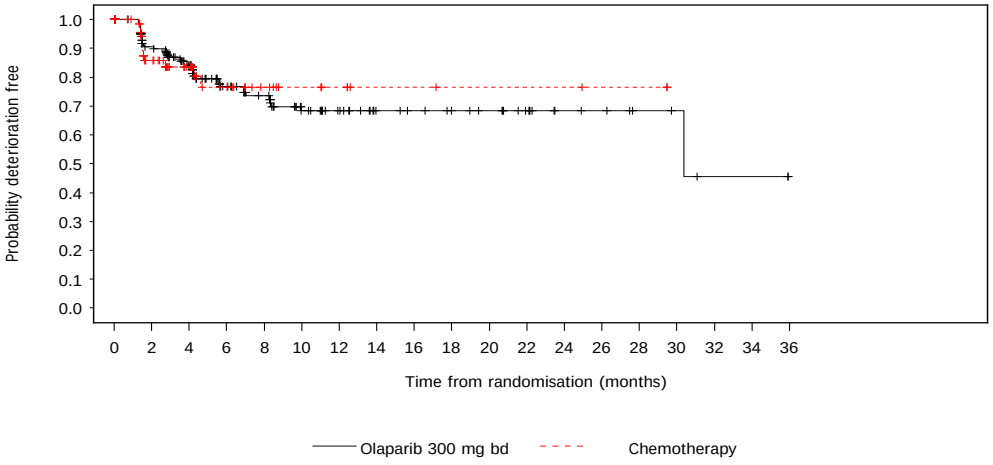
Number of patients at risk:

205	159	131	94	77	59	45	35	31	26	23	19	12	10	6	4	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
97	52	30	20	15	11	8	4	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.12 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Insomnia time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



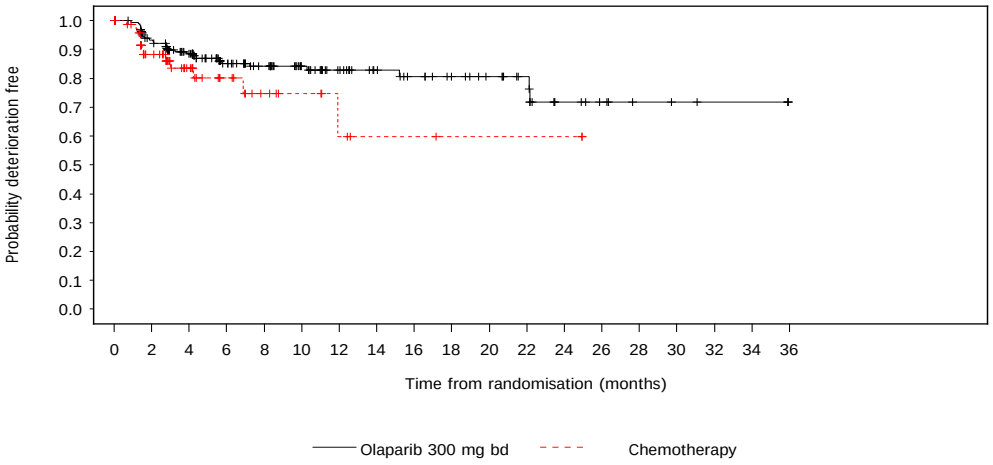
Number of patients at risk:

205	154	121	77	64	45	36	26	24	21	19	14	8	7	4	3	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	46	29	19	12	8	6	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.13 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Constipation time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



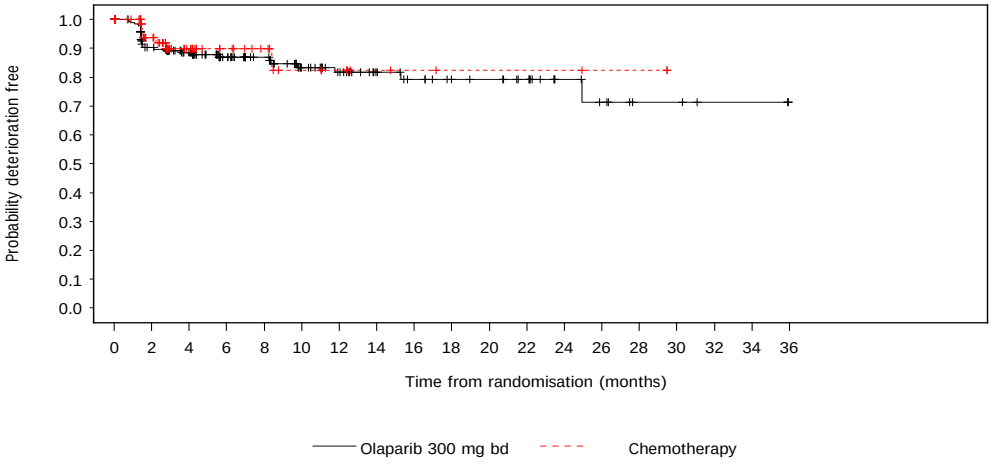
Number of patients at risk:

205	161	130	94	78	60	47	38	33	28	24	19	10	7	4	3	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
97	49	28	17	10	7	4	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.14 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Diarrhoea time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



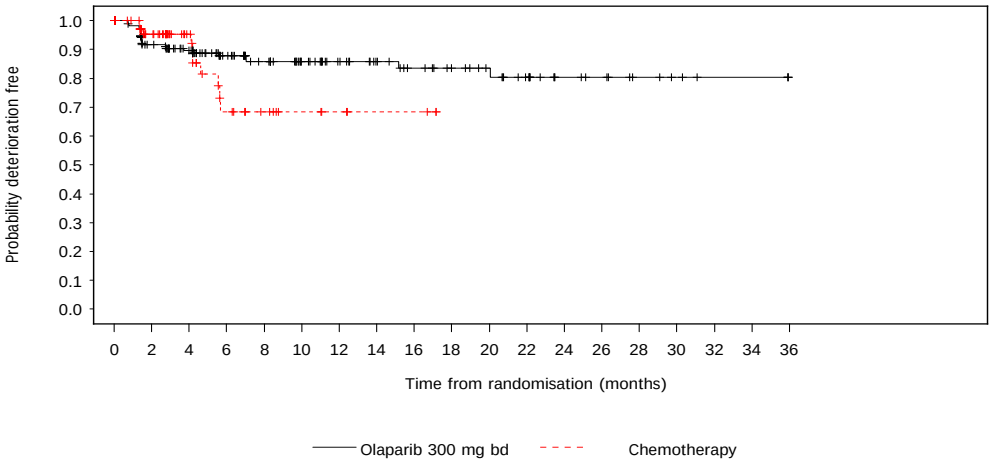
Number of patients at risk:

205	159	133	96	81	58	46	35	30	25	24	20	11	8	4	4	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
97	54	29	19	14	9	7	4	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.21.15 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Financial difficulties time to first deterioration excluding death as an event, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



Number of patients at risk:

205	143	123	92	76	61	50	42	36	31	27	21	12	10	6	4	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
97	53	30	15	10	6	4	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score <10, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score >90 are censored on Day 1.

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

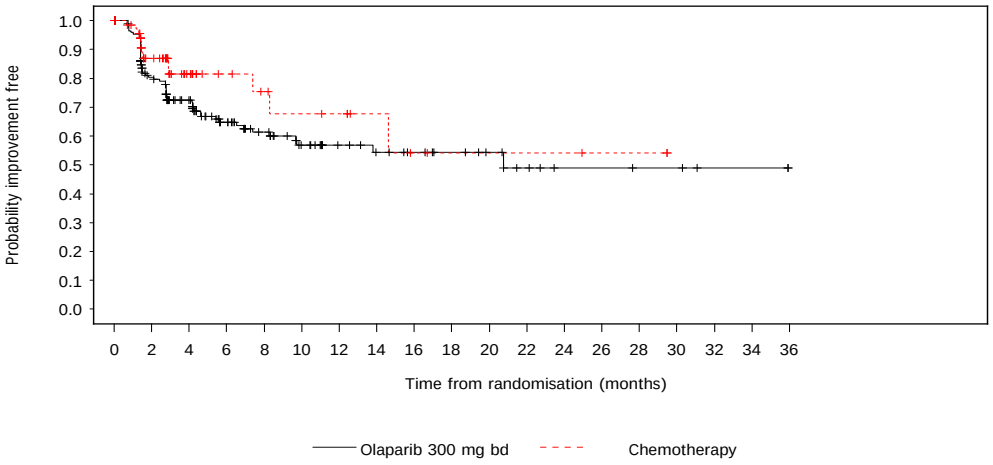
Table 1.2.18 OlympiAD: Summary of analysis of time to improvement in EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional scales, symptom scales, single item scales - no patients excluded because of baseline scores, sensitivity analysis - Full Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)			Chemotherapy (N=97)					
	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Global QoL/health status	205	62 (30.2)	20.8	97	13 (13.4)	NE	1.48	0.87, 2.51	0.1467
Functional scale: Physical	205	34 (16.6)	NE	97	9 (9.3)	NE	1.19	0.59, 2.41	0.6190
Functional scale: Role	205	56 (27.3)	4.2	97	18 (18.6)	5.0	1.16	0.70, 1.94	0.5621
Functional scale: Emotional	205	58 (28.3)	8.5	97	13 (13.4)	11.1	1.22	0.69, 2.15	0.4921
Functional scale: Cognitive	205	40 (19.5)	7.6	97	12 (12.4)	9.7	1.12	0.59, 2.10	0.7355
Functional scale: Social	205	64 (31.2)	3.9	97	20 (20.6)	5.7	1.27	0.79, 2.04	0.3267
Symptom scale: Fatigue	205	67 (32.7)	13.9	97	18 (18.6)	23.6	1.13	0.68, 1.87	0.6321
Symptom scale: Pain	205	68 (33.2)	5.2	97	18 (18.6)	9.7	1.32	0.81, 2.14	0.2673
Symptom scale: Nausea and vomiting	205	35 (17.1)	2.8	97	12 (12.4)	4.3	1.48	0.81, 2.71	0.2028
Single item scale: Dyspnoea	205	39 (19.0)	4.9	97	8 (8.2)	NE	1.51	0.78, 2.94	0.2248
Single item scale: Loss of appetite	205	41 (20.0)	4.6	97	8 (8.2)	NE	1.35	0.68, 2.68	0.3976
Single item scale: Insomnia	205	50 (24.4)	8.3	97	15 (15.5)	22.4	1.17	0.67, 2.04	0.5807
Single item scale: Constipation	205	33 (16.1)	4.8	97	5 (5.2)	NE	2.04	1.00, 4.19	0.0505
Single item scale: Diarrhoea	205	24 (11.7)	4.2	97	7 (7.2)	2.8	0.69	0.27, 1.77	0.4369
Single item scale: Financial difficulties	205	47 (22.9)	4.4	97	10 (10.3)	8.3	1.89	1.08, 3.33	0.0261

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median time to event is not reached.
[b] The p-value was determined using an unstratified log-rank test. The hazard ratio and confidence interval were estimated from the log-rank test statistics. Breslow method for handling ties. Hazard ratio >1 favours olaparib.
NC = not calculable as 0 events in either treatment group or hazard ratio <0.0000001 or >1000000.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.1 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Global QoL/health status time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



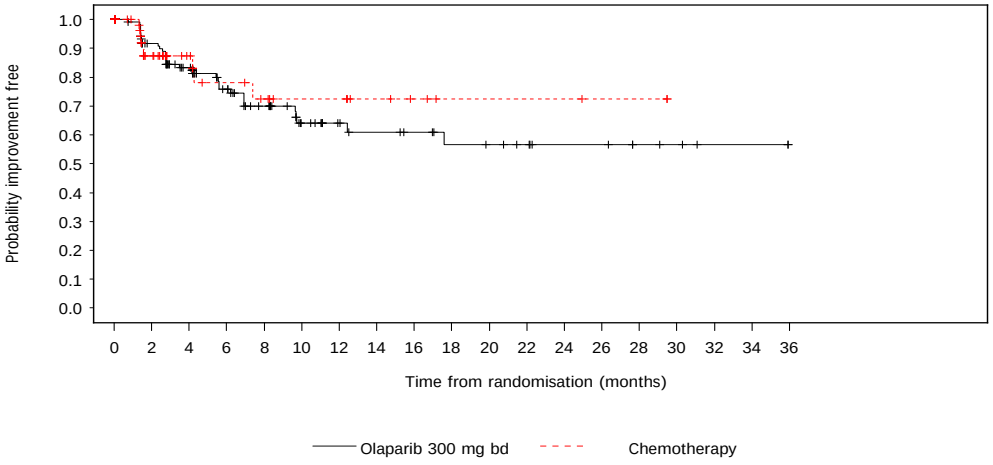
Number of patients at risk:

205	126	95	62	48	34	24	20	17	14	11	7	4	4	3	3	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	44	22	14	11	9	8	5	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.2 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



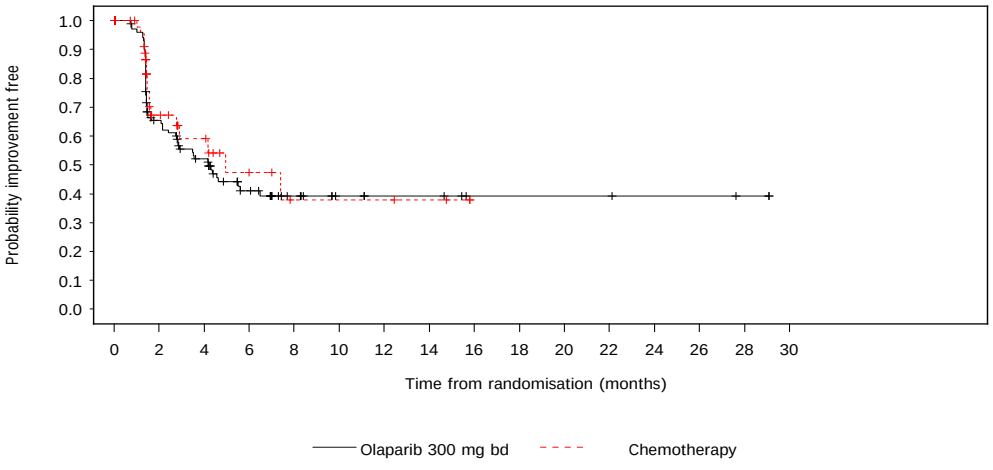
Number of patients at risk:

205	102	79	56	43	28	21	18	16	13	12	10	7	7	4	3	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	34	21	15	12	9	9	6	4	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.3 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



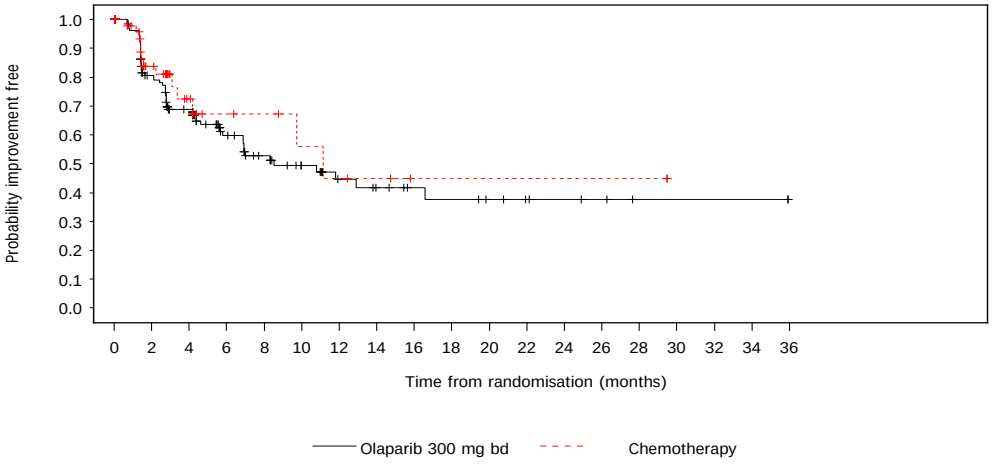
Number of patients at risk:

205	61	44	25	14	8	6	6	3	3	3	3	2	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	21	13	7	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.4 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



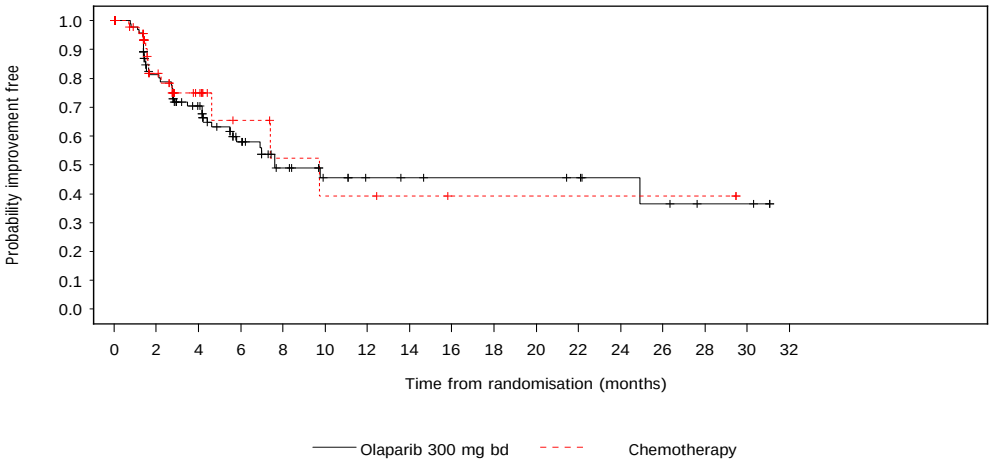
Number of patients at risk:

205	97	72	45	33	23	16	13	10	9	7	5	4	3	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	30	15	8	7	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.5 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



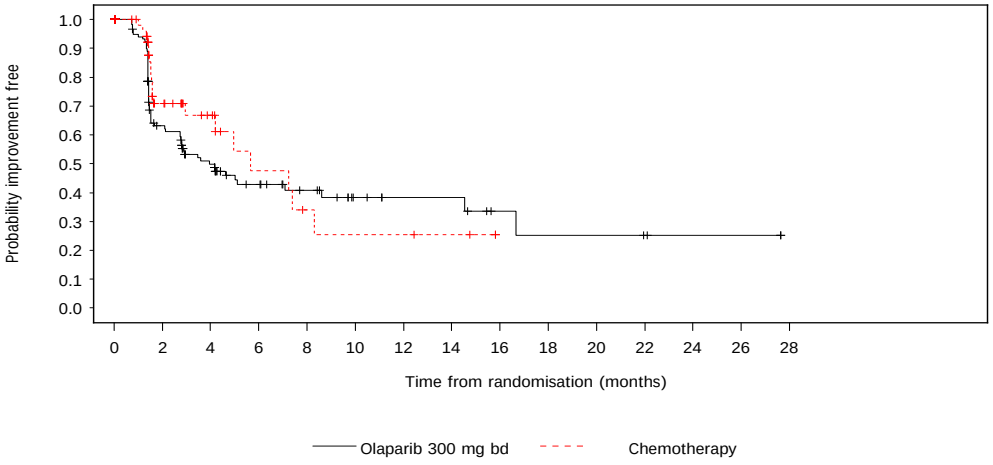
Number of patients at risk:

205	69	52	31	19	13	10	9	8	8	8	7	5	4	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
97	26	13	6	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.6 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



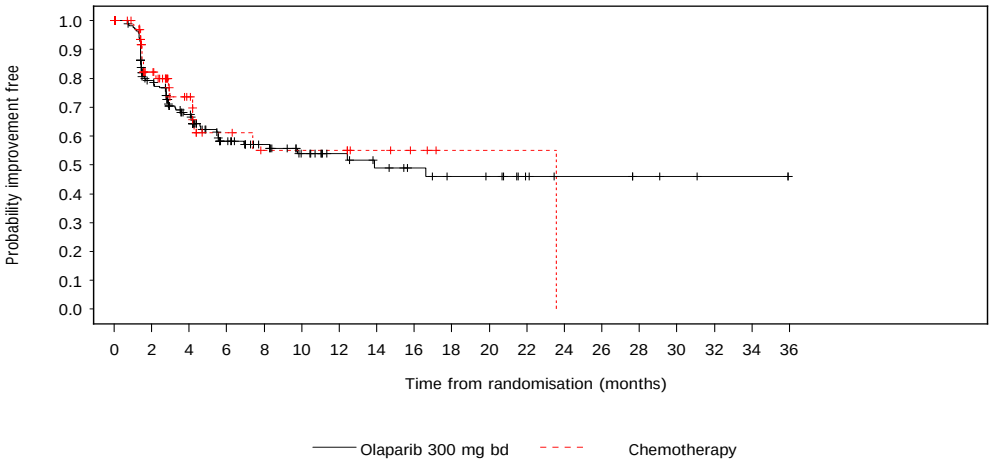
Number of patients at risk:

205	66	44	26	19	11	8	8	4	3	3	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	25	14	7	4	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.7 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



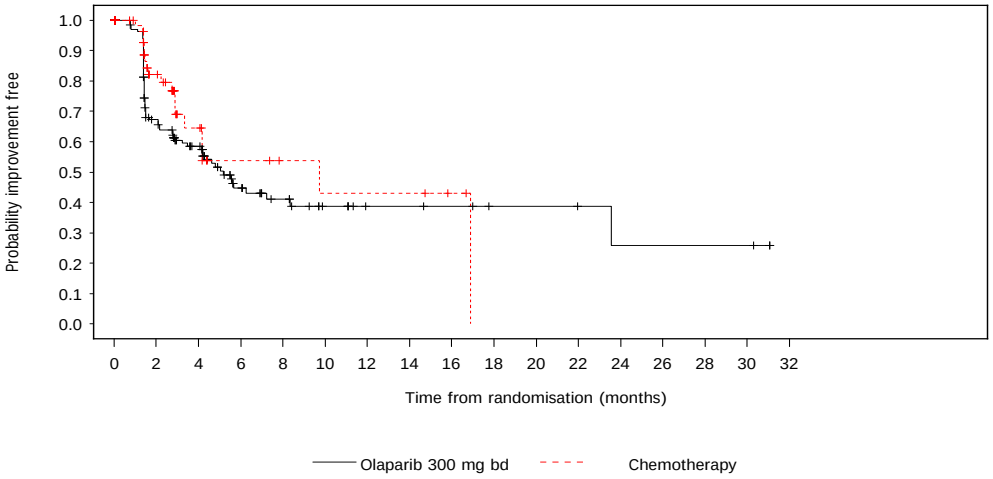
Number of patients at risk:

205	121	87	52	40	30	23	19	16	13	12	7	5	5	3	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	39	20	11	8	8	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.8 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



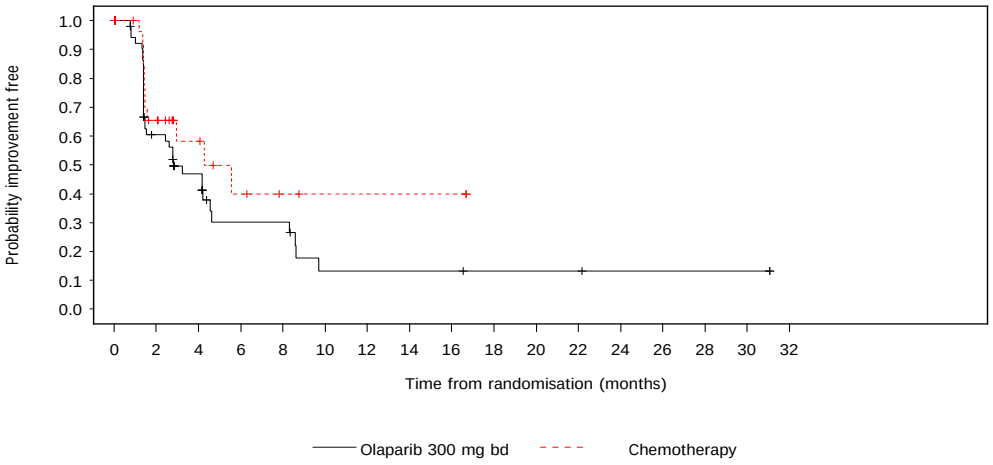
Number of patients at risk:

205	82	58	29	20	12	7	7	6	4	4	3	2	2	2	2	0	Olaparib 300 mg bd
97	33	14	7	5	4	4	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.9 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



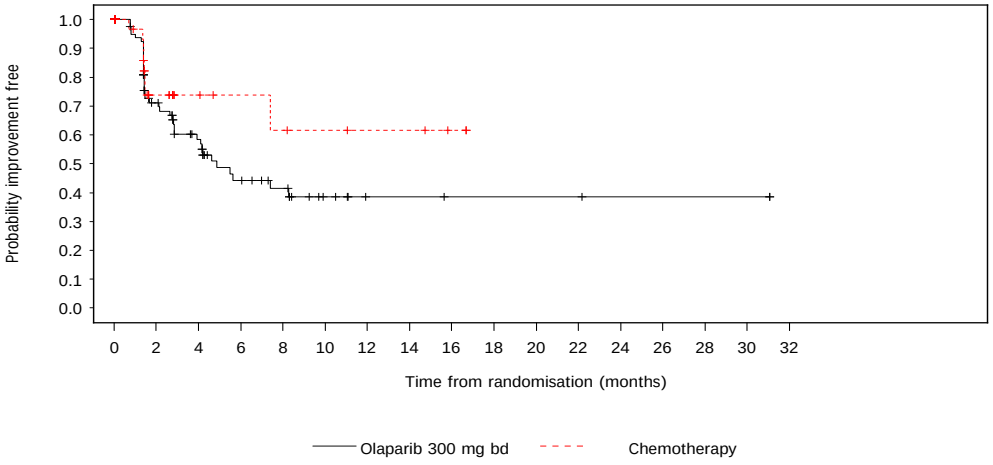
Number of patients at risk:

205	28	17	8	8	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	16	8	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.10 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Dyspnoea time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



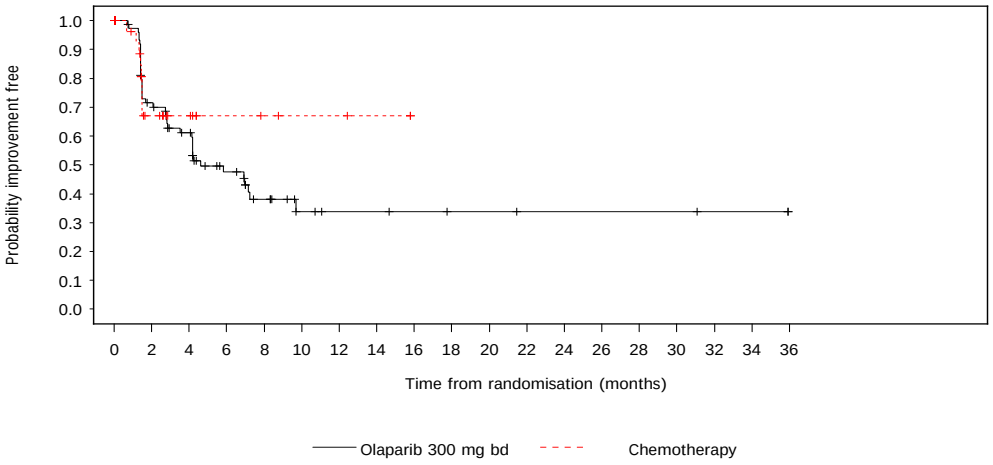
Number of patients at risk:

205	49	33	20	15	7	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	15	8	6	5	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.11 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Loss of appetite time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



