

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 4A

Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit gBRCA1/2-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 8 |
| Abkürzungsverzeichnis | 10 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 15 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 16 |
| 4.2 Methodik..... | 26 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 27 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 28 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 30 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 31 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 31 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken..... | 32 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 33 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 35 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 35 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 37 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 37 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 38 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 46 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 48 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 48 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 52 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 54 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 54 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 54 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 54 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 56 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 59 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 60 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 60 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 61 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 61 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 78 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 80 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT..... | 80 |
| 4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben..... | 83 |
| 4.3.1.3.1.2 Morbidität: Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)..... | 88 |
| 4.3.1.3.1.3 Patientenberichtete Morbidität..... | 94 |

| | | |
|---------------|--|-----|
| 4.3.1.3.1.4 | Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität | 104 |
| 4.3.1.3.1.5 | Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse | 110 |
| 4.3.1.3.1.5.1 | Gesamtraten für Unerwünschte Ereignisse..... | 112 |
| 4.3.1.3.1.5.2 | Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad..... | 114 |
| 4.3.1.3.1.5.3 | Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) | 126 |
| 4.3.1.3.1.5.5 | Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten | 130 |
| 4.3.1.3.1.5.6 | UESI unabhängig vom Schweregrad..... | 134 |
| 4.3.1.3.1.5.7 | Nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2)..... | 135 |
| 4.3.1.3.1.5.8 | Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) | 137 |
| 4.3.1.3.1.5.9 | Schwerwiegende UESI | 138 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 140 |
| 4.3.1.3.2.1 | Mortalität: Gesamtüberleben | 157 |
| 4.3.1.3.2.2 | Morbidität: Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)..... | 158 |
| 4.3.1.3.2.3 | Patientenberichtete Morbidität | 160 |
| 4.3.1.3.2.4 | Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität | 164 |
| 4.3.1.3.2.5 | Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse | 167 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT | 190 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 191 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 191 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 191 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 191 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 192 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 192 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 194 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... | 195 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 195 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 195 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 195 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 196 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 196 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 198 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 198 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 198 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 198 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 199 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 199 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 199 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 200 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 200 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 200 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 200 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 201 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 211 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 211 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 211 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 211 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 212 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 212 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 213 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 218 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 222 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 224 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 225 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 249 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 273 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte | 22 |
| Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen | 29 |
| Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 55 |
| Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 59 |
| Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 60 |
| Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 61 |
| Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 63 |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 65 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 65 |
| Tabelle 4-11: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie OlympiA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 72 |
| Tabelle 4-12: Chemotherapievorbehandlung mit Platin in der Studie OlympiA..... | 76 |
| Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 79 |
| Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 80 |
| Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben..... | 83 |
| Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 84 |
| Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 86 |
| Tabelle 4-18: Operationalisierung von Rezidiv/Krankheitsfreies Überleben (DFS) | 88 |
| Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidiv/Krankheitsfreies Überleben (DFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 89 |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für Rezidiv/Krankheitsfreies Überleben (DFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 90 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-21: Einzelkomponenten für Krankheitsfreies Überleben (DFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 93 |
| Tabelle 4-22: Operationalisierung von Patientenberichtete Morbidität..... | 94 |
| Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 95 |
| Tabelle 4-24: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue (FAS) | 96 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für Patientenberichtete Morbidität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 102 |
| Tabelle 4-26: Operationalisierung von Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität | 104 |
| Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 104 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 109 |
| Tabelle 4-29: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse..... | 110 |
| Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 111 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE nach Schweregrad, nicht-schwere und schwere UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 112 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 114 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 126 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 128 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 130 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für UESI unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 134 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 135 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 137 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 138 |
| Tabelle 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 1 von 2) | 143 |
| Tabelle 4-41: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 2 von 2) | 144 |
| Tabelle 4-42: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie OlympiA und Effektmodifikatoren (Tabelle 1 von 2) | 146 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie OlympiA und Effektmodifikatoren (Tabelle 2 von 2) | 151 |
| Tabelle 4-44: Subgruppenergebnisse für Krankheitsfreies Überleben (DFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 158 |
| Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse für die mittlere Veränderung der Patientenberichteten Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 160 |
| Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 164 |
| Tabelle 4-47: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 167 |
| Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 171 |
| Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 183 |
| Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für nicht-schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 187 |
| Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 192 |
| Tabelle 4-52: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 192 |
| Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 193 |
| Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 193 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 193 |
| Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 196 |
| Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 196 |
| Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 196 |
| Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 197 |
| Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen | 199 |
| Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 199 |
| Tabelle 4-62: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte | 204 |
| Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 211 |
| Tabelle 4-64 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 31.05.2022.. | 219 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-65 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® 1946 bis 31.05.2022 | 220 |
| Tabelle 4-66 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Stand April 2022) | 221 |
| Tabelle 4-67 (Anhang): Suchstrategie für Clinicaltrials.gov | 222 |
| Tabelle 4-68 (Anhang): Suchstrategie für EU-CTR | 223 |
| Tabelle 4-69 (Anhang): Suchstrategie für WHO-ICTRP | 223 |
| Tabelle 4-70 (Anhang): Ausgeschlossene Studien der Registersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel | 225 |
| Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OlympiA (D081CC00006) | 250 |
| Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OlympiA | 274 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel) | 57 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 58 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3] | 87 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für DFS (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 91 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für iDFS (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 92 |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für DDFS (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 92 |
| Abbildung 7: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 97 |
| Abbildung 8: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 97 |
| Abbildung 9: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 98 |
| Abbildung 10: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 98 |
| Abbildung 11: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 99 |
| Abbildung 12: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 99 |
| Abbildung 13: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 100 |
| Abbildung 14: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 100 |
| Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf für die Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 101 |
| Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf für den FACIT-Fatigue (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 101 |
| Abbildung 17: Mittelwert über die Zeit des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 106 |
| Abbildung 18: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 106 |
| Abbildung 19: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 107 |
| Abbildung 20: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 107 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 21: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 108 |
| Abbildung 22: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 108 |
| Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für DFS der Subgruppe der Patient:innen mit bilateraler Oophorektomie (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 159 |
| Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für DFS der Subgruppe der Patient:innen ohne bilateraler Oophorektomie (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]..... | 159 |
| Abbildung 25: Mittelwert über die Zeit bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 [3]..... | 207 |
| Abbildung 26: Flow-Chart der Studie OlympiA (Datenschnitt: 12.07.21)..... | 272 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AGO e.V. | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. |
| AIDS | Erworbenes Immunschwächesyndrom (<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>) |
| ALP | Alkalische Phosphatase |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AMIce | Arzneimittel-Informationssystem |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| AMNOG | Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AZ | AstraZeneca GmbH |
| BMI | Körpermasseindex (<i>Body-Mass-Index</i>) |
| <i>BRCA</i> | Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen |
| <i>BRCAwt</i> | <i>BRCA</i> -Wildtyp-Allel |
| CD4 | <i>Cluster of Differentiation 4</i> |
| CINAHL | <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i> |
| CONSORT | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> |
| COVID-19 | Corona Virus Erkrankung – Erstbeschreibung im Jahr 2019 (<i>Corona Virus Disease 2019</i>) |
| CPS&EG | Risiko-Score basierend auf klinischem und pathologischem Stadium, Östrogenrezeptorstatus und Tumor Grade (<i>Clinical Stage and Pathologic Stage & Estrogen receptor Status and tumor Grade</i>) |
| CSP | Klinisches Studienprotokoll (<i>Clinical Study Protocol</i>) |
| CSR | Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>) |
| CT | Computertomografie |
| CTCAE | Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) |
| CYP3A | Cytochrom P450 Enzym 3A |
| CYP3A4 | Cytochrom P450 Enzym 3A4 |
| DCIS | Duktales Carcinoma in situ |
| DDFS | Fernmetastasefreies Überleben (<i>Distant Disease-Free Survival</i>) |
| DFS | Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-Free Survival</i>) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>) |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ECOG-PS | Leistungs- und Allgemeinzustand (<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>) |
| eCRF | Elektronischer Prüfbogen (<i>electronic Case Report Form</i>) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EMBASE | Excerpta Medica Database |
| EORTC QLQ-C30 | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core – 30</i> |
| EORTC QLQ-OV28 | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module</i> |
| EQ-5D VAS | <i>European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> |
| ER | Östrogenrezeptor (<i>Estrogen Receptor</i>) |
| EU | Europäische Union |
| EU-CTR | <i>European Union Clinical Trials Register</i> |
| EudraCT | <i>European Union Drug Regulatory Authorities</i> |
| FACIT-Fatigue | <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale</i> |
| FAS | <i>Full Analysis Set</i> |
| FIGO | Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| <i>gBRCA</i> | In der Keimbahn vorliegende pathogene <i>BRCA</i> -Mutation, Keimbahn- <i>BRCA</i> (<i>Germline BRCA</i>) |
| <i>gBRCAm</i> | In der Keimbahn vorliegende <i>BRCA</i> -Mutation (<i>Germline BRCA mutation</i>) |
| GCP | <i>Good Clinical Practice</i> |
| GnRH | <i>Gonadotropin-Releasing-Hormon</i> |
| HER2 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>) |
| HIV | Humanes Immundefizienz Virus |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| HR-positiv | Hormonrezeptor positiv |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| HRD | Homologe Rekombinationsdefizienz |
| ICTRP | <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> |
| iDFS | Invasives krankheitsfreies Überleben (<i>invasive Disease-Free Survival</i>) |
| IHC | Immunhistochemie |
| IPDs | <i>Individual Patient Data</i> |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISH | In-situ-Hybridisierung |
| ITT | <i>Intention To Treat</i> |
| IVRS | Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System</i>) |
| IWRS | Web-basiertes Dialogsystem (<i>Interactive Web Response System</i>) |
| KI | Konfidenzintervall |
| LOQ | Bestimmungsgrenze (<i>Limit Of Quantitation</i>) |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| MedDRA | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> |
| MEDLINE | <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> |
| MID | Minimale klinisch relevante Veränderung (<i>Minimal Important Difference</i>) |
| MMRM | Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MTC | <i>Mixed Treatment Comparison</i> |
| MW | Mittelwert |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| n | Anzahl Patient:innen mit Ereignis |
| N | Anzahl Patient:innen in der Analyse |
| NC | Nicht berechenbar (<i>Not Calculated</i>) |
| NCT | <i>National Clinical Trial</i> |
| NE | Nicht erreicht |
| OP | Operation |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| OS | Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>) |
| PARP | Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase |
| pCR | Pathologische Komplettremission (<i>pathologic Complete Remission</i>) |
| PET | Positronen-Emissions-Tomografie |
| PgR | Progesteronrezeptor |
| PK | Pharmakokinetik |
| PRO | Patientenberichtetes Ergebnis (<i>Patient Reported Outcome</i>) |
| PT | Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>) nach MedDRA |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RD | Risikodifferenz |
| RR | Relatives Risiko |
| RoW | <i>Rest of the World</i> |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SAS | <i>Safety-Analysis-Set</i> |
| SE | Standardfehler (<i>Standard Error</i>) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | Standardisierte Mittelwertdifferenz |
| SMQs | <i>Standardised MedDRA Queries</i> |
| SOC | Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA |
| STD | Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>) |
| STE | <i>Surrogate Threshold Effects</i> |
| STROBE | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TNBC | Triple-negativer Brustkrebs (<i>Triple-Negative Breast Cancer</i>) |
| TNM | Tumor-Lymphknoten-Metastasen (<i>Tumour-Node-Metastasis</i>) |
| TREND | <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i> |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse |
| UICC | <i>Union for International Cancer Control</i> |
| UK | Vereinigtes Königreich (<i>United Kingdom</i>) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ULN | Oberer Normwertbereich (<i>Upper Limit of Normal</i>) |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| vs. | Versus |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>) |
| 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