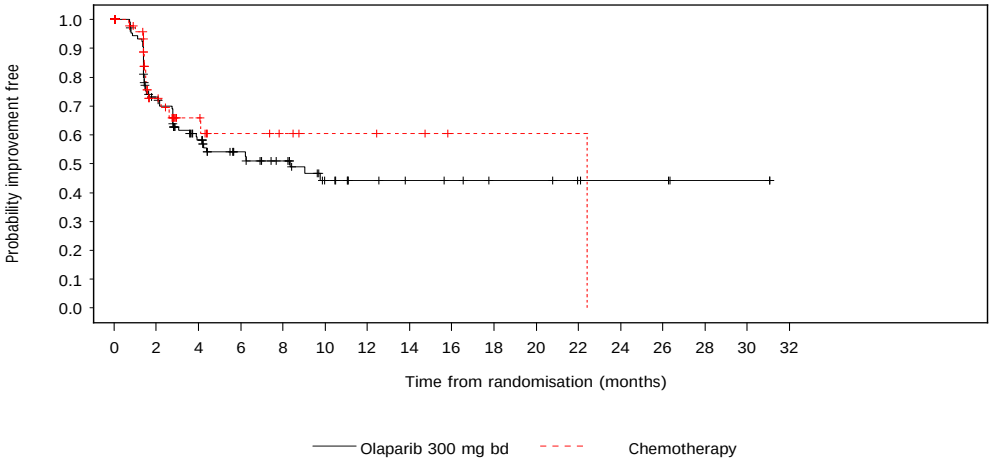
Number of patients at risk:

205	51	39	23	14	7	5	5	4	3	3	2	2	2	2	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	13	8	4	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.12 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Insomnia time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



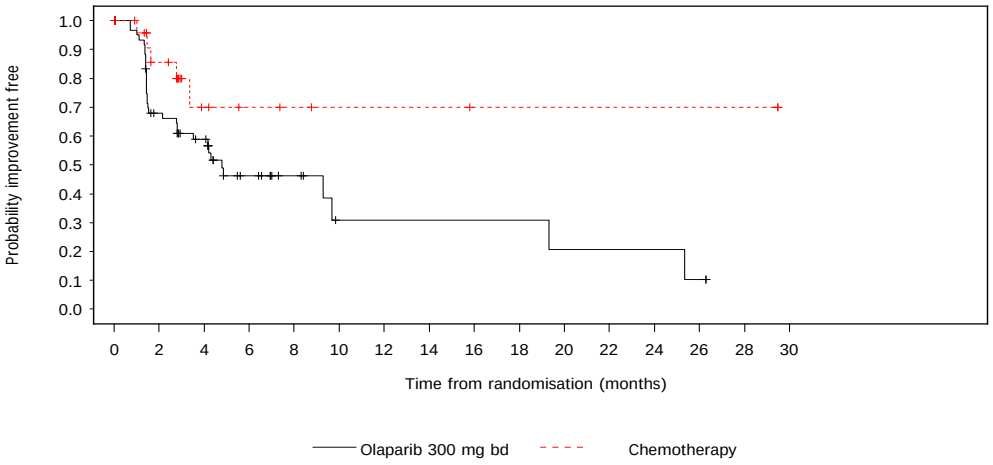
Number of patients at risk:

205	72	48	34	27	16	11	9	8	6	6	4	3	3	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	23	13	8	6	4	4	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.13 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Constipation time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



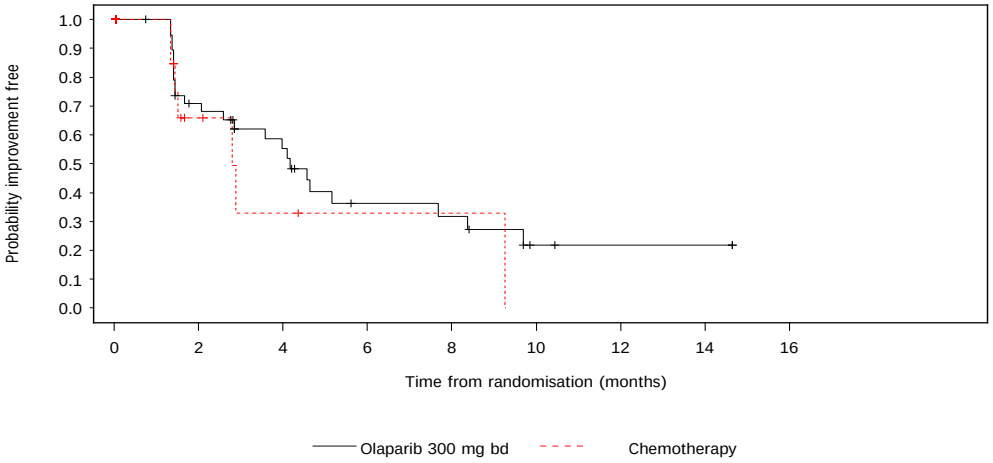
Number of patients at risk:

205	38	28	14	8	3	3	3	3	3	2	2	2	1	0	0	Olaparib 300 mg bd
97	16	6	4	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.14 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Diarrhoea time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



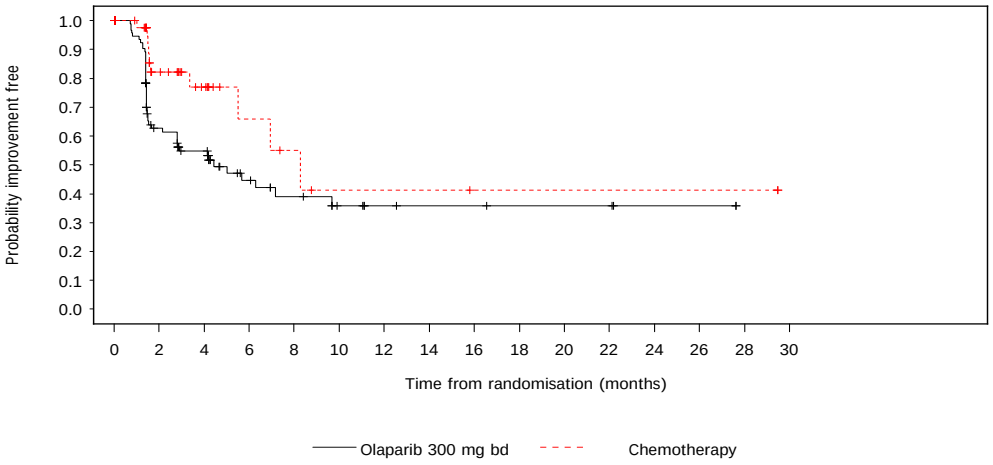
Number of patients at risk:

205	25	16	8	7	2	1	1	0	Olaparib 300 mg bd
97	5	2	1	1	0	0	0	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Figure 1.2.19.15 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of EORTC QLQ-C30 Single item scale: Financial difficulties time to first improvement, sensitivity analysis
Full Analysis Set, DCO 25SEP2017



Number of patients at risk:

205	49	37	18	13	8	5	4	4	3	3	3	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bd
97	23	13	6	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	Chemotherapy

For global QoL/health status and functional scales, patients who have a baseline score >90, and for symptom and single item scales, patients who have a baseline score <10 are censored on Day 1.

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainprs2d.sas f_ttemainprs2d 14MAY2019:14:00 krgf001

Anhang 4-G7: UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq$10% in mindestens einem der Behandlungsarme

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Table 1.3.10.1 OlympiAD: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse event with incidence >=10% in either treatment group, by SOC and PT
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)			Chemotherapy (N=91)					
	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
AE	205	200 (97.6)	0.2	91	87 (95.6)	0.2	0.91	0.70, 1.17	0.4558
SOC: Infections and infestations	205	83 (40.5)	12.5	91	28 (30.8)	14.2	0.85	0.54, 1.33	0.4716
PT: Upper respiratory tract infection	205	27 (13.2)	NE	91	9 (9.9)	NE	0.85	0.38, 1.89	0.6837
SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	105 (51.2)	8.8	91	43 (47.3)	7.6	0.80	0.55, 1.16	0.2336
PT: Anaemia	205	81 (39.5)	NE	91	23 (25.3)	NE	1.25	0.81, 1.94	0.3131
PT: Leukopenia	205	23 (11.2)	NE	91	9 (9.9)	NE	0.78	0.34, 1.79	0.5583
PT: Neutropenia	205	37 (18.0)	NE	91	28 (30.8)	14.9	0.34	0.19, 0.60	0.0002
SOC: Metabolism and nutrition disorders	205	50 (24.4)	NE	91	18 (19.8)	21.4	1.01	0.59, 1.74	0.9749
PT: Decreased appetite	205	35 (17.1)	NE	91	11 (12.1)	NE	1.24	0.65, 2.37	0.5180
SOC: Psychiatric disorders	205	28 (13.7)	NE	91	13 (14.3)	NE	0.72	0.36, 1.47	0.3672
SOC: Nervous system disorders	205	73 (35.6)	NE	91	37 (40.7)	12.3	0.67	0.44, 1.03	0.0691
PT: Headache	205	42 (20.5)	NE	91	14 (15.4)	NE	1.13	0.62, 2.04	0.6916
SOC: Vascular disorders	205	14 (6.8)	NE	91	13 (14.3)	NE	0.24	0.10, 0.60	0.0022
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	205	58 (28.3)	NE	91	22 (24.2)	13.9	0.83	0.50, 1.40	0.4849
PT: Cough	205	35 (17.1)	NE	91	6 (6.6)	NE	1.73	0.84, 3.55	0.1349
SOC: Gastrointestinal disorders	205	156 (76.1)	0.5	91	56 (61.5)	1.1	1.28	0.96, 1.71	0.0942
PT: Constipation	205	26 (12.7)	NE	91	12 (13.2)	NE	0.72	0.34, 1.50	0.3746
PT: Diarrhoea	205	42 (20.5)	NE	91	20 (22.0)	NE	0.76	0.43, 1.34	0.3433
PT: Nausea	205	119 (58.0)	1.6	91	32 (35.2)	14.5	1.69	1.20, 2.37	0.0028
PT: Stomatitis	205	16 (7.8)	NE	91	10 (11.0)	NE	0.42	0.17, 1.05	0.0642
PT: Vomiting	205	66 (32.2)	34.4	91	14 (15.4)	NE	1.64	0.99, 2.71	0.0550
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	205	41 (20.0)	NE	91	41 (45.1)	6.9	0.23	0.14, 0.38	<0.0001

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median time to event is not reached.
[b] The p-value was determined using an unstratified log-rank test. The hazard ratio and confidence interval were estimated from the log-rank test statistics. Breslow method for handling ties. Hazard ratio <1 favours olaparib.
NC = not calculable as 0 events in either treatment group or hazard ratio <0.0000001 or >1000000.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes3.sas f_ttemainaes3 14MAY2019:15:01 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 2

Table 1.3.10.1 OlympiAD: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse event with incidence >=10% in either treatment group, by SOC and PT
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)			Chemotherapy (N=91)					
	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
PT: Alopecia	205	7 (3.4)	NE	91	12 (13.2)	NE	0.12	0.04, 0.34	<0.0001
PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	205	1 (0.5)	NE	91	19 (20.9)	NE	0.02	0.01, 0.07	<0.0001
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	205	82 (40.0)	12.7	91	31 (34.1)	15.3	0.76	0.49, 1.18	0.2241
PT: Arthralgia	205	23 (11.2)	NE	91	9 (9.9)	NE	0.70	0.30, 1.64	0.4116
PT: Back pain	205	30 (14.6)	NE	91	8 (8.8)	NE	0.87	0.38, 2.00	0.7469
SOC: General disorders and administration site conditions	205	106 (51.7)	7.9	91	56 (61.5)	1.5	0.58	0.40, 0.83	0.0028
PT: Asthenia	205	19 (9.3)	NE	91	12 (13.2)	NE	0.55	0.25, 1.23	0.1472
PT: Fatigue	205	61 (29.8)	31.7	91	22 (24.2)	NE	1.03	0.63, 1.68	0.9160
PT: Pyrexia	205	30 (14.6)	NE	91	16 (17.6)	NE	0.55	0.28, 1.10	0.0892
SOC: Investigations	205	72 (35.1)	27.6	91	36 (39.6)	NE	0.61	0.39, 0.95	0.0302
PT: Alanine aminotransferase increased	205	24 (11.7)	NE	91	16 (17.6)	NE	0.50	0.25, 1.01	0.0536
PT: Aspartate aminotransferase increased	205	20 (9.8)	NE	91	15 (16.5)	NE	0.39	0.18, 0.85	0.0178
PT: Neutrophil count decreased	205	23 (11.2)	NE	91	17 (18.7)	NE	0.39	0.19, 0.81	0.0110
PT: White blood cell count decreased	205	33 (16.1)	NE	91	19 (20.9)	NE	0.58	0.31, 1.08	0.0839

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median time to event is not reached.
[b] The p-value was determined using an unstratified log-rank test. The hazard ratio and confidence interval were estimated from the log-rank test statistics. Breslow method for handling ties. Hazard ratio <1 favours olaparib.
NC = not calculable as 0 events in either treatment group or hazard ratio <0.0000001 or >1000000.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes3.sas f_ttemainaes3 14MAY2019:15:01 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Table 1.3.12.1 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with incidence >=10% in either treatment group
(incidence density ratio with 95% CI)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)			
	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	Incidence density ratio (95% CI) [c]	p-value [d]
AE	205	200 / 15.7 (12.72)	91	87 / 3.7 (23.45)	0.54 (0.42, 0.70)	<0.0001
SOC: Infections and infestations	205	83 / 129.5 (0.64)	91	28 / 31.6 (0.89)	0.72 (0.47, 1.11)	0.1372
PT: Upper respiratory tract infection	205	27 / 173.2 (0.16)	91	9 / 39.3 (0.23)	0.68 (0.32, 1.45)	0.3183
SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	105 / 118.0 (0.89)	91	43 / 27.1 (1.59)	0.56 (0.39, 0.80)	0.0014
PT: Anaemia	205	81 / 140.7 (0.58)	91	23 / 34.1 (0.67)	0.85 (0.54, 1.36)	0.5037
PT: Leukopenia	205	23 / 170.8 (0.13)	91	9 / 38.6 (0.23)	0.58 (0.27, 1.25)	0.1630
PT: Neutropenia	205	37 / 158.0 (0.23)	91	28 / 32.4 (0.86)	0.27 (0.17, 0.44)	<0.0001
SOC: Metabolism and nutrition disorders	205	50 / 159.6 (0.31)	91	18 / 38.9 (0.46)	0.68 (0.40, 1.16)	0.1565
PT: Decreased appetite	205	35 / 168.0 (0.21)	91	11 / 41.4 (0.27)	0.78 (0.40, 1.54)	0.4810
SOC: Psychiatric disorders	205	28 / 168.9 (0.17)	91	13 / 40.1 (0.32)	0.51 (0.27, 0.99)	0.0459
SOC: Nervous system disorders	205	73 / 139.7 (0.52)	91	37 / 30.4 (1.22)	0.43 (0.29, 0.64)	<0.0001
PT: Headache	205	42 / 167.9 (0.25)	91	14 / 40.1 (0.35)	0.72 (0.39, 1.31)	0.2790
SOC: Vascular disorders	205	14 / 182.5 (0.08)	91	13 / 39.0 (0.33)	0.23 (0.11, 0.49)	0.0001
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	205	58 / 153.2 (0.38)	91	22 / 37.2 (0.59)	0.64 (0.39, 1.05)	0.0758
PT: Cough	205	35 / 166.7 (0.21)	91	6 / 41.8 (0.14)	1.46 (0.62, 3.48)	0.3893
SOC: Gastrointestinal disorders	205	156 / 62.1 (2.51)	91	56 / 20.5 (2.73)	0.92 (0.68, 1.25)	0.5913
PT: Constipation	205	26 / 176.5 (0.15)	91	12 / 40.3 (0.30)	0.49 (0.25, 0.98)	0.0439
PT: Diarrhoea	205	42 / 160.6 (0.26)	91	20 / 33.2 (0.60)	0.43 (0.25, 0.74)	0.0021
PT: Nausea	205	119 / 87.0 (1.37)	91	32 / 32.7 (0.98)	1.39 (0.94, 2.06)	0.0946
PT: Stomatitis	205	16 / 178.8 (0.09)	91	10 / 40.9 (0.24)	0.37 (0.17, 0.81)	0.0126
PT: Vomiting	205	66 / 149.6 (0.44)	91	14 / 41.0 (0.34)	1.29 (0.73, 2.30)	0.3834