„Olaparib (Lynparza®) wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.“ [1]

Zielsetzung des vorliegenden Dokuments ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib im oben definierten Anwendungsgebiet im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) *beobachtendes Abwarten* anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Patientenpopulation

Die Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurde für die Zulassungspopulation von Olaparib bestimmt. Diese umfasst erwachsene Patient:innen mit einer pathogenen oder vermutlich pathogenen Keimbahnmutation am Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*Germline Breast Cancer Susceptibility Gene, gBRCA*) 1/2, und einem humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2*)-negativem Brustkrebs im Frühstadium, die zuvor mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden. Diese Patient:innen weisen trotz erfolgreicher Vorbehandlung mittels Operation (OP) und Chemotherapie ein hohes Rezidivrisiko auf.

In der pivotalen Zulassungsstudie OlympiA wurde das hohe Rezidivrisiko bei Patient:innen mit initialer OP gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie anhand von Tumorgröße und Nodalstatus definiert. Bei Patient:innen mit neoadjuvanter Chemotherapie und nachfolgender OP musste zusätzlich eine nicht-vollständige pathologische Komplettremission (*non-pathologic Complete Remission (non-pCR)*) vorliegen. Für Patient:innen mit Hormonrezeptor (HR)-positiven Tumoren wurde ergänzend ein Risiko-Score basierend auf klinischem und pathologischem Stadium, Östrogenrezeptorstatus und Tumor Grade (*Clinical Stage and Pathologic Stage & Estrogen receptor Status and tumor Grade, CPS&EG*) herangezogen.

Patient:innen in der Zielpopulation sind vorwiegend junge Frauen mit einer Brustkrebskrankung im Frühstadium mit einem prognostisch ungünstigen Tumor und hohem Rezidivrisiko für die bisher keine zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung standen.

Intervention

Gemäß Zulassung ist die Olaparib-Dosis 300 mg (zwei 150 mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Olaparib wird bis zu einem Jahr

eingenommen. Es wird empfohlen, dass die Patient:innen insgesamt bis zu einem Jahr lang mit Olaparib behandelt werden oder bis zum Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt.

Vergleichstherapie

Gemäß der beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefundenen Beratung am 13.10.2021 wurde *beobachtendes Abwarten* als zVT definiert. Die AstraZeneca GmbH (AZ) folgt der vom G-BA definierten zVT und stellt im vorliegenden Dossier den Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der festgelegten zVT dar. Im Beratungsgespräch befürwortete der G-BA den Einsatz von Placebo im Kontrollarm im Sinne eines verblindeten Studiendesigns. Ein direkter Vergleich zwischen Olaparib und der vom G-BA benannten zVT war somit möglich.

Die Patient:innen beider Studienarme durchliefen zusätzlich zur medikamentösen Behandlung ein Untersuchungs- und *Follow-up*-Schema, welches die Versorgungsrealität in Deutschland adäquat abbildet.

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 (*Overall Survival, OS*)
- Morbidität
 - Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (*Disease-Free Survival, DFS*)
 - Rezidivrate
 - DFS
 - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand
 - der Symptomskalen des *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core – 30* (EORTC QLQ-C30) (mittlere Veränderung zum Ausgangswert (Gemischtes Modell für wiederholte Messungen, (*Mixed Model for Repeated Measures, MMRM*)-Analysen)))
 - *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale* (FACIT-Fatigue) (mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analysen))
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
 - des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analysen))

- Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Schweregrad (Gesamtrate sowie nach Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* und bevorzugter Begriff (*Preferred Term, PT*) nach MedDRA
 - Nicht-schwere UE (allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*)-Grad 1 oder 2) (Gesamtrate)
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (UESI) unabhängig vom Schweregrad (präspezifizierte UESI)
 - Nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) (präspezifizierte UESI)
 - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) (präspezifizierte UESI)
 - Schwerwiegende UESI (präspezifizierte UESI)

Datenquellen

Eine systematische Literaturrecherche wurde nach den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA in allen vorgegebenen Datenbanken und Registern durchgeführt. Weitere Informationsquellen waren darüber hinaus interne Informationssysteme und Datenbanken von AZ.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurde nach vollpublizierten oder vollberichteten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit möglichst hohem Evidenzgrad mit a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesucht (siehe Tabelle 4-2).

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

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet.

Für Ergebniszeitanalysen wurde das *Hazard Ratio* (HR) und für dichotome Effektvariablen das *Odds Ratio* (OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz (RD) berechnet. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Die Ereignisraten beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für die Endpunkte Patientenberichtete Morbidität und

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die standardisierte Differenz der mittleren Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels MMRM. Aufgrund der ähnlichen Beobachtungsdauer wurde auf die Darstellung von Ereigniszeitanalysen bei den Unerwünschten Ereignissen verzichtet. Alle Effektmaße werden mit dem 95%-KI und dem entsprechenden p-Wert angegeben.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppenmerkmalen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Bei Vorliegen eines Interaktionstests mit einem p-Wert <0,05 kann von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den einzelnen Subgruppen eines Subgruppenmerkmals ausgegangen werden. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Präspezifizierung, qualitative vs. quantitative Interaktion) diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Daten aus der Studie OlympiA, einer noch laufenden, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie sind Basis für die vorliegende Nutzenbewertung. Diese schloss erwachsene Patient:innen, mit *BRCAl/2*-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko ein, die zuvor mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden. Dies entspricht der Zielpopulation.

Insgesamt wurden 1.836 Patient:innen in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu Olaparib oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus, nach vorheriger neoadjuvanter vs. adjuvanter Chemotherapie und nach dem vorherigen Einsatz von Platinsalzen bei Brustkrebs.

Alle Endpunkte einschließlich des Gesamtüberlebens wurden zum Zeitpunkt der finalen Analyse des primären Endpunktes invasives Krankheitsfreies Überleben (*invasive Disease-Free Survival*, iDFS) d. h. zum Datenschnitt vom 12.07.2021, ausgewertet und wie folgt präsentiert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib im Vergleich zur zVT vor (HR [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,91]; p=0,0091). Das Mortalitätsrisiko wurde somit unter Olaparib gegenüber der zVT klinisch relevant um 32% reduziert.