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Incidence rate is number of patients with the AE / sum of total duration of follow-up in years (so days/365.25) for patients without the event, and time to the first occurrence of the AE in years (days/365.25) for patients with the event, in each group.
[c] The incidence density ratio is the incidence rate for olaparib divided by the incidence rate for chemotherapy.
[d] The p-value is from the Wald statistic compared to the chi-squared distribution with 1 df.
An incidence density ratio of <1 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_incidraes3.sas f_incidraes3 14MAY2019:15:03 krgf001

Table 1.3.12.1 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with incidence >=10% in either treatment group
(incidence density ratio with 95% CI)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)			
	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	Incidence density ratio (95% CI) [c]	p-value [d]
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	205	41 / 161.4 (0.25)	91	41 / 25.6 (1.60)	0.16 (0.10, 0.24)	<0.0001
PT: Alopecia	205	7 / 187.8 (0.04)	91	12 / 39.9 (0.30)	0.12 (0.05, 0.31)	<0.0001
PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	205	1 / 191.9 (0.01)	91	19 / 32.0 (0.59)	0.01 (0.00, 0.07)	<0.0001
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	205	82 / 136.4 (0.60)	91	31 / 33.9 (0.92)	0.66 (0.43, 0.99)	0.0460
PT: Arthralgia	205	23 / 175.4 (0.13)	91	9 / 41.8 (0.22)	0.61 (0.28, 1.32)	0.2065
PT: Back pain	205	30 / 176.5 (0.17)	91	8 / 39.4 (0.20)	0.84 (0.38, 1.83)	0.6564
SOC: General disorders and administration site conditions	205	106 / 117.4 (0.90)	91	56 / 22.3 (2.51)	0.36 (0.26, 0.50)	<0.0001
PT: Asthenia	205	19 / 173.9 (0.11)	91	12 / 37.7 (0.32)	0.34 (0.17, 0.71)	0.0037
PT: Fatigue	205	61 / 149.9 (0.41)	91	22 / 36.8 (0.60)	0.68 (0.42, 1.11)	0.1218
PT: Pyrexia	205	30 / 173.5 (0.17)	91	16 / 36.3 (0.44)	0.39 (0.21, 0.72)	0.0025
SOC: Investigations	205	72 / 147.4 (0.49)	91	36 / 30.5 (1.18)	0.41 (0.28, 0.62)	<0.0001
PT: Alanine aminotransferase increased	205	24 / 176.1 (0.14)	91	16 / 37.5 (0.43)	0.32 (0.17, 0.60)	0.0004
PT: Aspartate aminotransferase increased	205	20 / 179.8 (0.11)	91	15 / 38.9 (0.39)	0.29 (0.15, 0.56)	0.0003
PT: Neutrophil count decreased	205	23 / 179.6 (0.13)	91	17 / 36.4 (0.47)	0.27 (0.15, 0.51)	<0.0001
PT: White blood cell count decreased	205	33 / 171.9 (0.19)	91	19 / 37.6 (0.50)	0.38 (0.22, 0.67)	0.0008

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Incidence rate is number of patients with the AE / sum of total duration of follow-up in years (so days/365.25) for patients without the event, and time to the first occurrence of the AE in years (days/365.25) for patients with the event, in each group.
[c] The incidence density ratio is the incidence rate for olaparib divided by the incidence rate for chemotherapy.
[d] The p-value is from the Wald statistic compared to the chi-squared distribution with 1 df.
An incidence density ratio of <1 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_incidraes3.sas f_incidraes3 14MAY2019:15:03 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Table 1.3.11.1 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with incidence >=10% in either treatment group
(odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
AE	205	200 (97.6)	91	87 (95.6)	Odds Ratio	1.84 (0.48, 7.01)	0.3724
					Relative Risk	1.02 (0.97, 1.07)	0.4186
					Risk Difference	0.02 (-0.03, 0.07)	0.4157
SOC: Infections and infestations	205	83 (40.5)	91	28 (30.8)	Odds Ratio	1.53 (0.91, 2.59)	0.1122
					Relative Risk	1.32 (0.93, 1.87)	0.1243
					Risk Difference	0.10 (-0.02, 0.21)	0.1012
PT: Upper respiratory tract infection	205	27 (13.2)	91	9 (9.9)	Odds Ratio	1.38 (0.62, 3.07)	0.4271
					Relative Risk	1.33 (0.65, 2.72)	0.4309
					Risk Difference	0.03 (-0.04, 0.11)	0.4027
SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	105 (51.2)	91	43 (47.3)	Odds Ratio	1.17 (0.71, 1.92)	0.5290
					Relative Risk	1.08 (0.84, 1.40)	0.5354
					Risk Difference	0.04 (-0.08, 0.16)	0.5283
PT: Anaemia	205	81 (39.5)	91	23 (25.3)	Odds Ratio	1.93 (1.11, 3.35)	0.0189
					Relative Risk	1.56 (1.06, 2.31)	0.0254
					Risk Difference	0.14 (0.03, 0.25)	0.0124
PT: Leukopenia	205	23 (11.2)	91	9 (9.9)	Odds Ratio	1.15 (0.51, 2.60)	0.7341
					Relative Risk	1.13 (0.55, 2.35)	0.7349
					Risk Difference	0.01 (-0.06, 0.09)	0.7284
PT: Neutropenia	205	37 (18.0)	91	28 (30.8)	Odds Ratio	0.50 (0.28, 0.88)	0.0158
					Relative Risk	0.59 (0.38, 0.90)	0.0137

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 2

Table 1.3.11.1 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with incidence >=10% in either treatment group
(odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
					Risk Difference	-0.13 (-0.24, -0.02)	0.0215
SOC: Metabolism and nutrition disorders	205	50 (24.4)	91	18 (19.8)	Odds Ratio	1.31 (0.71, 2.40)	0.3851
					Relative Risk	1.23 (0.76, 1.99)	0.3912
					Risk Difference	0.05 (-0.05, 0.15)	0.3699
PT: Decreased appetite	205	35 (17.1)	91	11 (12.1)	Odds Ratio	1.50 (0.72, 3.10)	0.2769
					Relative Risk	1.41 (0.75, 2.65)	0.2834
					Risk Difference	0.05 (-0.03, 0.13)	0.2475
SOC: Psychiatric disorders	205	28 (13.7)	91	13 (14.3)	Odds Ratio	0.95 (0.47, 1.93)	0.8854
					Relative Risk	0.96 (0.52, 1.76)	0.8852
					Risk Difference	-0.01 (-0.09, 0.08)	0.8862
SOC: Nervous system disorders	205	73 (35.6)	91	37 (40.7)	Odds Ratio	0.81 (0.49, 1.34)	0.4071
					Relative Risk	0.88 (0.64, 1.19)	0.4003
					Risk Difference	-0.05 (-0.17, 0.07)	0.4108
PT: Headache	205	42 (20.5)	91	14 (15.4)	Odds Ratio	1.42 (0.73, 2.75)	0.3025
					Relative Risk	1.33 (0.77, 2.31)	0.3092
					Risk Difference	0.05 (-0.04, 0.14)	0.2793
SOC: Vascular disorders	205	14 (6.8)	91	13 (14.3)	Odds Ratio	0.44 (0.20, 0.98)	0.0440
					Relative Risk	0.48 (0.23, 0.98)	0.0426
					Risk Difference	-0.07 (-0.15, 0.01)	0.0669

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 3

Table 1.3.11.1 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with incidence >=10% in either treatment group
(odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	205	58 (28.3)	91	22 (24.2)	Odds Ratio	1.24 (0.70, 2.18)	0.4622
					Relative Risk	1.17 (0.77, 1.79)	0.4674
					Risk Difference	0.04 (-0.07, 0.15)	0.4526
PT: Cough	205	35 (17.1)	91	6 (6.6)	Odds Ratio	2.92 (1.18, 7.20)	0.0203
					Relative Risk	2.59 (1.13, 5.94)	0.0247
					Risk Difference	0.10 (0.03, 0.18)	0.0046
SOC: Gastrointestinal disorders	205	156 (76.1)	91	56 (61.5)	Odds Ratio	1.99 (1.17, 3.38)	0.0110
					Relative Risk	1.24 (1.03, 1.48)	0.0205
					Risk Difference	0.15 (0.03, 0.26)	0.0137
PT: Constipation	205	26 (12.7)	91	12 (13.2)	Odds Ratio	0.96 (0.46, 1.99)	0.9048
					Relative Risk	0.96 (0.51, 1.82)	0.9047
					Risk Difference	-0.01 (-0.09, 0.08)	0.9054
PT: Diarrhoea	205	42 (20.5)	91	20 (22.0)	Odds Ratio	0.91 (0.50, 1.67)	0.7713
					Relative Risk	0.93 (0.58, 1.49)	0.7705
					Risk Difference	-0.01 (-0.12, 0.09)	0.7734
PT: Nausea	205	119 (58.0)	91	32 (35.2)	Odds Ratio	2.55 (1.53, 4.26)	0.0003
					Relative Risk	1.65 (1.22, 2.23)	0.0012
					Risk Difference	0.23 (0.11, 0.35)	0.0002
PT: Stomatitis	205	16 (7.8)	91	10 (11.0)	Odds Ratio	0.69 (0.30, 1.58)	0.3740
					Relative Risk	0.71 (0.34, 1.50)	0.3716
					Risk Difference	-0.03 (-0.11, 0.04)	0.3991

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 4

Table 1.3.11.1 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with incidence >=10% in either treatment group
(odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
PT: Vomiting	205	66 (32.2)	91	14 (15.4)	Odds Ratio	2.61 (1.38, 4.95)	0.0033
					Relative Risk	2.09 (1.24, 3.52)	0.0055
					Risk Difference	0.17 (0.07, 0.27)	0.0008
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	205	41 (20.0)	91	41 (45.1)	Odds Ratio	0.30 (0.18, 0.52)	<0.0001
					Relative Risk	0.44 (0.31, 0.63)	<0.0001
					Risk Difference	-0.25 (-0.37, -0.13)	<0.0001
PT: Alopecia	205	7 (3.4)	91	12 (13.2)	Odds Ratio	0.23 (0.09, 0.61)	0.0032
					Relative Risk	0.26 (0.11, 0.64)	0.0032
					Risk Difference	-0.10 (-0.17, -0.02)	0.0095
PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	205	1 (0.5)	91	19 (20.9)	Odds Ratio	0.02 (0.00, 0.14)	0.0001
					Relative Risk	0.02 (0.00, 0.17)	0.0002
					Risk Difference	-0.20 (-0.29, -0.12)	<0.0001
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	205	82 (40.0)	91	31 (34.1)	Odds Ratio	1.29 (0.77, 2.16)	0.3327
					Relative Risk	1.17 (0.84, 1.64)	0.3422
					Risk Difference	0.06 (-0.06, 0.18)	0.3253
PT: Arthralgia	205	23 (11.2)	91	9 (9.9)	Odds Ratio	1.15 (0.51, 2.60)	0.7341
					Relative Risk	1.13 (0.55, 2.35)	0.7349
					Risk Difference	0.01 (-0.06, 0.09)	0.7284
PT: Back pain	205	30 (14.6)	91	8 (8.8)	Odds Ratio	1.78 (0.78, 4.05)	0.1700

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 5

Table 1.3.11.1 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with incidence >=10% in either treatment group
(odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
					Relative Risk	1.66 (0.79, 3.49)	0.1770
					Risk Difference	0.06 (-0.02, 0.13)	0.1302
SOC: General disorders and administration site conditions	205	106 (51.7)	91	56 (61.5)	Odds Ratio	0.67 (0.40, 1.11)	0.1178
					Relative Risk	0.84 (0.68, 1.04)	0.1034
					Risk Difference	-0.10 (-0.22, 0.02)	0.1116
PT: Asthenia	205	19 (9.3)	91	12 (13.2)	Odds Ratio	0.67 (0.31, 1.45)	0.3120
					Relative Risk	0.70 (0.36, 1.39)	0.3089
					Risk Difference	-0.04 (-0.12, 0.04)	0.3374
PT: Fatigue	205	61 (29.8)	91	22 (24.2)	Odds Ratio	1.33 (0.75, 2.34)	0.3249
					Relative Risk	1.23 (0.81, 1.87)	0.3328
					Risk Difference	0.06 (-0.05, 0.16)	0.3110
PT: Pyrexia	205	30 (14.6)	91	16 (17.6)	Odds Ratio	0.80 (0.41, 1.56)	0.5188
					Relative Risk	0.83 (0.48, 1.45)	0.5163
					Risk Difference	-0.03 (-0.12, 0.06)	0.5298
SOC: Investigations	205	72 (35.1)	91	36 (39.6)	Odds Ratio	0.83 (0.50, 1.38)	0.4645
					Relative Risk	0.89 (0.65, 1.22)	0.4588
					Risk Difference	-0.04 (-0.16, 0.08)	0.4679
PT: Alanine aminotransferase increased	205	24 (11.7)	91	16 (17.6)	Odds Ratio	0.62 (0.31, 1.24)	0.1752
					Relative Risk	0.67 (0.37, 1.19)	0.1711
					Risk Difference	-0.06 (-0.15, 0.03)	0.1995