Morbidität

Rezidiv/Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die Darstellung des Endpunkts Rezidiv/DFS erfolgt sowohl anhand von Rezidivraten (Ereignisrate: Anteil der Patient:innen mit einem Rezidivereignis oder Tod als jeweils erstes

Ereignis zum jeweiligen Datenschnitt) als auch über das DFS (Zeit bis zu einem Rezidiv oder Tod).

Für die Rezidivraten (Anteil der Patient:innen mit einem Rezidivereignis oder Tod als jeweils erstes Ereignis zum jeweiligen Datenschnitt) lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib im Vergleich zur zVT vor (RR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; $p < 0,0001$).

Für das krankheitsfreie Überleben (Zeit bis zu einem Rezidiv oder Tod) lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekte zugunsten von Olaparib im Vergleich zur zVT vor (HR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,79]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für ein Rezidiv oder Tod von 36% im Beobachtungszeitraum.

Patientenberichtete Morbidität (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue)

Die Patientenberichtete Morbidität wurde mit den validierten Instrumenten des EORTC QLQ-C30 und der FACIT-Fatigue-Skala erhoben [2]. Dabei erfolgte die Auswertung über die Zeit mittels MMRM-Analyse.

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhoe, Fatigue, Appetitverlust und Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Olaparib und der zVT in der Auswertung über die Zeit mittels der MMRM-Analyse. Lediglich für das Symptom Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: 2,90 [2,07; 3,74]; $p < 0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,45]; $p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen den Studienarmen war auf die 12-monatige Behandlungsphase beschränkt und lag nach Absetzen von Olaparib im weiteren Verlauf der Beobachtung (Monat 18 und 24) nicht mehr vor.

In der FACIT-Fatigue-Skala fand sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patient:innen im Krankheitskontext und stellt eine wesentliche patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar.

In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in der Auswertung über die Zeit mittels MMRM-Analyse keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Olaparib und der zVT.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei den meisten Patient:innen beider Behandlungsarme trat mindestens ein UE auf (92% im Olaparib-Arm und 84% im Placebo-Arm). Die Gesamtraten UE zeigten keinen statistisch

signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen ebenso wie die nicht-schweren UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) und die SUE. Bei den Schweren UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Olaparib (RR [95%-KI]: 2,06 [1,61; 2,65]; $p < 0,0001$) im Vergleich zum *beobachtenden Abwarten*.

Der Anteil UE, die zu einem Therapieabbruch führten, war in der Olaparib-Gruppe mit 10,8% höher als in der Placebo-Gruppe mit 4,7% (RR [95%-KI]: 2,32 [1,65; 3,32]; $p < 0,0001$). Die Gründe für einen Therapieabbruch waren z. B. Übelkeit (2,2%), Anämie (1,8%), Fatigue (1,6%) und eine verringerte Neutrophilenzahl (1%). Es handelt sich hierbei um insgesamt niedrige Abbruchraten in beiden Studienarmen aus denen sich keine einheitliche Ursache für Therapieabbrüche unter Olaparib ableitet.

Effekte zuungunsten von Olaparib ergaben sich unter der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems als UE unabhängig vom Schweregrad (RR [95%-KI]: 5,28 [3,91; 7,33]; $< 0,0001$), welches durch die PT Anämie und Leukopenie bedingt wurden. Die Nachteile für Olaparib bei Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei SUE sind auf SOC-Ebene Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ebenfalls auf Anämien zurückzuführen (RR [95%-KI]: 20,34 [6,29; 124,59]; $p < 0,0001$ und RR [95%-KI]: 17,86 [3,70; 320,86]; $< 0,0001$). Die Mehrzahl der in der Studie aufgetretenen Anämien konnten durch Dosisreduktion oder vorübergehende Unterbrechung der Einnahme von Olaparib kontrolliert werden. Im 12-monatigen Behandlungszeitraum erhielten insgesamt 53 Patient:innen (5,8%) in der Olaparib-Gruppe und 8 Patient:innen (0,9%) in der Placebo-Gruppe eine Bluttransfusion. Insgesamt entsprach das Auftreten der Anämien und der Veränderungen im weißen Blutbild in der Studie OlympiA dem bekannten Sicherheitsprofil von Olaparib. Zum Management der hämatologischen Toxizität enthält die Fachinformation für Olaparib bereits den Hinweis, regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds durchzuführen [1].

UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 71,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 47,6% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,51 [1,40; 1,64]; $p < 0,0001$). Der beobachtete Effekt beruhte auf den PT Abdominale Beschwerden, Bauch aufgetrieben, Diarrhoe, Erbrechen, Gastritis, Gastroösophageale Refluxerkrankung, Stomatitis und Übelkeit. Diese ebenfalls in der Fachinformation gelisteten gastrointestinalen Symptome sind durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie gut therapierbar [1]. In der Studie OlympiA waren die gastrointestinalen UE überwiegend von milder bis moderater Ausprägung. Nur sehr wenige Patient:innen (3,3% im Olaparib-Arm vs. 0,9% im Placebo-Arm) brachen die Therapie aufgrund dieser UE ab.

UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten bei 17,0% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 9,7% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,75 [1,37; 2,24]; $p < 0,0001$). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Appetit vermindert. Verminderter Appetit ist ebenfalls in der Fachinformation unter den gelegentlichen bis sehr häufigen Nebenwirkungen aufgelistet [1]. Nur zwei Patient:innen im Placebo-Arm und vier Patient:innen (0,4%) im Olaparib-Arm brachen die Studienmedikation wegen verminderten Appetits ab.

UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 55,4% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 42,3% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,31 [1,19; 1,45]; $p < 0,0001$). Dieser Effekt beruht im Wesentlichen auf den PT Ermüdung und Unwohlsein. Schwere UE des PT Ermüdung traten bei 1,1% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Placebo-Arm auf.

Für die UE der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 0,23 [0,09; 0,52]; $p = 0,0002$). Dabei trat bei 0,7% der Patient:innen im Behandlungsarm eine Neubildung im Vergleich zu 2,9% der Patient:innen im Kontrollarm auf. Dieser Vorteil bestätigte sich zudem bei den SUE dieser SOC (RR [95%-KI]: 0,25 [0,08; 0,61]; $p = 0,0017$).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im folgenden Abschnitt werden alle für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte der Studie OlympiA zusammengefasst.

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

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | | |
| Mortalität: Gesamtüberleben (OS) | | | | | | |
| OS | 75/921 (8,1) | NE [NE; NE] | 109/915 (11,9) | NE [NE; NE] | HR: 0,68 [0,50; 0,91] 0,0091 | Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen |
| Morbidität | | | | | | |
| Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS) | | | | | | |
| Rezidivrate | 138/921 (15,0) | NC | 210/915 (23,0) | NC | RR: 0,65 [0,54; 0,79] <0,0001 | Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen |
| DFS | 138/921 (15,0) | NE [NE; NE] | 210/915 (23,0) | NE [NE; NE] | HR: 0,64 [0,51; 0,79] <0,0001 | |

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|------------|-------------------------|------------|-------------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Patientenberichtete Morbidität | | | | | | |
| <i>EORTC QLQ-C30</i> | | | | | | |
| Fatigue | 772 | MW (SE) 0,10 (0,57) | 774 | MW (SE) -1,88 (0,57) | MWD: 1,98 [-0,41; 3,55] 0,0135 SMD: 0,13 [0,03; 0,23] 0,0135 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Übelkeit und Erbrechen | 772 | MW (SE) 3,76 (0,30) | 774 | MW (SE) 0,86 (0,30) | MWD: 2,90 [2,07; 3,74] <0,0001 SMD: 0,35 [0,25; 0,45] <0,0001 | |
| Schmerzen | 772 | MW (SE) -1,76 (0,58) | 775 | MW (SE) -2,01 (0,58) | MWD: 0,26 [-1,34; 1,86] 0,7516 | |
| Dyspnoe | 769 | MW (SE) 0,66 (0,52) | 770 | MW (SE) -0,74 (0,52) | MWD: 1,41 [-0,03; 2,84] 0,0549 | |
| Schlaflosigkeit | 771 | MW (SE) 0,03 (0,74) | 773 | MW (SE) -0,40 (0,74) | MWD: 0,44 [-1,61; 2,48] 0,6767 | |
| Appetitverlust | 771 | MW (SE) 1,96 (0,46) | 772 | MW (SE) -0,63 (0,46) | MWD: 2,60 [1,33; 3,86] <0,0001 SMD: 0,20 [0,11; 0,31] 0,0001 | |
| Verstopfung | 769 | MW (SE) 2,52 (0,53) | 772 | MW (SE) 0,39 (0,53) | MWD: 2,13 [0,67; 3,59] 0,0043 SMD: 0,15 [0,05; 0,25] 0,0043 | |
| Diarrhoe | 769 | MW (SE) 0,88 (0,42) | 772 | MW (SE) 0,74 (0,41) | MWD: 0,14 [-1,01; 1,30] 0,8057 | |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 765 | MW (SE) -6,50 (0,65) | 772 | MW (SE) -6,85 (0,65) | MWD: 0,36 [-1,46; 2,15] 0,6989 | |
| <i>FACIT-Fatigue</i> | | | | | | |
| Fatigue-Skala | 766 | MW (SE) -0,02 (0,23) | 773 | MW (SE) 0,79 (0,23) | MWD: -0,80 [-1,45; -0,16] 0,0145 SMD: -0,12 [-0,23; -0,03] 0,0145 | |
| Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | |
| <i>EORTC QLQ-C30</i> | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 768 | MW (SE) 1,62 (0,51) | 773 | MW (SE) 3,45 (0,50) | MWD: -1,83 [-3,23; -0,43] 0,0107 SMD: -0,13 [-0,23; -0,03] 0,0107 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Physische Funktion | 772 | MW (SE) 0,82 (0,35) | 774 | MW (SE) 1,68 (0,35) | MWD: -0,86 [-1,83; 0,11] 0,0836 | |

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|------------------------------------|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Rollenfunktion | 772 | MW (SE) 2,45 (0,58) | 774 | MW (SE) 3,21 (0,58) | MWD: -0,76 [-2,38; 0,85] 0,3550 | |
| Kognitive Funktion | 769 | MW (SE) -1,82 (0,54) | 772 | MW (SE) -1,73 (0,54) | MWD: -0,09 [-1,60; 1,42] 0,9084 | |
| Emotionale Funktion | 769 | MW (SE) -0,05 (0,54) | 771 | MW (SE) -0,04 (0,54) | MWD: -0,02 [-1,51; 1,48] 0,9838 | |
| Soziale Funktion | 769 | MW (SE) 5,34 (0,57) | 773 | MW (SE) 5,94 (0,57) | MWD: -0,60 [-2,19; 0,99] 0,4573 | |
| Sicherheit | | | | | | |
| UE | 836/911 (91,8) | - | 758/904 (83,8) | - | RR: 1,09 [1,06; 1,13] <0,0001 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) | 666/911 (73,1) | - | 676/904 (74,8) | - | RR: 0,98 [0,93; 1,03] 0,4170 | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | 170/911 (18,7) | - | 82/904 (9,1) | - | RR: 2,06 [1,61; 2,65] <0,0001 | |
| Schwerwiegende UE | 79/911 (8,7) | - | 78/904 (8,6) | - | RR: 1,01 [0,74; 1,36] 0,9737 | |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 98/911 (10,8) | - | 42/904 (4,7) | - | RR: 2,32 [1,65; 3,32] <0,0001 | |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS und Safety-Analysis-Set Analyse-Set: FAS und Safety-Analysis-Set Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Mortalität

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts ergab sich für das Gesamtüberleben ein klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Olaparib im Vergleich zur zVT. Ein großer ungedeckter therapeutische Bedarf ergibt sich vor allem aus der bisher fehlenden zielgerichteten Behandlungsmöglichkeit für die meist jungen Patient:innen mit *BRCA*-mutierten frühen Brustkrebs für die in der betrachteten Indikation eine vergleichsweise ungünstige Prognose besteht. Vor diesem Hintergrund demonstriert Olaparib mit der erstmaligen erheblichen Verringerung des Sterberisikos um 32% im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nachhaltige und im Vergleich zur zVT große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Daraus ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Das Auftreten von Rezidiven in der adjuvanten, kurativ intendierten Therapie stellt ein patientenrelevantes Ereignis dar großer Tragweite dar [4-7]. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet ein Scheitern des Heilungsversuchs und geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einher [8, 9]. Für den Endpunkt Rezidive/DFS lagen statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Olaparib vor. Dabei kam es zu einer deutlichen sowie klinisch relevanten Verringerung der Rate von Rezidivereignissen um 35%. Für die Patient:innen, deren Rezidivereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraums von mindestens drei Jahren vermieden werden konnten, ist das wichtige Therapieziel Heilung weiterhin erreichbar. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Rezidive/DFS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT.

Patientenberichtete Morbidität (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue)

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der FACIT-Fatigue-Skala und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bis auf die gut handhabbare und reversible Symptomatik Übelkeit und Erbrechen keine klinisch relevanten Unterschiede auf. Somit ist **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT *beobachtendes Abwarten* für die patientenberichtete Morbidität ableitbar.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Somit ist mit einer adjuvanten Behandlung durch Olaparib keine Beeinträchtigung der Patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergegangen. Es ergibt sich für den Endpunkt Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT *beobachtendes Abwarten*.

Sicherheit

Bei der medikamentösen adjuvanten Therapie von Patient:innen mit frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko sind die UE der Vermeidung eines Rezidivs und damit der verbesserten Chance auf Heilung gegenüberzustellen. Dabei müssen die Reversibilität und Behandelbarkeit der UE in die Bewertung mit einfließen. Im Rahmen dessen ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Therapie mit Olaparib um eine zeitlich begrenzte, 12-monatige Therapie handelt.

Die Ausprägung der UE war in der Regel leicht bis mittelschwer und führte zu einer geringen Rate von 10,8% zum Abbruch der Studienmedikation. Dabei zeigen sich in der Studie OlympiA nur bereits bekannte Nebenwirkungen, welche auch durch die langjährige Erfahrung durch gynäkologische als auch internistische Onkolog:innen gut handhabbar sind. Diese Nebenwirkungen sind bereits in der Fachinformation gelistet [1]. Daraus ergeben sich für die adjuvante Therapie von Olaparib bei Patient:innen mit in der Keimbahn vorliegender *BRCA*-Mutation (*gBRCAm*) und HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium keine zusätzlichen Sicherheitshinweise.

Unter einer aktiven Behandlung mit Olaparib ist eine deutliche Verbesserung in den Wirksamkeitsendpunkten dargestellt, die durch auftretende UE nicht geschmälert wird. Trotz Unterschieden in den Sicherheitsendpunkten liegt keine relevante Beeinträchtigung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Unter Berücksichtigung der unter Olaparib zur zVT *beobachtendes Abwarten* gleichbleibenden Lebensqualität ist für den Endpunkt Sicherheit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Olaparib in der Zielpopulation gegenüber der zVT *beobachtendes Abwarten* folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

- Erstmals deckt Olaparib den besonders großen medizinischen Bedarf für eine zielgerichtete Therapie für die meist jungen Patient:innen mit *BRCA*-mutierten frühen Brustkrebs bei einer vergleichsweise schlechten Prognose. Dabei konnte mit Olaparib eine erhebliche Verringerung des Sterberisikos um 32% im Vergleich zur zVT und somit eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt werden.
- Eine deutliche Reduktion des Auftretens von Rezidiven im Beobachtungszeitraum mit einer klinisch relevanten Risikoreduktion von 36% (HR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,79]; $p < 0,0001$). Damit wird ein maßgebliches Therapieziel in dieser Indikation erreicht. Für Patient:innen wird die Chance auf dauerhafte Heilung durch die nachgewiesene Senkung der Rezidivraten und die verlängerte rezidivfreie Zeit aufrechterhalten.
- Eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen bei guter Verträglichkeit mit einem therapeutisch beherrschbaren Nebenwirkungsprofil.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse zeigte sich für Olaparib in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Mit der Studie OlympiA liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität) vor. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Zielpopulation.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

„Olaparib (Lynparza®) wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.“ [1]

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib im oben definierten Anwendungsgebiet im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT *beobachtendes Abwarten* anhand patientenrelevanter Endpunkte [7].

Patientenpopulation

Die Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurde für die Zulassungspopulation von Olaparib bestimmt. Diese umfasst erwachsene Patient:innen mit einer pathogenen oder vermutlich pathogenen *gBRCA 1/2*-Mutation und einem HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium, die zuvor mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden. Diese Patient:innen weisen trotz erfolgreicher Vorbehandlung mittels OP und Chemotherapie ein hohes Rezidivrisiko auf.

In der pivotalen Zulassungsstudie OlympiA wurde das hohe Rezidivrisiko bei Patient:innen mit initialer OP gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie anhand von Tumorgröße und Nodalstatus definiert. Bei Patient:innen mit neoadjuvanter Chemotherapie und nachfolgender OP musste zusätzlich eine non-pCR vorliegen. Für Patient:innen mit HR-positiven Tumoren wurde ergänzend ein Risiko-Score basierend auf dem CPS&EG-Score herangezogen.

Patient:innen in der Zielpopulation sind vorwiegend junge Frauen mit einer Brustkrebserkrankung im Frühstadium mit einem prognostisch ungünstigen Tumor und hohem Rezidivrisiko für die bisher keine zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung standen.

Intervention

Gemäß Zulassung ist die Olaparib-Dosis 300 mg (zwei 150 mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Olaparib wird bis zu einem Jahr eingenommen. Es wird empfohlen, dass die Patient:innen insgesamt bis zu einem Jahr lang mit Olaparib behandelt werden oder bis zum Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt. [1].