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 6

Table 1.3.11.1 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with incidence >=10% in either treatment group
(odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
PT: Aspartate aminotransferase increased	205	20 (9.8)	91	15 (16.5)	Odds Ratio	0.55 (0.27, 1.13)	0.1017
					Relative Risk	0.59 (0.32, 1.10)	0.0986
					Risk Difference	-0.07 (-0.15, 0.02)	0.1269
PT: Neutrophil count decreased	205	23 (11.2)	91	17 (18.7)	Odds Ratio	0.55 (0.28, 1.09)	0.0862
					Relative Risk	0.60 (0.34, 1.07)	0.0829
					Risk Difference	-0.07 (-0.17, 0.02)	0.1080
PT: White blood cell count decreased	205	33 (16.1)	91	19 (20.9)	Odds Ratio	0.73 (0.39, 1.36)	0.3198
					Relative Risk	0.77 (0.46, 1.28)	0.3152
					Risk Difference	-0.05 (-0.15, 0.05)	0.3364

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Anhang 4-G8: Nicht schwere UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme

Table 1.3.10.4 OlympiAD: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grades 1+2 with incidence >=10% in either treatment group, by SOC and PT
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)			Chemotherapy (N=91)					
	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
AE max CTCAE grade=1 or 2	205	122 (59.5)	1.2	91	42 (46.2)	NE	1.34	0.97, 1.87	0.0777
G12 SOC: Infections and infestations	205	75 (36.6)	14.5	91	25 (27.5)	14.2	0.85	0.53, 1.38	0.5153
G12 PT: Upper respiratory tract infection	205	26 (12.7)	NE	91	9 (9.9)	NE	0.80	0.35, 1.81	0.5912
G12 SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	67 (32.7)	NE	91	25 (27.5)	14.9	0.92	0.57, 1.47	0.7229
G12 PT: Anaemia	205	49 (23.9)	NE	91	19 (20.9)	NE	0.88	0.51, 1.53	0.6545
G12 PT: Neutropenia	205	26 (12.7)	NE	91	16 (17.6)	NE	0.42	0.20, 0.86	0.0184
G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders	205	47 (22.9)	NE	91	17 (18.7)	21.4	0.99	0.57, 1.75	0.9845
G12 PT: Decreased appetite	205	35 (17.1)	NE	91	11 (12.1)	NE	1.24	0.65, 2.37	0.5180
G12 SOC: Psychiatric disorders	205	28 (13.7)	NE	91	13 (14.3)	NE	0.72	0.36, 1.47	0.3672
G12 SOC: Nervous system disorders	205	67 (32.7)	NE	91	34 (37.4)	12.3	0.68	0.44, 1.06	0.0922
G12 PT: Headache	205	40 (19.5)	NE	91	12 (13.2)	NE	1.24	0.67, 2.30	0.4922
G12 SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	205	52 (25.4)	NE	91	19 (20.9)	13.9	0.88	0.51, 1.53	0.6598
G12 PT: Cough	205	35 (17.1)	NE	91	6 (6.6)	NE	1.73	0.84, 3.55	0.1349
G12 SOC: Gastrointestinal disorders	205	149 (72.7)	0.6	91	53 (58.2)	1.4	1.29	0.96, 1.74	0.0945
G12 PT: Constipation	205	25 (12.2)	NE	91	12 (13.2)	NE	0.68	0.32, 1.43	0.3071
G12 PT: Diarrhoea	205	41 (20.0)	NE	91	20 (22.0)	NE	0.73	0.41, 1.30	0.2895
G12 PT: Nausea	205	119 (58.0)	1.6	91	31 (34.1)	14.5	1.73	1.23, 2.44	0.0017
G12 PT: Stomatitis	205	16 (7.8)	NE	91	10 (11.0)	NE	0.42	0.17, 1.05	0.0642
G12 PT: Vomiting	205	66 (32.2)	34.4	91	13 (14.3)	NE	1.73	1.04, 2.87	0.0337
G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	205	40 (19.5)	NE	91	38 (41.8)	7.6	0.26	0.15, 0.44	<0.0001
G12 PT: Alopecia	205	7 (3.4)	NE	91	12 (13.2)	NE	0.12	0.04, 0.34	<0.0001

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median time to event is not reached.
[b] The p-value was determined using an unstratified log-rank test. The hazard ratio and confidence interval were estimated from the log-rank test statistics. Breslow method for handling ties. Hazard ratio <1 favours olaparib.
NC = not calculable as 0 events in either treatment group or hazard ratio <0.0000001 or >1000000.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes3.sas f_ttemainaes3 14MAY2019:15:01 krgf001

Table 1.3.10.4 OlympiAD: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grades 1+2 with incidence >=10% in either treatment group, by SOC and PT
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)			Chemotherapy (N=91)					
	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
G12 PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	205	1 (0.5)	NE	91	17 (18.7)	NE	0.02	0.01, 0.07	<0.0001
G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	205	73 (35.6)	13.4	91	27 (29.7)	NE	0.80	0.50, 1.27	0.3405
G12 PT: Arthralgia	205	22 (10.7)	NE	91	8 (8.8)	NE	0.76	0.32, 1.84	0.5471
G12 PT: Back pain	205	26 (12.7)	NE	91	7 (7.7)	NE	0.83	0.34, 2.04	0.6844
G12 SOC: General disorders and administration site conditions	205	96 (46.8)	16.9	91	54 (59.3)	1.9	0.52	0.36, 0.76	0.0008
G12 PT: Asthenia	205	17 (8.3)	NE	91	12 (13.2)	NE	0.47	0.21, 1.08	0.0751
G12 PT: Fatigue	205	54 (26.3)	31.7	91	21 (23.1)	NE	0.95	0.56, 1.59	0.8324
G12 PT: Pyrexia	205	30 (14.6)	NE	91	16 (17.6)	NE	0.55	0.28, 1.10	0.0892
G12 SOC: Investigations	205	49 (23.9)	NE	91	17 (18.7)	NE	0.99	0.57, 1.73	0.9707
G12 PT: Alanine aminotransferase increased	205	21 (10.2)	NE	91	15 (16.5)	NE	0.45	0.21, 0.95	0.0357
G12 PT: Aspartate aminotransferase increased	205	15 (7.3)	NE	91	15 (16.5)	NE	0.25	0.11, 0.58	0.0013
G12 PT: White blood cell count decreased	205	26 (12.7)	NE	91	10 (11.0)	NE	0.92	0.44, 1.95	0.8285

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median time to event is not reached.
[b] The p-value was determined using an unstratified log-rank test. The hazard ratio and confidence interval were estimated from the log-rank test statistics. Breslow method for handling ties. Hazard ratio <1 favours olaparib.
NC = not calculable as 0 events in either treatment group or hazard ratio <0.0000001 or >1000000.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes3.sas f_ttemainaes3 14MAY2019:15:01 krgf001

Table 1.3.12.4 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grades 1+2 with incidence >=10% in either treatment group (incidence density ratio with 95% CI)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)			
	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	Incidence density ratio (95% CI) [c]	p-value [d]
AE max CTCAE grade=1 or 2	205	122 / 85.7 (1.42)	91	42 / 25.7 (1.63)	0.87 (0.61, 1.24)	0.4402
G12 SOC: Infections and infestations	205	75 / 135.2 (0.55)	91	25 / 32.7 (0.77)	0.72 (0.46, 1.14)	0.1634
G12 PT: Upper respiratory tract infection	205	26 / 173.3 (0.15)	91	9 / 39.3 (0.23)	0.66 (0.31, 1.40)	0.2749
G12 SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	67 / 145.2 (0.46)	91	25 / 34.3 (0.73)	0.63 (0.40, 1.00)	0.0511
G12 PT: Anaemia	205	49 / 159.4 (0.31)	91	19 / 35.2 (0.54)	0.57 (0.34, 0.97)	0.0373
G12 PT: Neutropenia	205	26 / 167.2 (0.16)	91	16 / 37.6 (0.43)	0.37 (0.20, 0.68)	0.0016
G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders	205	47 / 161.3 (0.29)	91	17 / 39.1 (0.44)	0.67 (0.38, 1.17)	0.1564
G12 PT: Decreased appetite	205	35 / 168.0 (0.21)	91	11 / 41.4 (0.27)	0.78 (0.40, 1.54)	0.4810
G12 SOC: Psychiatric disorders	205	28 / 168.9 (0.17)	91	13 / 40.1 (0.32)	0.51 (0.27, 0.99)	0.0459
G12 SOC: Nervous system disorders	205	67 / 142.9 (0.47)	91	34 / 30.7 (1.11)	0.42 (0.28, 0.64)	<0.0001
G12 PT: Headache	205	40 / 168.9 (0.24)	91	12 / 40.3 (0.30)	0.80 (0.42, 1.52)	0.4880
G12 SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	205	52 / 155.5 (0.33)	91	19 / 37.9 (0.50)	0.67 (0.39, 1.13)	0.1315
G12 PT: Cough	205	35 / 166.7 (0.21)	91	6 / 41.8 (0.14)	1.46 (0.62, 3.48)	0.3893
G12 SOC: Gastrointestinal disorders	205	149 / 65.5 (2.27)	91	53 / 20.9 (2.54)	0.89 (0.65, 1.22)	0.4853
G12 PT: Constipation	205	25 / 176.6 (0.14)	91	12 / 40.3 (0.30)	0.48 (0.24, 0.95)	0.0342
G12 PT: Diarrhoea	205	41 / 161.2 (0.25)	91	20 / 33.2 (0.60)	0.42 (0.25, 0.72)	0.0016
G12 PT: Nausea	205	119 / 87.0 (1.37)	91	31 / 32.7 (0.95)	1.44 (0.97, 2.14)	0.0687
G12 PT: Stomatitis	205	16 / 178.8 (0.09)	91	10 / 40.9 (0.24)	0.37 (0.17, 0.81)	0.0126
G12 PT: Vomiting	205	66 / 149.6 (0.44)	91	13 / 41.1 (0.32)	1.39 (0.77, 2.53)	0.2731

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Incidence rate is number of patients with the AE / sum of total duration of follow-up in years (so days/365.25) for patients without the event, and time to the first occurrence of the AE in years (days/365.25) for patients with the event, in each group.
[c] The incidence density ratio is the incidence rate for olaparib divided by the incidence rate for chemotherapy.
[d] The p-value is from the Wald statistic compared to the chi-squared distribution with 1 df.
An incidence density ratio of <1 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_incidraes3.sas f_incidraes3 14MAY2019:15:03 krgf001

Table 1.3.12.4 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grades 1+2 with incidence >=10% in either treatment group (incidence density ratio with 95% CI)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)			
	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	Incidence density ratio (95% CI) [c]	p-value [d]
G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	205	40 / 161.5 (0.25)	91	38 / 28.4 (1.34)	0.19 (0.12, 0.29)	<0.0001
G12 PT: Alopecia	205	7 / 187.8 (0.04)	91	12 / 39.9 (0.30)	0.12 (0.05, 0.31)	<0.0001
G12 PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	205	1 / 191.9 (0.01)	91	17 / 34.3 (0.50)	0.01 (0.00, 0.08)	<0.0001
G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	205	73 / 139.0 (0.53)	91	27 / 35.0 (0.77)	0.68 (0.44, 1.06)	0.0884
G12 PT: Arthralgia	205	22 / 175.8 (0.13)	91	8 / 42.0 (0.19)	0.66 (0.29, 1.47)	0.3079
G12 PT: Back pain	205	26 / 177.8 (0.15)	91	7 / 39.7 (0.18)	0.83 (0.36, 1.91)	0.6614
G12 SOC: General disorders and administration site conditions	205	96 / 124.5 (0.77)	91	54 / 23.8 (2.27)	0.34 (0.24, 0.47)	<0.0001
G12 PT: Asthenia	205	17 / 176.2 (0.10)	91	12 / 37.7 (0.32)	0.30 (0.14, 0.63)	0.0015
G12 PT: Fatigue	205	54 / 153.3 (0.35)	91	21 / 36.9 (0.57)	0.62 (0.37, 1.02)	0.0619
G12 PT: Pyrexia	205	30 / 173.5 (0.17)	91	16 / 36.3 (0.44)	0.39 (0.21, 0.72)	0.0025
G12 SOC: Investigations	205	49 / 161.2 (0.30)	91	17 / 38.5 (0.44)	0.69 (0.40, 1.19)	0.1835
G12 PT: Alanine aminotransferase increased	205	21 / 178.9 (0.12)	91	15 / 37.7 (0.40)	0.29 (0.15, 0.57)	0.0003
G12 PT: Aspartate aminotransferase increased	205	15 / 183.1 (0.08)	91	15 / 38.9 (0.39)	0.21 (0.10, 0.44)	<0.0001
G12 PT: White blood cell count decreased	205	26 / 177.0 (0.15)	91	10 / 40.5 (0.25)	0.59 (0.29, 1.23)	0.1623