Vergleichstherapie

Gemäß der G-BA-Beratung vom 13.10.2021 wurde *beobachtendes Abwarten* als zVT definiert [7]. AZ folgt der vom G-BA definierten zVT und stellt im vorliegenden Dossier den Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zVT dar.

Endpunkte

Es werden nur Studien eingeschlossen, in denen verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet werden:

- Mortalität
- Morbidität (hierzu gehören in der vorliegenden Indikation unter anderem Rezidive/ Krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie die Patientenberichtete Morbidität)
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse, UE)

Details zu den in der vorliegenden Bewertung berücksichtigten Endpunkte, ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Studientypen

Die Nutzenbewertung von Olaparib erfolgt auf 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/

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die 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.

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

| | Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss) | Ausschlusskriterium |
|--------------------------------------|--|---|
| | E1 | A1 |
| Patientenpopulation (Indikation) (P) | Erwachsene Patient:innen mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, welche zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden | <ul style="list-style-type: none"> • Unter 18 Jahre • (Krebs-) Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation • <i>BRCAwt</i> • HER2-positiver Brustkrebs • Metastasierter Brustkrebs • Abweichende Vorbehandlung • Tierexperimentelle Studien |
| | E2 | A2 |
| Intervention (I) | Olaparib-Monotherapie als adjuvante Therapie: zweimal täglich 300 mg (Filmtabletten)* | <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung nicht entsprechend der Zulassung • Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen |
| | E3 | A3 |
| Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) | <i>Beobachtendes Abwarten</i> (bei verblindeten Studien: Placebo)* | Komparator entspricht nicht der zVT |

| | Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss) | Ausschlusskriterium |
|---|--|--|
| | E4 | A4 |
| Endpunkte (O) | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit | Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien |
| | E5 | A5 |
| Studientypen | RCT | Andere Studientypen: <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-randomisierte vergleichende Studien • Einarmige Studien • Nicht-interventionelle Studien (z. B. Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) usw.) • Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>) |
| | E6 | A6 |
| Studiendauer | Keine Einschränkung | - |
| | E7 | A7 |
| Publikationstyp | Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, welches den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossier Fragestellung relevante Primärdaten enthält | <ul style="list-style-type: none"> • Reviews • Nachrichtenartikel • <i>Meeting-Abstracts</i> oder Poster • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse • In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden |
| <p>*Hormonrezeptor-positive Patient:innen können in beiden Behandlungsarmen eine leitlinienkonforme endokrine Therapie als Hintergrundtherapie erhalten.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche soll Studien identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für MEDLINE und EMBASE wurde der Filter für RCT nach Wong 2006 verwendet [10]. 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.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Studienregistersuche soll Studien identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Um alle verfügbaren Studiendaten zu Olaparib für die Zusatznutzenbewertung heranziehen zu können, wurde eine systematische Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien, gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO des G-BA) (Stand: 25.06.2022) durchgeführt [11].

Die detaillierten, für die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP angepassten Suchstrategien und die aus den Suchen resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-B dargestellt.

Die Suche nach relevanten Studien im Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) konzentrierte sich auf relevante Studien, die bereits in der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP identifiziert wurden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Webseite des G-BA beschränkte sich auf RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Olaparib. Für Olaparib wurden folgende Nutzenbewertungsverfahren identifiziert:

- Olaparib (aufgehoben) (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-166)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet; Bewertung nach Aufhebung Orphan-Drug Status: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Platin-Sensitiv, Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-360)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, *BRC*A-mutiert, Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*, FIGO)-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2019-07-15-D-464)

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, *BRCA1/2*-Mutationen, HER2-negativ) (Vorgangsnummer 2019-07-15-D-459)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, homologe Rekombinationsdefizienz (HRD)-positiv, Erhaltungstherapie, Kombination mit Bevacizumab) (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-616)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Pankreas, *BRCA1/2*-Mutationen, Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-581)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, *BRCA1/2*-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung) (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-615)

Die auf der Webseite des G-BA identifizierten früheren Nutzenbewertungsverfahren von Olaparib enthalten keine Daten zur relevanten Zulassungsstudie OlympiA. Auch andere relevante Studien im Anwendungsgebiet wurden auf der Webseite des G-BA nicht identifiziert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche, Studienregistersuche und Webseite des G-BA identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen 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 wurden die als relevant identifizierten Studien mit den schon bekannten Studien abgeglichen und, falls zutreffend, dem Studienpool hinzugefügt.

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 [11]. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet.

Gemäß VerFO des G-BA 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 Verzerrungspotenzial 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Daten aus der randomisierten und kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie OlympiA (D081CC00006) [12].

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden berücksichtigt:

Demografie

- Sponsor (AZ; NRG Oncology)
- Alter (in Jahren und nach Altersgruppen (<30 Jahre; ≥30 bis <40 Jahre; ≥40 bis <50 Jahre; ≥50 bis <60 Jahre; ≥60 bis <70 Jahre; ≥70 Jahre bzw. <65 Jahre; ≥65 bis <85 Jahre; ≥85 Jahre))
- Geschlecht (männlich; weiblich)

- Region (Nordamerika; Südamerika; Europa; Asien-Pazifik und Südafrika; fehlend)
- Ethnie (kaukasisch; schwarz oder afroamerikanisch; asiatisch; indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas; hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner; andere; unbekannt)
- Ethnische Abstammung (hispanisch; nicht hispanisch; unbekannt; nicht erfasst; verweigert)

Patientencharakteristika

- Größe (in cm)
- Gewicht (in kg und nach Gewichtsgruppen (<55 kg; ≥55 bis <75 kg; ≥75 kg; fehlend))
- Körpermasseindex (*Body-Mass-Index*, BMI) (in kg/m² und nach BMI-Gruppe (<18,5 kg/m²; ≥18,5 bis <25 kg/m²; ≥25 bis <30 kg/m²; ≥30 kg/m²; fehlend)
- Menopausenstatus (prämenopausal; postmenopausal; männlich)
- *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*, ECOG-PS) (0; 1; fehlend)

Krankheitscharakteristika

- Hormonrezeptorstatus gemäß elektronischem Prüfbogen (*electronic Case Report Form*, eCRF) Triple-negativer Brustkrebs (*Triple-Negative Breast Cancer*, TNBC); Östrogenrezeptor (*Estrogen Receptor*, ER)- und/oder Progesteronrezeptor (PgR)-positiv, HER2-negativ)
- Zentral erhobener *BRCA*-Mutationsstatus nach Myriad (*BRCA1*; *BRCA2*; beide)

Vorbehandlung

- Platinvorbehandlung gemäß eCRF (nein; ja)
- Vorherige Chemotherapie gemäß eCRF (adjuvant; neoadjuvant)
- Vorherige Chemotherapie nach Hormonrezeptorstatus (adjuvant TNBC; adjuvant ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ; neoadjuvant TNBC; neoadjuvant ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ)
- Vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie des Brustkrebses (Anthrazyklin- und Taxan-Regime; Anthrazyklin-Regime (ohne Taxan); Taxan-Regime (ohne Anthrazyklin); unbekannt)
- Brustoperation vor der Randomisierung (Brusterhaltend, Einseitige Mastektomie; Bilaterale Mastektomie; fehlend; Bilaterale Oophorektomie (oder Salpingo-Oophorektomie))

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie OlympiA erhoben:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)
 - Rezidivrate
 - DFS Ereigniszeitanalyse
 - Ergänzend: iDFS und Fernmetastasefreies Überleben (*Distant Disease-Free Survival*, DDFS)
 - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand
 - der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (mittlere Veränderung zum Ausgangswert, MMRM-Analysen)
 - FACIT-Fatigue
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
 - des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (mittlere Veränderung zum Ausgangswert, MMRM-Analysen)
- Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Schweregrad (Gesamtrate sowie nach Organklasse (SOC) und PT nach MedDRA)
 - Nicht-schwere UE CTCAE-Grad 1 oder 2 (Gesamtrate)
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - UESI unabhängig vom Schweregrad (präspezifizierte UESI)
 - Nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) (präspezifizierte UESI)
 - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) (präspezifizierte UESI)
 - Schwerwiegende UESI (präspezifizierte UESI)

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 Studie OlympiA dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung und Validität

Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Interpretation dieses Endpunktes ist objektiv durchführbar und die Validität ist gegeben.

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben bzw. die Verlängerung der Lebensdauer ist eine patientenrelevante Zielgröße für die Nutzenbewertung medizinischer Interventionen und von grundlegender Bedeutung für die Patient:innen. Die Mortalität wird zusammen mit der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als vorrangig zu berücksichtigende Zielgrößen für die Nutzenbewertung genannt [13, 14]. Dies gilt insbesondere für das hier vorliegende Anwendungsgebiet, der adjuvanten Therapie des frühen Brustkrebs, wo die Patient:innen mit dem Ziel der Heilung behandelt werden.