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Incidence rate is number of patients with the AE / sum of total duration of follow-up in years (so days/365.25) for patients without the event, and time to the first occurrence of the AE in years (days/365.25) for patients with the event, in each group.
[c] The incidence density ratio is the incidence rate for olaparib divided by the incidence rate for chemotherapy.
[d] The p-value is from the Wald statistic compared to the chi-squared distribution with 1 df.
An incidence density ratio of <1 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_incidraes3.sas f_incidraes3 14MAY2019:15:03 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Table 1.3.11.4 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade 1+2 with incidence >=10% in either treatment group (odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
AE max CTCAE grade=1 or 2	205	122 (59.5)	91	42 (46.2)	Odds Ratio	1.71 (1.04, 2.82)	0.0337
					Relative Risk	1.29 (1.01, 1.65)	0.0454
					Risk Difference	0.13 (0.01, 0.26)	0.0326
G12 SOC: Infections and infestations	205	75 (36.6)	91	25 (27.5)	Odds Ratio	1.52 (0.89, 2.62)	0.1274
					Relative Risk	1.33 (0.91, 1.95)	0.1389
					Risk Difference	0.09 (-0.02, 0.20)	0.1138
G12 PT: Upper respiratory tract infection	205	26 (12.7)	91	9 (9.9)	Odds Ratio	1.32 (0.59, 2.95)	0.4934
					Relative Risk	1.28 (0.63, 2.63)	0.4964
					Risk Difference	0.03 (-0.05, 0.10)	0.4737
G12 SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	67 (32.7)	91	25 (27.5)	Odds Ratio	1.28 (0.74, 2.21)	0.3720
					Relative Risk	1.19 (0.81, 1.75)	0.3795
					Risk Difference	0.05 (-0.06, 0.16)	0.3617
G12 PT: Anaemia	205	49 (23.9)	91	19 (20.9)	Odds Ratio	1.19 (0.65, 2.17)	0.5686
					Relative Risk	1.14 (0.72, 1.83)	0.5717
					Risk Difference	0.03 (-0.07, 0.13)	0.5609
G12 PT: Neutropenia	205	26 (12.7)	91	16 (17.6)	Odds Ratio	0.68 (0.35, 1.34)	0.2669
					Relative Risk	0.72 (0.41, 1.28)	0.2628
					Risk Difference	-0.05 (-0.14, 0.04)	0.2887

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 2

Table 1.3.11.4 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade 1+2 with incidence >=10% in either treatment group (odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders	205	47 (22.9)	91	17 (18.7)	Odds Ratio	1.29 (0.70, 2.41)	0.4137
					Relative Risk	1.23 (0.75, 2.02)	0.4191
					Risk Difference	0.04 (-0.06, 0.14)	0.3988
G12 PT: Decreased appetite	205	35 (17.1)	91	11 (12.1)	Odds Ratio	1.50 (0.72, 3.10)	0.2769
					Relative Risk	1.41 (0.75, 2.65)	0.2834
					Risk Difference	0.05 (-0.03, 0.13)	0.2475
G12 SOC: Psychiatric disorders	205	28 (13.7)	91	13 (14.3)	Odds Ratio	0.95 (0.47, 1.93)	0.8854
					Relative Risk	0.96 (0.52, 1.76)	0.8852
					Risk Difference	-0.01 (-0.09, 0.08)	0.8862
G12 SOC: Nervous system disorders	205	67 (32.7)	91	34 (37.4)	Odds Ratio	0.81 (0.49, 1.36)	0.4336
					Relative Risk	0.87 (0.63, 1.22)	0.4277
					Risk Difference	-0.05 (-0.17, 0.07)	0.4383
G12 PT: Headache	205	40 (19.5)	91	12 (13.2)	Odds Ratio	1.60 (0.79, 3.21)	0.1897
					Relative Risk	1.48 (0.82, 2.69)	0.1976
					Risk Difference	0.06 (-0.02, 0.15)	0.1597
G12 SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	205	52 (25.4)	91	19 (20.9)	Odds Ratio	1.29 (0.71, 2.34)	0.4049
					Relative Risk	1.21 (0.76, 1.93)	0.4107
					Risk Difference	0.04 (-0.06, 0.15)	0.3913

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 3

Table 1.3.11.4 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade 1+2 with incidence >=10% in either treatment group (odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
G12 PT: Cough	205	35 (17.1)	91	6 (6.6)	Odds Ratio	2.92 (1.18, 7.20)	0.0203
					Relative Risk	2.59 (1.13, 5.94)	0.0247
					Risk Difference	0.10 (0.03, 0.18)	0.0046
G12 SOC: Gastrointestinal disorders	205	149 (72.7)	91	53 (58.2)	Odds Ratio	1.91 (1.14, 3.20)	0.0145
					Relative Risk	1.25 (1.03, 1.51)	0.0246
					Risk Difference	0.14 (0.03, 0.26)	0.0167
G12 PT: Constipation	205	25 (12.2)	91	12 (13.2)	Odds Ratio	0.91 (0.44, 1.91)	0.8119
					Relative Risk	0.92 (0.49, 1.76)	0.8115
					Risk Difference	-0.01 (-0.09, 0.07)	0.8142
G12 PT: Diarrhoea	205	41 (20.0)	91	20 (22.0)	Odds Ratio	0.89 (0.49, 1.62)	0.6980
					Relative Risk	0.91 (0.57, 1.46)	0.6966
					Risk Difference	-0.02 (-0.12, 0.08)	0.7016
G12 PT: Nausea	205	119 (58.0)	91	31 (34.1)	Odds Ratio	2.68 (1.60, 4.48)	0.0002
					Relative Risk	1.70 (1.25, 2.32)	0.0007
					Risk Difference	0.24 (0.12, 0.36)	<0.0001
G12 PT: Stomatitis	205	16 (7.8)	91	10 (11.0)	Odds Ratio	0.69 (0.30, 1.58)	0.3740
					Relative Risk	0.71 (0.34, 1.50)	0.3716
					Risk Difference	-0.03 (-0.11, 0.04)	0.3991
G12 PT: Vomiting	205	66 (32.2)	91	13 (14.3)	Odds Ratio	2.85 (1.48, 5.49)	0.0018
					Relative Risk	2.25 (1.31, 3.87)	0.0032
					Risk Difference	0.18 (0.08, 0.28)	0.0003

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 4

Table 1.3.11.4 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade 1+2 with incidence >=10% in either treatment group (odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	205	40 (19.5)	91	38 (41.8)	Odds Ratio	0.34 (0.20, 0.58)	<0.0001
					Relative Risk	0.47 (0.32, 0.68)	<0.0001
					Risk Difference	-0.22 (-0.34, -0.11)	0.0001
G12 PT: Alopecia	205	7 (3.4)	91	12 (13.2)	Odds Ratio	0.23 (0.09, 0.61)	0.0032
					Relative Risk	0.26 (0.11, 0.64)	0.0032
					Risk Difference	-0.10 (-0.17, -0.02)	0.0095
G12 PT: Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	205	1 (0.5)	91	17 (18.7)	Odds Ratio	0.02 (0.00, 0.16)	0.0002
					Relative Risk	0.03 (0.00, 0.19)	0.0004
					Risk Difference	-0.18 (-0.26, -0.10)	<0.0001
G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	205	73 (35.6)	91	27 (29.7)	Odds Ratio	1.31 (0.77, 2.23)	0.3195
					Relative Risk	1.20 (0.83, 1.73)	0.3285
					Risk Difference	0.06 (-0.06, 0.17)	0.3092
G12 PT: Arthralgia	205	22 (10.7)	91	8 (8.8)	Odds Ratio	1.25 (0.53, 2.92)	0.6103
					Relative Risk	1.22 (0.56, 2.64)	0.6120
					Risk Difference	0.02 (-0.05, 0.09)	0.5972
G12 PT: Back pain	205	26 (12.7)	91	7 (7.7)	Odds Ratio	1.74 (0.73, 4.18)	0.2127
					Relative Risk	1.65 (0.74, 3.66)	0.2190
					Risk Difference	0.05 (-0.02, 0.12)	0.1696

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Table 1.3.11.4 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade 1+2 with incidence >=10% in either treatment group (odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
G12 SOC: General disorders and administration site conditions	205	96 (46.8)	91	54 (59.3)	Odds Ratio	0.60 (0.37, 1.00)	0.0478
					Relative Risk	0.79 (0.63, 0.99)	0.0383
					Risk Difference	-0.13 (-0.25, -0.00)	0.0442
G12 PT: Asthenia	205	17 (8.3)	91	12 (13.2)	Odds Ratio	0.60 (0.27, 1.30)	0.1949
					Relative Risk	0.63 (0.31, 1.26)	0.1918
					Risk Difference	-0.05 (-0.13, 0.03)	0.2253
G12 PT: Fatigue	205	54 (26.3)	91	21 (23.1)	Odds Ratio	1.19 (0.67, 2.13)	0.5515
					Relative Risk	1.14 (0.74, 1.77)	0.5551
					Risk Difference	0.03 (-0.07, 0.14)	0.5442
G12 PT: Pyrexia	205	30 (14.6)	91	16 (17.6)	Odds Ratio	0.80 (0.41, 1.56)	0.5188
					Relative Risk	0.83 (0.48, 1.45)	0.5163
					Risk Difference	-0.03 (-0.12, 0.06)	0.5298
G12 SOC: Investigations	205	49 (23.9)	91	17 (18.7)	Odds Ratio	1.37 (0.74, 2.53)	0.3205
					Relative Risk	1.28 (0.78, 2.10)	0.3275
					Risk Difference	0.05 (-0.05, 0.15)	0.3018
G12 PT: Alanine aminotransferase increased	205	21 (10.2)	91	15 (16.5)	Odds Ratio	0.58 (0.28, 1.18)	0.1329
					Relative Risk	0.62 (0.34, 1.15)	0.1295
					Risk Difference	-0.06 (-0.15, 0.02)	0.1589
G12 PT: Aspartate aminotransferase increased	205	15 (7.3)	91	15 (16.5)	Odds Ratio	0.40 (0.19, 0.86)	0.0187

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Table 1.3.11.4 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade 1+2 with incidence >=10% in either treatment group (odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
					Relative Risk	0.44 (0.23, 0.87)	0.0178
					Risk Difference	-0.09 (-0.18, -0.01)	0.0328
G12 PT: White blood cell count decreased	205	26 (12.7)	91	10 (11.0)	Odds Ratio	1.18 (0.54, 2.55)	0.6810
					Relative Risk	1.15 (0.58, 2.29)	0.6822
					Risk Difference	0.02 (-0.06, 0.10)	0.6734

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Anhang 4-G9: Schwere UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Table 1.3.10.3 OlympiAD: Summary of analysis of time to first occurrence of adverse events with max CTCAE grade >=3 with incidence >=5% in either treatment group, by SOC and PT
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)			Chemotherapy (N=91)					
	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
AE max CTCAE grade>=3	205	78 (38.0)	NE	91	45 (49.5)	5.6	0.45	0.29, 0.69	0.0002
G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	38 (18.5)	NE	91	18 (19.8)	NE	0.73	0.40, 1.32	0.2968
G3+ PT: Anaemia	205	32 (15.6)	NE	91	4 (4.4)	NE	2.22	1.05, 4.69	0.0369
G3+ PT: Neutropenia	205	11 (5.4)	NE	91	12 (13.2)	NE	0.32	0.13, 0.79	0.0135
G3+ SOC: Vascular disorders	205	2 (1.0)	NE	91	5 (5.5)	NE	0.03	0.00, 0.22	0.0004
G3+ SOC: Investigations	205	23 (11.2)	NE	91	19 (20.9)	NE	0.33	0.16, 0.66	0.0020
G3+ PT: Neutrophil count decreased	205	10 (4.9)	NE	91	12 (13.2)	NE	0.21	0.08, 0.55	0.0015
G3+ PT: White blood cell count decreased	205	7 (3.4)	NE	91	9 (9.9)	NE	0.22	0.07, 0.67	0.0077

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median time to event is not reached.
[b] The p-value was determined using an unstratified log-rank test. The hazard ratio and confidence interval were estimated from the log-rank test statistics. Breslow method for handling ties. Hazard ratio <1 favours olaparib.
NC = not calculable as 0 events in either treatment group or hazard ratio <0.0000001 or >1000000.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes3.sas f_ttemainaes3 14MAY2019:15:01 krgf001

Table 1.3.12.3 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade >=3 with incidence >=5% in either treatment group (incidence density ratio with 95% CI)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)			
	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	Incidence density ratio (95% CI) [c]	p-value [d]
AE max CTCAE grade>=3	205	78 / 142.5 (0.55)	91	45 / 25.8 (1.74)	0.31 (0.22, 0.45)	<0.0001
G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	38 / 166.4 (0.23)	91	18 / 37.0 (0.49)	0.47 (0.27, 0.82)	0.0081
G3+ PT: Anaemia	205	32 / 174.6 (0.18)	91	4 / 42.9 (0.09)	1.96 (0.69, 5.55)	0.2030
G3+ PT: Neutropenia	205	11 / 183.1 (0.06)	91	12 / 38.4 (0.31)	0.19 (0.08, 0.44)	<0.0001
G3+ SOC: Vascular disorders	205	2 / 189.5 (0.01)	91	5 / 41.8 (0.12)	0.09 (0.02, 0.45)	0.0037
G3+ SOC: Investigations	205	23 / 179.7 (0.13)	91	19 / 36.4 (0.52)	0.25 (0.13, 0.45)	<0.0001
G3+ PT: Neutrophil count decreased	205	10 / 186.5 (0.05)	91	12 / 38.8 (0.31)	0.17 (0.07, 0.40)	<0.0001
G3+ PT: White blood cell count decreased	205	7 / 187.3 (0.04)	91	9 / 41.5 (0.22)	0.17 (0.06, 0.46)	0.0005

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Incidence rate is number of patients with the AE / sum of total duration of follow-up in years (so days/365.25) for patients without the event, and time to the first occurrence of the AE in years (days/365.25) for patients with the event, in each group.
[c] The incidence density ratio is the incidence rate for olaparib divided by the incidence rate for chemotherapy.
[d] The p-value is from the Wald statistic compared to the chi-squared distribution with 1 df.
An incidence density ratio of <1 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_incidraes3.sas f_incidraes3 14MAY2019:15:03 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Table 1.3.11.3 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade >=3 with incidence >=5% in either treatment group (odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
AE max CTCAE grade>=3	205	78 (38.0)	91	45 (49.5)	Odds Ratio	0.63 (0.38, 1.03)	0.0671
					Relative Risk	0.77 (0.59, 1.01)	0.0584
					Risk Difference	-0.11 (-0.24, 0.01)	0.0678
G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	38 (18.5)	91	18 (19.8)	Odds Ratio	0.92 (0.49, 1.72)	0.8010
					Relative Risk	0.94 (0.57, 1.55)	0.8005
					Risk Difference	-0.01 (-0.11, 0.09)	0.8028
G3+ PT: Anaemia	205	32 (15.6)	91	4 (4.4)	Odds Ratio	4.02 (1.38, 11.74)	0.0108
					Relative Risk	3.55 (1.29, 9.75)	0.0139
					Risk Difference	0.11 (0.05, 0.18)	0.0007
G3+ PT: Neutropenia	205	11 (5.4)	91	12 (13.2)	Odds Ratio	0.37 (0.16, 0.88)	0.0245
					Relative Risk	0.41 (0.19, 0.89)	0.0239
					Risk Difference	-0.08 (-0.15, -0.00)	0.0438
G3+ SOC: Vascular disorders	205	2 (1.0)	91	5 (5.5)	Odds Ratio	0.17 (0.03, 0.89)	0.0360
					Relative Risk	0.18 (0.04, 0.90)	0.0366
					Risk Difference	-0.05 (-0.09, 0.00)	0.0690
G3+ SOC: Investigations	205	23 (11.2)	91	19 (20.9)	Odds Ratio	0.48 (0.25, 0.93)	0.0303
					Relative Risk	0.54 (0.31, 0.94)	0.0283
					Risk Difference	-0.10 (-0.19, -0.00)	0.0440
G3+ PT: Neutrophil count decreased	205	10 (4.9)	91	12 (13.2)	Odds Ratio	0.34 (0.14, 0.81)	0.0155

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Table 1.3.11.3 OlympiAD: Summary of analysis of adverse events with max CTCAE grade >=3 with incidence >=5% in either treatment group (odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
					Relative Risk	0.37 (0.17, 0.82)	0.0151
					Risk Difference	-0.08 (-0.16, -0.01)	0.0310
G3+ PT: White blood cell count decreased	205	7 (3.4)	91	9 (9.9)	Odds Ratio	0.32 (0.12, 0.89)	0.0296
					Relative Risk	0.35 (0.13, 0.90)	0.0293
					Risk Difference	-0.06 (-0.13, 0.00)	0.0552

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Anhang 4-G10: SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Table 1.3.10.2 OlympiAD: Summary of analysis of time to first occurrence of serious adverse event with incidence >=1% in either treatment group, by SOC and PT
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)			Chemotherapy (N=91)					
	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
SAE	205	34 (16.6)	NE	91	15 (16.5)	NE	0.55	0.28, 1.11	0.0978
SAE SOC: Infections and infestations	205	6 (2.9)	NE	91	2 (2.2)	NE	1.00	0.20, 5.05	0.9963
SAE PT: Biliary sepsis	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Streptococcal sepsis	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	6 (2.9)	NE	91	6 (6.6)	NE	0.23	0.06, 0.88	0.0312
SAE PT: Anaemia	205	5 (2.4)	NE	91	2 (2.2)	NE	0.75	0.13, 4.36	0.7443
SAE PT: Febrile bone marrow aplasia	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Febrile neutropenia	205	0	NE	91	2 (2.2)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Neutropenia	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE SOC: Immune system disorders	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Drug hypersensitivity	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE SOC: Metabolism and nutrition disorders	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Hypokalaemia	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE SOC: Nervous system disorders	205	4 (2.0)	NE	91	0	NE	NC	NC	NC
SAE SOC: Vascular disorders	205	2 (1.0)	NE	91	3 (3.3)	NE	0.04	0.00, 0.45	0.0088
SAE PT: Embolism	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Phlebitis	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Venous thrombosis	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	205	5 (2.4)	NE	91	2 (2.2)	NE	0.42	0.06, 3.13	0.3981
SAE PT: Dyspnoea	205	3 (1.5)	NE	91	0	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Pleural effusion	205	1 (0.5)	NE	91	1 (1.1)	NE	0.03	0.00, 1.92	0.0968

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median time to event is not reached.
[b] The p-value was determined using an unstratified log-rank test. The hazard ratio and confidence interval were estimated from the log-rank test statistics. Breslow method for handling ties. Hazard ratio <1 favours olaparib.
NC = not calculable as 0 events in either treatment group or hazard ratio <0.0000001 or >1000000.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes3.sas f_ttemainaes3 14MAY2019:15:01 krgf001

Table 1.3.10.2 OlympiAD: Summary of analysis of time to first occurrence of serious adverse event with incidence >=1% in either treatment group, by SOC and PT
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)			Chemotherapy (N=91)					
	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
SAE PT: Pulmonary embolism	205	1 (0.5)	NE	91	1 (1.1)	NE	0.09	0.00, 3.67	0.2012
SAE SOC: Gastrointestinal disorders	205	0	NE	91	3 (3.3)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Ascites	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Diarrhoea	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Nausea	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Vomiting	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE SOC: Hepatobiliary disorders	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Bile duct stone	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	205	4 (2.0)	NE	91	0	NE	NC	NC	NC
SAE SOC: General disorders and administration site conditions	205	3 (1.5)	NE	91	1 (1.1)	NE	0.80	0.07, 9.25	0.8574
SAE PT: Malaise	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC
SAE PT: Pyrexia	205	3 (1.5)	NE	91	0	NE	NC	NC	NC
SAE SOC: Investigations	205	3 (1.5)	NE	91	0	NE	NC	NC	NC
SAE SOC: Injury, poisoning and procedural complications	205	2 (1.0)	NE	91	1 (1.1)	NE	0.66	0.05, 9.09	0.7577
SAE PT: Radiation skin injury	205	0	NE	91	1 (1.1)	NE	NC	NC	NC

The time to event endpoint is the time to first AE or the time to censoring if the AE has not occurred by 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median time to event is not reached.
[b] The p-value was determined using an unstratified log-rank test. The hazard ratio and confidence interval were estimated from the log-rank test statistics. Breslow method for handling ties. Hazard ratio <1 favours olaparib.
NC = not calculable as 0 events in either treatment group or hazard ratio <0.0000001 or >1000000.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_ttemainaes3.sas f_ttemainaes3 14MAY2019:15:01 krgf001

Table 1.3.12.2 OlympiAD: Summary of analysis of serious adverse events with incidence >=1% in either treatment group (incidence density ratio with 95% CI)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)			
	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	Incidence density ratio (95% CI) [c]	p-value [d]
SAE	205	34 / 174.4 (0.19)	91	15 / 40.3 (0.37)	0.52 (0.29, 0.96)	0.0367
SAE SOC: Infections and infestations	205	6 / 188.9 (0.03)	91	2 / 43.3 (0.05)	0.69 (0.14, 3.41)	0.6464
SAE PT: Biliary sepsis	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.5 (0.02)	Not calculable	
SAE PT: Streptococcal sepsis	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.3 (0.02)	Not calculable	
SAE SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	6 / 189.5 (0.03)	91	6 / 42.8 (0.14)	0.23 (0.07, 0.70)	0.0100
SAE PT: Anaemia	205	5 / 189.5 (0.03)	91	2 / 43.3 (0.05)	0.57 (0.11, 2.94)	0.5027
SAE PT: Febrile bone marrow aplasia	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.6 (0.02)	Not calculable	
SAE PT: Febrile neutropenia	205	0 / 191.9 (0.00)	91	2 / 43.2 (0.05)	Not calculable	
SAE PT: Neutropenia	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.5 (0.02)	Not calculable	
SAE SOC: Immune system disorders	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.5 (0.02)	Not calculable	
SAE PT: Drug hypersensitivity	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.5 (0.02)	Not calculable	
SAE SOC: Metabolism and nutrition disorders	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.4 (0.02)	Not calculable	
SAE PT: Hypokalaemia	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.4 (0.02)	Not calculable	
SAE SOC: Nervous system disorders	205	4 / 190.6 (0.02)	91	0 / 43.6 (0.00)	Not calculable	
SAE SOC: Vascular disorders	205	2 / 189.5 (0.01)	91	3 / 42.6 (0.07)	0.15 (0.03, 0.90)	0.0376
SAE PT: Embolism	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 42.8 (0.02)	Not calculable	
SAE PT: Phlebitis	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.5 (0.02)	Not calculable	
SAE PT: Venous thrombosis	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.5 (0.02)	Not calculable	
SAE SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	205	5 / 190.3 (0.03)	91	2 / 42.4 (0.05)	0.56 (0.11, 2.87)	0.4852
SAE PT: Dyspnoea	205	3 / 191.0 (0.02)	91	0 / 43.6 (0.00)	Not calculable	

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Incidence rate is number of patients with the AE / sum of total duration of follow-up in years (so days/365.25) for patients without the event, and time to the first occurrence of the AE in years (days/365.25) for patients with the event, in each group.
[c] The incidence density ratio is the incidence rate for olaparib divided by the incidence rate for chemotherapy.
[d] The p-value is from the Wald statistic compared to the chi-squared distribution with 1 df.
An incidence density ratio of <1 favours olaparib.

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_incidraes3.sas f_incidraes3 14MAY2019:15:03 krgf001

Table 1.3.12.2 OlympiAD: Summary of analysis of serious adverse events with incidence >=1% in either treatment group (incidence density ratio with 95% CI)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)			
	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	n	Number of patients with events [a]/ total exposure years (incidence rate per patient year [b])	Incidence density ratio (95% CI) [c]	p-value [d]
SAE PT: Pleural effusion	205	1 / 191.5 (0.01)	91	1 / 43.5 (0.02)	0.23 (0.01, 3.63)	0.2945
SAE PT: Pulmonary embolism	205	1 / 191.6 (0.01)	91	1 / 42.5 (0.02)	0.22 (0.01, 3.55)	0.2873
SAE SOC: Gastrointestinal disorders	205	0 / 191.9 (0.00)	91	3 / 42.8 (0.07)	Not calculable	
SAE PT: Ascites	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.6 (0.02)	Not calculable	
SAE PT: Diarrhoea	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 42.9 (0.02)	Not calculable	
SAE PT: Nausea	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.5 (0.02)	Not calculable	
SAE PT: Vomiting	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.5 (0.02)	Not calculable	
SAE SOC: Hepatobiliary disorders	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.5 (0.02)	Not calculable	
SAE PT: Bile duct stone	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.5 (0.02)	Not calculable	
SAE SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	205	4 / 190.7 (0.02)	91	0 / 43.6 (0.00)	Not calculable	
SAE SOC: General disorders and administration site conditions	205	3 / 189.1 (0.02)	91	1 / 43.4 (0.02)	0.69 (0.07, 6.63)	0.7472
SAE PT: Malaise	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.4 (0.02)	Not calculable	
SAE PT: Pyrexia	205	3 / 189.1 (0.02)	91	0 / 43.6 (0.00)	Not calculable	
SAE SOC: Investigations	205	3 / 191.3 (0.02)	91	0 / 43.6 (0.00)	Not calculable	
SAE SOC: Injury, poisoning and procedural complications	205	2 / 189.9 (0.01)	91	1 / 43.5 (0.02)	0.46 (0.04, 5.05)	0.5241
SAE PT: Radiation skin injury	205	0 / 191.9 (0.00)	91	1 / 43.5 (0.02)	Not calculable	

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Incidence rate is number of patients with the AE / sum of total duration of follow-up in years (so days/365.25) for patients without the event, and time to the first occurrence of the AE in years (days/365.25) for patients with the event, in each group.
[c] The incidence density ratio is the incidence rate for olaparib divided by the incidence rate for chemotherapy.
[d] The p-value is from the Wald statistic compared to the chi-squared distribution with 1 df.
An incidence density ratio of <1 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_incidraes3.sas f_incidraes3 14MAY2019:15:03 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 1

Table 1.3.11.2 OlympiAD: Summary of analysis of serious adverse events with incidence >=1% in either treatment group
(odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
SAE	205	34 (16.6)	91	15 (16.5)	Odds Ratio	1.01 (0.52, 1.96)	0.9826
					Relative Risk	1.01 (0.58, 1.75)	0.9826
					Risk Difference	0.00 (-0.09, 0.09)	0.9826
SAE SOC: Infections and infestations	205	6 (2.9)	91	2 (2.2)	Odds Ratio	1.34 (0.27, 6.78)	0.7221
					Relative Risk	1.33 (0.27, 6.47)	0.7225
					Risk Difference	0.01 (-0.03, 0.05)	0.7065
SAE PT: Biliary sepsis	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE PT: Streptococcal sepsis	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE SOC: Blood and lymphatic system disorders	205	6 (2.9)	91	6 (6.6)	Odds Ratio	0.43 (0.13, 1.36)	0.1505
					Relative Risk	0.44 (0.15, 1.34)	0.1495
					Risk Difference	-0.04 (-0.09, 0.02)	0.1991
SAE PT: Anaemia	205	5 (2.4)	91	2 (2.2)	Odds Ratio	1.11 (0.21, 5.84)	0.8998
					Relative Risk	1.11 (0.22, 5.61)	0.8998
					Risk Difference	0.00 (-0.03, 0.04)	0.8977
SAE PT: Febrile bone marrow aplasia	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE PT: Febrile neutropenia	205	0	91	2 (2.2)		Not calculable	
SAE PT: Neutropenia	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Table 1.3.11.2 OlympiAD: Summary of analysis of serious adverse events with incidence >=1% in either treatment group (odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
SAE SOC: Immune system disorders	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE PT: Drug hypersensitivity	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE SOC: Metabolism and nutrition disorders	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE PT: Hypokalaemia	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE SOC: Nervous system disorders	205	4 (2.0)	91	0		Not calculable	
SAE SOC: Vascular disorders	205	2 (1.0)	91	3 (3.3)	Odds Ratio	0.29 (0.05, 1.76)	0.1781
					Relative Risk	0.30 (0.05, 1.74)	0.1781
					Risk Difference	-0.02 (-0.06, 0.02)	0.2443
SAE PT: Embolism	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE PT: Phlebitis	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE PT: Venous thrombosis	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	205	5 (2.4)	91	2 (2.2)	Odds Ratio	1.11 (0.21, 5.84)	0.8998