Morbidität

Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Operationalisierung und Validität

Das Krankheitsfreie Überleben ist definiert als Zeit bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

1. Ipsilaterales invasives Rezidiv: invasiver Brustkrebs mit Beteiligung desselben Brustparenchyms wie der Primärtumor
2. Regionales invasives Rezidiv: invasiver Brustkrebs in der Axilla, regionalen Lymphknoten, Brustwand und Haut der ipsilateralen Brust
3. Fernrezidiv: metastasierter Brustkrebs, entweder durch Biopsie bestätigt oder radiologisch als rezidivierter invasiver Brustkrebs diagnostiziert
4. Kontralateraler invasiver Brustkrebs
5. Zweite primäre invasive bösartige Tumorbildung außer Brustkrebs (d. h. ausschließlich neue in situ Karzinome jeglicher Lokalisation), einschließlich hämatologischer Malignome und myelodysplastischem Syndrom (MDS). Plattenepithel- oder Basalzellkarzinome der Haut werden nicht als primäre Endpunktereignisse gezählt.
6. Tod jeglicher Ursache (einschließlich Tod bedingt durch Brustkrebs, andere Ursachen als Brustkrebs, oder unbekannter Ursache)
7. Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Sowohl die Zeit bis zu diesen Ereignissen, wie auch deren Raten sind valide erfassbar und geben den Krankheitsverlauf gut wieder.

Der G-BA erläutert in einem am 13.10.2021 stattgefundenen Beratungsgespräch mit AZ, dass der Endpunkt Rezidive sowohl als **Rezidivraten** (Ereignisrate: Anteil der Patient:innen mit einem Rezidivereignis oder Tod als jeweils erstes Ereignis zum jeweiligen Datenschnitt) als auch als Ereigniszeitanalyse des krankheitsfreien Überlebens (DFS) abgebildet werden sollte, um den Zeitpunkt der Rezidivereignisse oder Todesfälle zu berücksichtigen [7]. AZ folgt dieser Empfehlung, stellt aber ergänzend auch den primären Endpunkt der Studie, das **iDFS** dar. Der Endpunkt iDFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten invasiven Krankheitsrezidivs oder Tod jeglicher Ursache. Desweiteren wird ergänzend der Studienendpunkt **DDFS** (Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Fernrezidivs oder Auftreten eines weiteren primären invasiven bösartigen Tumors außer Brustkrebs oder Tod jeglicher Ursache) dargestellt. Das Auftreten eines Fernrezidivs verschlechtert die Prognose der Patient:innen deutlich, eine Heilung der Erkrankung ist nicht möglich und die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt auf 26 % [15].

Patientenrelevanz

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Sie erhalten eine adjuvante Therapie nach Vorbehandlung mittels (neo-)adjuvanter Chemotherapie sowie vollständiger Resektion des Primärtumors und ggf. befallener Lymphknoten. Dennoch kann es durch verbliebene Tumorzellen im weiteren Verlauf zu einem Rezidiv kommen. Das Auftreten von Rezidiven stellt laut Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA in der vorliegenden Indikation grundsätzlich ein patientenrelevantes Ereignis dar [4-7]. Das Auftreten eines Rezidivs, insbesondere eines Fernrezidivs, stellt ein Scheitern des kurativen Therapieversuchs dar und geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einher [8, 9]. Die Therapieziele im fortgeschrittenen Stadium sind im Falle einer Fernmetastasierung oder im Falle eines inoperablen lokoregionären Rezidivs nunmehr lediglich palliativ intendiert [16-19].

Patientenberichtete Morbidität (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue)

Operationalisierung und Validität

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 3) besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, sowie fünf Einzelsymptomen und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden. Zusätzlich wird der Globale Gesundheitsstatus abgefragt. Die Auswertung der Fragen erfolgte gemäß *EORTC Scoring Manual*. 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 stärker ausgeprägten Symptomatik assoziiert.

Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:

Symptomskalen:

- Fatigue
- Übelkeit und Erbrechen
- Schmerzen

Einzel Symptome:

- Dyspnoe
- Schlaflosigkeit
- Appetitverlust
- Verstopfung
- Diarrhoe

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das die Intensität der Fatigue, sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragt. Der FACIT-Fatigue-Fragebogen umfasst 13 Fragen, die jeweils auf einer 5-stufigen Likert-Skala (Items 1-6 und Items 9-13: 4 = überhaupt nicht bis 0 = sehr stark; Items 7 und 8: 0 = überhaupt nicht bis 4 = sehr stark) beantwortet und gemäß *Scoring Manual* ausgewertet werden. Die zusammengesetzte Punktzahl ergibt sich aus der Summe der Punktzahlen für jedes der 13 Items. Somit liegt der zusammengesetzte Wert zwischen 0 und 52. Je höher die Punktzahl, desto besser ist die Symptomatik.

Beide Fragebögen wurden zu Baseline sowie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten erhoben und mittels MMRM-Analyse ausgewertet. Diese Analyse ermöglicht es, Veränderungen über den gesamten Beobachtungszeitraum zu betrachten und sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen abzubilden.

Patientenrelevanz

Krankheitssymptome werden von Patient:innen direkt wahrgenommen, sie belasten die Patient:innen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktionen und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Verminderung von Symptomen durch eine therapeutische Maßnahme stellt damit den direkten klinischen Nutzen aus Perspektive der Patient:innen dar. Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt. In dem vorliegenden Anwendungsgebiet ist bei den Patient:innen eine komplette Resektion des Tumors erfolgt, sodass die Patient:innen als zunächst geheilt gelten. Somit wird davon ausgegangen, dass die Patient:innen keine Symptome aufgrund ihrer Krebserkrankung haben und die patientenberichtete Symptomatik auf die Folgen der Operation, der möglichen Bestrahlung und der Nebenwirkungen der systemischen Therapien zurückzuführen ist.

In der Kategorie Morbidität gelten patientenberichtete krankheitsspezifische Symptome als patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung [13, 14]. Gemäß § 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität [13].

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatient:innen. Zudem enthält er eine Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung (erkrankungsbedingte finanzielle Schwierigkeiten). Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien [20, 21]. Er wurde für Brustkrebs validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim frühen Brustkrebs akzeptiert [4, 5, 22].

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, welches in den 1990er-Jahren zur Bewertung der anämieassoziierten Fatigue bei Krebspatient:innen entwickelt wurde [2]. Erfragt werden körperliche Aspekte von Fatigue und ihre Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten. Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wurde durch den G-BA zur Erhebung patientenberichteter Symptome in der Kategorie Morbidität bei chronischen sowie onkologischen Erkrankungen als patientenrelevant eingestuft.

Aufgrund des Placebo-kontrollierten Studiendesigns ist zu erwarten, dass es während der Behandlungsphase mit Olaparib zunächst zu mehr patientenberichteten Symptomen aufgrund von Nebenwirkungen kommt, welche aber zu Ende der 12 Behandlungsmonate abklingen. Aus diesem Grund wurden die Fragebögen zum EORTC QLQ-C30 und zum FACIT-Fatigue für das Dossier ein Jahr nach Behandlungsende (Monat 24) mittels MMRM-Analyse ausgewertet. Diese Analyse ermöglicht es, Veränderungen über den gesamten Beobachtungszeitraum zu betrachten und sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen abzubilden.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Operationalisierung und Validität

Die Skalen des EORTC QLQ-C30 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfassen die Skala Globaler Gesundheitsstatus sowie die Skalen Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion. Die Auswertung der genannten Skalen erfolgt analog zur Patientenberichteten Morbidität mittels MMRM-Analyse.

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patient:innen im Krankheitskontext und stellt insbesondere in der palliativen Situation eine wesentliche patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren wird die Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [13, 14]. Wie im vorhergehenden Abschnitt zur Morbidität erörtert, ist der EORTC QLQ-C30 ein validiertes und etabliertes krankheitsspezifisches Messinstrument zur

Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient:innen, welches für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln akzeptiert wurde.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung und Validität

- Unerwünschte Ereignisse
 - UE unabhängig vom Schweregrad (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) (Gesamtrate)
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - UESI unabhängig vom Schweregrad (präspezifizierte UESI⁵)
 - Nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) (präspezifizierte UESI⁵)
 - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) (präspezifizierte UESI⁵)
 - Schwerwiegende UESI (präspezifizierte UESI⁵)

Die Auswertung erfolgt mittels Ratenvergleich sowie Ereigniszeitanalyse.

Patientenrelevanz

Durch das Auftreten von unerwünschten Ereignissen kann es neben der Beeinträchtigung der Patient:innen durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen kommen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patient:innen und damit einhergehender reduzierter Therapieadhärenz führen kann. Nebenwirkungen, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient:innen und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Die Häufigkeit und die Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Bei der medikamentösen adjuvanten Therapie von Patient:innen mit frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko sind die unerwünschten Ereignisse der Vermeidung eines Rezidivs und damit der verbesserten Chance auf Heilung gegenüberzustellen. Zudem sollten die Behandelbarkeit und die Reversibilität der unerwünschten Ereignisse in die Bewertung mit einfließen. Im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden Unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant erachtet [13, 14].

⁵ Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Asthenie, MDS/AML, neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML), Pneumonitis

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf dem *Full Analysis Set* (FAS) gemäß *Intention To Treat* (ITT)-Prinzip ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patient:innen, unabhängig davon, welche Behandlung diese tatsächlich erhielten.

Für die patientenberichteten Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierte die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung auf allen Patient:innen aus dem FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine post-Baseline-Messung vorlag.

Die Analyse der UE basierte auf dem *Safety-Analysis-Set* (SAS). Das SAS umfasste alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Darstellung der Analysen

Für Ereigniszeitanalysen und dichotome Endpunkte wurden als Effektschätzer HR bzw. OR, Relatives Risiko (RR) und RD inklusive KI und p-Wert dargestellt. Darüber hinaus wurde für jeden Behandlungsarm die Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patient:innen mit einem Ereignis angegeben. Außerdem wurden für Ereigniszeitanalysen die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI sowie die grafische Darstellung anhand von Kaplan-Meier-Kurven berichtet. Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn mittels MMRM dargestellt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMD (Hedges' g).

Detailliertere Angaben zu den verwendeten statistischen Modellen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (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. Mit der Studie OlympiA liegt eine relevante direkt vergleichende Studie im Anwendungsgebiet vor. Daher wird auf eine Beschreibung der Methodik zu Meta-Analysen verzichtet.

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend hoher Patienten- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen in jeder der Subgruppen mindestens zehn Patient:innen vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen innerhalb eines Subgruppenmerkmals aufgetreten sein.

Bei Vorliegen eines Interaktionstests mit einem p-Wert $<0,05$ kann von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den einzelnen Subgruppen eines Subgruppenmerkmals ausgegangen werden. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Präspezifizierung, qualitative vs. quantitative Interaktion) diskutiert. Alle Subgruppenanalysen wurden als exploratorisch angesehen, d. h. 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. Diese Ergebnisse wurden nur im Anhang 4-G dargestellt. Im Falle von Effektmodifikationen werden die Einzelergebnisse separat für alle Subgruppen im Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert und deren Relevanz diskutiert.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte stets differenziert betrachtet werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das Methodenpapier 6.1 des IQWiG) [14]. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische und klinische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Für die Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale (Subgruppen in Klammern) für alle Endpunkte betrachtet:

- Art der vorherigen Chemotherapie (adjuvant vs. neoadjuvant)

- Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs (ja vs. nein)
- Hormonrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ vs. TNBC)
- Zentral erhobener *BRCA*-Mutationsstatus nach Myriad (*BRCA1* vs. *BRCA2*)
- Hormonrezeptorstatus nach Art der vorherigen Chemotherapie (ER- und/oder PgR-positiv mit neoadjuvanter Chemotherapie vs. ER- und/oder PgR-positiv mit adjuvanter Chemotherapie vs. ER- und/oder PgR-negativ mit neoadjuvanter Chemotherapie vs. ER- und/oder PgR-negativ mit adjuvanter Chemotherapie)
- *BRCA*-Mutationsstatus nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie bei Brustkrebs (*BRCA1* mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. *BRCA1* ohne vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. *BRCA2* mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. *BRCA2* ohne vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. *BRCA1/2* mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. *BRCA1/2* ohne vorheriger Platin-basierter Chemotherapie)
- Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie (Anthrazyklin vs. Taxan vs. Anthrazyklin+Taxan)
- Art der Brustoperation vor der Randomisierung (brusterhaltend vs. einseitige Mastektomie vs. beidseitige Mastektomie)
- Bilaterale Oophorektomie (ja vs. nein)
- Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (positiv vs. negativ; für TNBC nur post-adjuvante)
- Prognostische Einschätzung des 5-Jahres metastasenfrem Überlebens für Brustkrebspatient:innen nach neoadjuvanter Chemotherapie über das klinische Stadium vor der Behandlung und das pathologische Stadium nach der Behandlung, dem CPS&EG-Score zu Baseline (2, 3 oder 4 vs. 5 oder 6; für post-neoadjuvante)
- Alter bei Randomisierung (<50 Jahre vs. 50-64 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Ethnie (kaukasisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)
- Ethnische Abstammung (hispanisch vs. nicht hispanisch vs. unbekannt, nicht erfasst, verweigert)
- Aschkenasische jüdische Abstammung (ja vs. nein)
- Sponsor (AZ vs. NRG Oncology)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik und Südafrika)
- Menopausenstatus (prämenopausal vs. postmenopausal)

Der CPS&EG-Score ist ein validiertes Instrument zur prognostischen Einschätzung des 5-Jahres metastasenfrem Überlebens für Brustkrebspatient:innen nach neoadjuvanter Chemotherapie [16, 23, 24]. Der Score verbindet Parameter wie das klinische Stadium vor der Behandlung und das pathologische Stadium nach der Behandlung mit biologischen

Tumormarkern zur spezifischeren Einschätzung der Prognose. Für die Studie OlympiA sollte ein möglichst homogenes Risikokollektiv neoadjuvant vorbehandelter Patient:innen eingeschlossen werden. Um zu gewährleisten, dass HR-positive/HER2-negative Patient:innen, die neoadjuvant vorbehandelt wurden, ein vergleichbar hohes Rezidivrisiko haben wie TNBC-Patient:innen, mussten diese Patient:innen zusätzlich zur non-pCR einen CPS&EG-Score ≥ 3 haben.

Für die Subgruppenanalysen der Stratifizierungsfaktoren (Hormonrezeptorstatus, Art der vorherigen Chemotherapie und vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs) wurde die im SAP präspezifizierte Kategorisierung gemäß eCRF verwendet. Aufgrund der geringen Anzahl an männlichen Patienten (6 Patient:innen) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für das Subgruppenmerkmal *BRCA*-Mutationsstatus nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie ergaben sich nicht in jedem Level mehr als 10 Patient:innen, deshalb wurden keine Subgruppenanalysen berechnet. 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 des G-BA vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wird die Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Eine Darstellung von Subgruppen aufgrund des Schweregrads ist in der vorliegenden Indikation nicht möglich, da sich alle in die Studie eingeschlossenen Patient:innen im Frühstadium der Erkrankung befanden und nach kurativ intendierter Therapie als aktuell geheilt galten.

Für alle präspezifizierten Subgruppenanalysen wurde die im Studienbericht festgelegte Kategorisierung verwendet.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem *Likelihood-Ratio*-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppenmerkmal als Kovariablen; Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Bei der Betrachtung des RR im Rahmen der Morbidität basierte der p-Wert des Interaktionstests auf einem *Likelihood-Ratio*-Test aus einer Log-Binomial-Regression mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppenmerkmal als Kovariablen. Für die UE erfolgte die Berechnung der p-Werte des Interaktionstest auf Basis der Vierfeldertafel. Der Interaktionstest für die mittlere Veränderung der Fragebögen zu patientenberichteten Endpunkten (patientenberichtetes Ergebnis, *Patient Reported Outcome*, PRO) basierte auf einem MMRM mit Subgruppe, Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite und Interaktion aus Behandlung und Subgruppenmerkmal als erklärenden Variablen sowie dem Baseline-Wert und der Interaktion aus Baseline-Wert und Visite als Kovariablen. Um bei den MMRM-Analysen innerhalb eines Endpunktes ein konsistentes Vorgehen zu gewährleisten, wurde innerhalb eines Endpunktes auch für alle Subgruppenanalysen dieselbe Kovarianzstruktur (unstrukturiert) verwendet. Falls ein Modell mit unstrukturierter Kovarianzstruktur nicht konvergierte, wurden Modelle mit Kovarianzstrukturen in der folgenden Reihenfolge getestet: Kovarianzmatrix nach Toeplitz mit Heterogenität und autoregressive Kovarianzmatrix mit Heterogenität.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt. Mit der Studie OlympiA liegt eine relevante direkt vergleichende Studie im Anwendungsgebiet vor. Auf eine Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche wird daher verzichtet.

¹⁴ 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.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-3: 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 |
|---|----------------------------|-------------------|--|---|---------------------|
| OlympiA (D081CC00006 NSABP B-55 BIG 6-13) | ja | ja | laufend | ca. 15 Jahre 1. Datenschnitt (Interimanalyse) 27.03.2020 2. Datenschnitt (finale iDFS Analyse) 12.07.2021* | Olaparib Placebo |
| *Weitere geplante Datenschnitte: 3. Datenschnitt nach ca. 10 Jahren (DDFS und interim OS Analyse), 4. Datenschnitt nach ca. 15 Jahren (finale OS Analyse). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

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 in Tabelle 4-3 angegebenen Informationen bilden den Stand zum 01.06.2022 ab.

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 |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend | |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

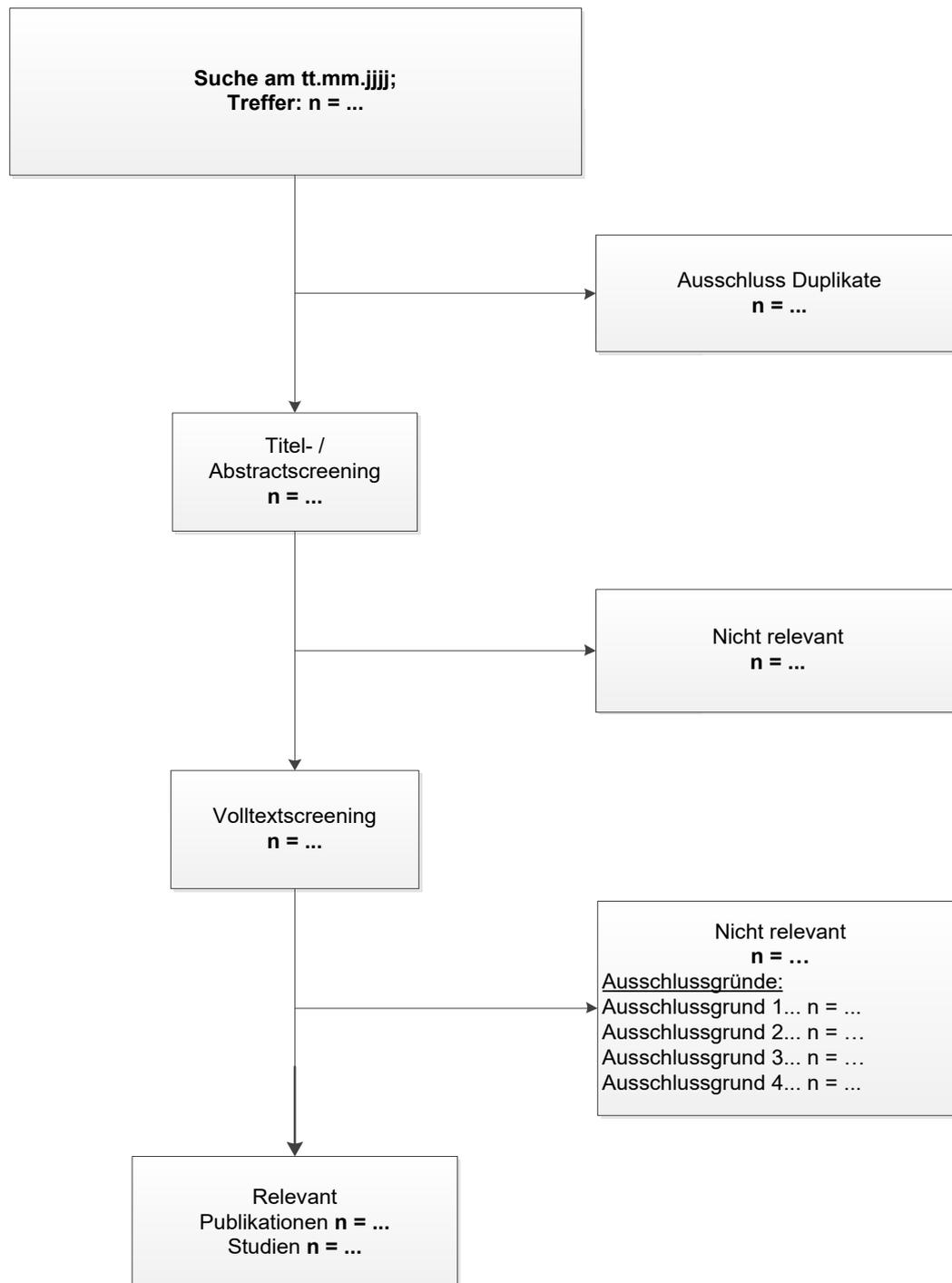


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 01.06.2022 nach randomisierten kontrollierten Studien zu Olaparib ergab insgesamt 623 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=115) wurden die verbleibenden 508 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 507 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen (Abbildung 2). Eine verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet. Dies führte zum Einschluss der Publikation (Abbildung 2).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche eine relevante Publikation zu einer randomisierten kontrollierten Studie (OlympiA) [25]. Für das Dossier werden die Daten des vorliegenden Studienberichtes zum 2. Datenschnitt (finale iDFS Analyse vom 12.07.2021) und die darauf beruhenden Zusatzanalysen verwendet [3, 26].

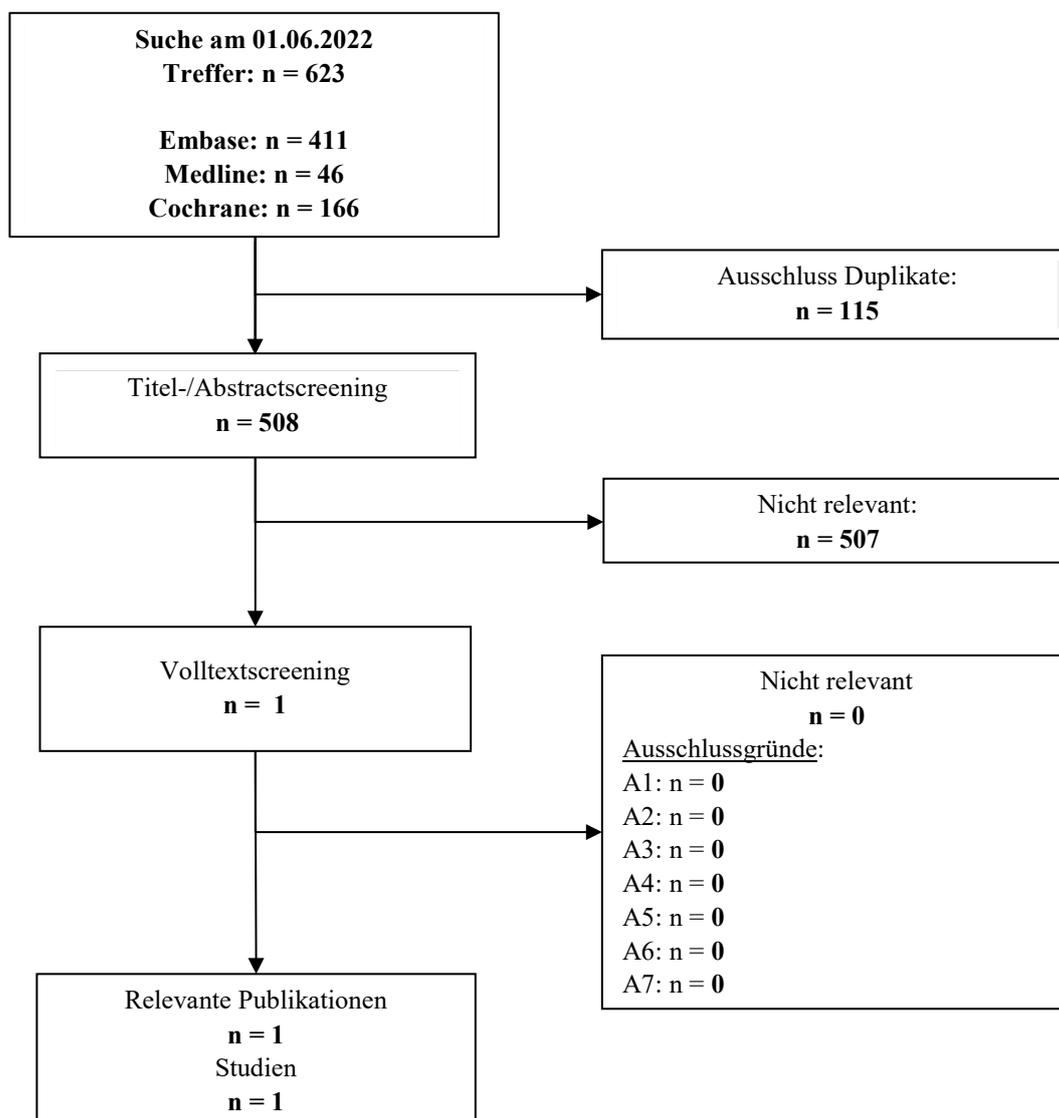


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|--|---|---|--|
| OlympiA (D081CC00006, NSABP B-55, BIG 6-13) | ClinicalTrials.gov (NCT02032823) [27] [27][27] EU-CTR (2013-003839-30) [28] WHO-ICTRP DRKS00006235 [29] EUCTR2013-003839-30-GB [30] JPRN-JapicCTI-142604 [31] NCT02032823 [32] | ja | ja | laufend |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

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.

Stand der Information in Tabelle 4-5 ist der 02.06.2022.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| Nicht zutreffend | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in Tabelle 4-6 ist der 03.06.2022

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|--|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponsernte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| OlympiA (D081CC00006, NSABP B-55, BIG 6-13) | ja | ja | nein | ja [12, 26] | ja [27-32] | ja [25] |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> | | | | | | |

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: 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 |
|---------|--|--|---