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Table 1.3.11.2 OlympiAD: Summary of analysis of serious adverse events with incidence >=1% in either treatment group (odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
					Relative Risk	1.11 (0.22, 5.61)	0.8998
					Risk Difference	0.00 (-0.03, 0.04)	0.8977
SAE PT: Dyspnoea	205	3 (1.5)	91	0		Not calculable	
SAE PT: Pleural effusion	205	1 (0.5)	91	1 (1.1)	Odds Ratio	0.44 (0.03, 7.13)	0.5644
					Relative Risk	0.44 (0.03, 7.02)	0.5642
					Risk Difference	-0.01 (-0.03, 0.02)	0.6095
SAE PT: Pulmonary embolism	205	1 (0.5)	91	1 (1.1)	Odds Ratio	0.44 (0.03, 7.13)	0.5644
					Relative Risk	0.44 (0.03, 7.02)	0.5642
					Risk Difference	-0.01 (-0.03, 0.02)	0.6095
SAE SOC: Gastrointestinal disorders	205	0	91	3 (3.3)		Not calculable	
SAE PT: Ascites	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE PT: Diarrhoea	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE PT: Nausea	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE PT: Vomiting	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE SOC: Hepatobiliary disorders	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE PT: Bile duct stone	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Olaparib OlympiAD German Payer Page 4

Table 1.3.11.2 OlympiAD: Summary of analysis of serious adverse events with incidence >=1% in either treatment group (odds ratio, relative risk and risk difference)
Safety Analysis Set, DCO 25SEP2017

	Olaparib 300 mg bd (N=205)		Chemotherapy (N=91)				
	n	Number (%) of patients with events [a]	n	Number (%) of patients with events [a]	Statistic [b]	Estimate (95% CI)	p-value
SAE SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	205	4 (2.0)	91	0		Not calculable	
SAE SOC: General disorders and administration site conditions	205	3 (1.5)	91	1 (1.1)	Odds Ratio	1.34 (0.14, 13.03)	0.8028
					Relative Risk	1.33 (0.14, 12.63)	0.8029
					Risk Difference	0.00 (-0.02, 0.03)	0.7913
SAE PT: Malaise	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	
SAE PT: Pyrexia	205	3 (1.5)	91	0		Not calculable	
SAE SOC: Investigations	205	3 (1.5)	91	0		Not calculable	
SAE SOC: Injury, poisoning and procedural complications	205	2 (1.0)	91	1 (1.1)	Odds Ratio	0.89 (0.08, 9.90)	0.9222
					Relative Risk	0.89 (0.08, 9.67)	0.9222
					Risk Difference	-0.00 (-0.03, 0.02)	0.9239
SAE PT: Radiation skin injury	205	0	91	1 (1.1)		Not calculable	

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/chemotherapy. MedDRA version 20.0.
[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Odds ratio and relative risk <1, and risk difference <0 favours olaparib.
Not calculable when 0 events or 100% events in either treatment group.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt2018_payer_breast_germany/tlf/prod/program/f_orrrardaes3.sas f_orrrardaes3 14MAY2019:15:02 krgf001

Anhang 4-G11: Zusammenfassung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Studienpopulation ausgenommen der Vinorelbin zugeteilten Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle: Zusammenfassung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Studienpopulation ausgenommen der Vinorelbin zugeteilten Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)	102/167 (61,1)	20,2	52/80 (65,0)	17,2	HR: 0,85 [0,60;1,20]; 0,3573
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
PFS	132/167 (79,0)	8,0	59/80 (73,8)	4,1	HR: 0,56 [0,39;0,79]; 0,0011
Symptomatischer Progress	48/165 (29,1)	NE	23/76 (30,3)	11,8	HR: 0,53 [0,30;0,94]; 0,0294
PFS2	101/167 (60,5)	13,8	52/80 (65,0)	9,9	HR: 0,55 [0,37;0,80]; 0,0017
Tumoransprechen					
Objektive Ansprechrate (ORR)	78/133 (58,6)	NC	12/62 (19,4)	NC	RR: 3,03 [1,79;5,14]; <0,0001
Zeit bis zur Folgetherapie					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	135/167 (80,8)	9,5	74/80 (92,5)	4,2	HR: 0,31 [0,21;0,44]; <0,0001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (TFSC)	128/167 (76,6)	10,6	73/80 (91,3)	4,4	HR: 0,34 [0,24;0,48]; <0,0001
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)	122/167 (73,1)	14,6	67/80 (83,8)	10,5	0,50 [0,36;0,71]; <0,0001
Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie (TSSC)	115/167 (68,9)	15,7	60/80 (75,0)	11,3	HR: 0,63 [0,45;0,89]; 0,0092
Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30					
Fatigue					
Zeit bis zur Verschlechterung	71/162 (43,8)	9,8	22/74 (29,7)	8,0	HR: 1,01 [0,62;1,63]; 0,9708
Zeit bis zur Verbesserung	54/142 (38,0)	13,9	14/63 (22,2)	23,6	HR: 1,19 [0,68;2,08]; 0,5523
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) 2,6 (1,29)	61	MW (SE) 4,8 (2,20)	MWD: -2,2 [-7,25;2,79]; 0,3829

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**
Schmerzen					
Zeit bis zur Verschlechterung	55/164 (33,5)	NE	16/71 (22,5)	NE	HR: 0,77 [0,42;1,42]; 0,4073
Zeit bis zur Verbesserung	51/113 (45,1)	5,5	15/55 (27,3)	9,7	HR: 1,15 [0,65;2,01]; 0,6357
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) -3,3 (1,43)	61	MW (SE) 2,1 (2,43)	MWD: -5,4 [-10,94;0,19]; 0,0581
Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels	48/167 (28,7)	NE	23/80 (28,8)	NE	HR: 0,59 [0,34;1,04]; 0,0672
Übelkeit und Erbrechen					
Zeit bis zur Verschlechterung	58/164 (35,4)	27,7	14/75 (18,7)	22,3	HR: 1,29 [0,75;2,23]; 0,3555
Zeit bis zur Verbesserung	28/46 (60,9)	2,8	11/29 (37,9)	5,6	HR: 1,57 [0,82;3,00]; 0,1728
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) 4,1 (0,94)	61	MW (SE) -0,2 (1,61)	MWD: 4,4 [0,70;8,04]; 0,0199
Dyspnoe					
Zeit bis zur Verschlechterung	46/164 (28,0)	30,4	14/73 (19,2)	19,4	HR: 0,81 [0,43;1,54]; 0,5255
Zeit bis zur Verbesserung	28/65 (43,1)	5,6	7/31 (22,6)	NE	HR: 1,42 [0,67;3,01]; 0,3593
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) 1,3 (1,44)	61	MW (SE) 4,8 (2,45)	MWD: -3,4 [-9,05;2,16]; 0,2273
Appetitverlust					
Zeit bis zur Verschlechterung	41/159 (25,8)	NE	13/74 (17,6)	19,4	HR: 0,76 [0,38;1,49]; 0,4179
Zeit bis zur Verbesserung	25/59 (42,4)	6,9	8/27 (29,6)	NE	HR: 0,98 [0,44;2,20]; 0,9657
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	1,3 (1,49)	61	2,8 (2,59)	MWD: -1,5 [-7,39;4,37]; 0,6126
Schlaflosigkeit					
Zeit bis zur Verschlechterung	47/157 (29,9)	30,4	17/71 (23,9)	NE	HR: 0,78 [0,43;1,41]; 0,4049
Zeit bis zur Verbesserung	38/88 (43,2)	9,0	12/44 (27,3)	22,4	HR: 1,12 [0,59;2,10]; 0,7366
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) -3,4 (1,67)	61	MW (SE) 0,5 (2,84)	MWD: -3,8 [-10,34;2,66]; 0,2457

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**
Verstopfung					
Zeit bis zur Verschlechterung	37/160 (23,1)	NE	16/74 (21,6)	11,9	HR: 0,48 [0,24;0,97]; 0,0405
Zeit bis zur Verbesserung	26/52 (50,0)	4,9	5/23 (21,7)	NE	HR: 1,70 [0,76;3,80]; 0,1964
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) 0,6 (1,41)	61	MW (SE) 5,3 (2,42)	MWD: -4,6 [-10,15;0,87]; 0,0986
Diarrhö					
Zeit bis zur Verschlechterung	43/165 (26,1)	NE	12/76 (15,8)	NE	HR: 0,95 [0,49;1,83]; 0,8729
Zeit bis zur Verbesserung	21/36 (58,3)	4,2	5/15 (33,3)	2,9	HR: 0,85 [0,30;2,40]; 0,7564
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) 2,3 (1,25)	61	MW (SE) 5,8 (2,13)	MWD: -3,5 [-8,35;1,37]; 0,1579
Finanzielle Schwierigkeiten					
Zeit bis zur Verschlechterung	29/147 (19,7)	NE	11/72 (15,3)	NE	HR: 0,57 [0,25;1,27]; 0,1697
Zeit bis zur Verbesserung	35/72 (48,6)	5,0	9/37 (24,3)	6,9	HR: 1,71 [0,91;3,23]; 0,0976
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) -5,4 (1,57)	61	MW (SE) -1,2 (2,59)	MWD: -4,2 [-10,12;1,80]; 0,1704
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitsstatus					
Zeit bis zur Verschlechterung	45/165 (27,3)	NE	17/76 (22,4)	15,3	HR: 0,60 [0,32;1,13]; 0,1151
Zeit bis zur Verbesserung	50/145 (34,5)	20,8	12/69 (17,4)	NE	HR: 1,36 [0,76;2,42]; 0,3006
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) 2,0 (1,27)	61	MW (SE) -1,0 (2,21)	MWD: 3,0 [-2,06;8,01]; 0,2451
Physische Funktion					
Zeit bis zur Verschlechterung	43/165 (26,1)	NE	13/76 (17,1)	12,9	HR: 0,86 [0,45;1,65]; 0,6502
Zeit bis zur Verbesserung	23/97 (23,7)	NE	8/53 (15,1)	NE	HR: 0,97 [0,43;2,19]; 0,9426
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) -1,8 (0,95)	61	MW (SE) -2,8 (1,63)	MWD: 1,0 [-2,79;4,70]; 0,6157

	Olaparib		**Chemotherapie**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**
Rollenfunktion					
Zeit bis zur Verschlechterung	53/161 (32,9)	22,1	19/75 (25,3)	12,5	HR: 0,70 [0,40;1,26]; 0,2346
Zeit bis zur Verbesserung	41/84 (48,8)	4,3	16/47 (34,0)	5,0	HR: 1,05 [0,59;1,87]; 0,8582
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) -0,9 (1,46)	61	MW (SE) -5,1 (2,51)	MWD: 4,1 [-1,60;9,85]; 0,1572
Emotionale Funktion					
Zeit bis zur Verschlechterung	37/161 (23,0)	27,6	13/73 (17,8)	19,6	HR: 0,43 [0,20;0,94]; 0,0340
Zeit bis zur Verbesserung	50/113 (44,2)	8,3	12/52 (23,1)	11,1	HR: 1,24 [0,68;2,24]; 0,4803
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) 4,3 (1,14)	61	MW (SE) -0,1 (1,94)	MWD: 4,4 [-0,02;8,84]; 0,0511
Kognitive Funktion					
Zeit bis zur Verschlechterung	55/164 (33,5)	15,4	17/75 (22,7)	10,0	HR: 0,73 [0,40;1,33]; 0,3042
Zeit bis zur Verbesserung	33/76 (43,4)	7,6	11/47 (23,4)	9,7	HR: 1,15 [0,59;2,24]; 0,6870
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) -0,4 (1,13)	61	MW (SE) -2,1 (1,92)	MWD: 1,7 [-2,67;6,14]; 0,4381
Soziale Funktion					
Zeit bis zur Verschlechterung	44/162 (27,2)	NE	16/74 (21,6)	13,4	HR: 0,70 [0,37;1,31]; 0,2663
Zeit bis zur Verbesserung	50/97 (51,5)	3,6	18/53 (34,0)	5,7	HR: 1,22 [0,73;2,05]; 0,4463
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	154	MW (SE) 4,6 (1,44)	61	MW (SE) 2,6 (2,48)	MWD: 1,9 [-3,71;7,58]; 0,5001
Sicherheit					
UE	163/167 (97,6)	0,2	71/75 (94,7)	0,3	HR: 1,00 [0,75;1,32]; 0,9986
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1+2)	98/167 (58,7)	1,4	37/75 (49,3)	5,6	HR: 1,23 [0,85;1,77]; 0,2666
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	65/167 (38,9	20,3	34/75 (45,3)	7,7	HR: 0,52 [0,32;0,84]; 0,0069
SUE	27/167 (16,2)	NE	14/75 (18,7)	NE	HR: 0,44 [0,21;0,95]; 0,0362
Therapieabbrüche aufgrund von UE	7/167 (4,2)	NE	6/75 (8,0)	22,3	HR: 0,21 [0,05;0,82]; 0,0248

	Olaparib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**
UE, die zum Tod führen	1/167 (0,6)	NE	0/75	NE	HR: NC

Datenquellen: [2].

Die Population beinhaltet alle Patienten für die vor Randomisierung Capecitabin oder Eribulin als Chemotherapie durch den Prüfarzt gewählt wurde. Patienten für die vor Randomisierung Vinorelbin als Chemotherapie durch den Prüfarzt festgelegt wurde sind nicht enthalten.

Datenschnitt PFS und symptomatischer Progress: 9.12.2016; Datenschnitt andere Endpunkt: 25.09.2017.

Analyse-Set für OS, PFS, PFS2, TFSC, TFST, TSSC, TSST, Änderung zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels: FAS.

Analyse-Set für ORR: Teilpopulation des FAS mit messbarer Erkrankung.

Analyse-Set für symptomatischer Progress, Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung des EORTC QLQ-C30: Teilpopulation des FAS für Patienten mit der Möglichkeit einer Verschlechterung/Verbesserung.

Analyse-Set Sicherheit: Safety-Analysis-Set.

Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte:

Das HR mit dem dazugehörigen 95% KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja versus nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR- positiv versus ER- und PgR- negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja versus nein). Das RR wurde mittels eines Log-Binomial-Modells berechnet. Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur von Baseline bis zu Visite 10 mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Visite.

Analyse der Sicherheit:

Das HR mit dem dazugehörigen 95% KI wurde mittels einer nicht stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.

CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien unerwünschter Ereignisse, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, ER: Estrogenrezeptor, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RR: Relatives Risiko, SE: Standardfehler, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFSC: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSSC: Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie,TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus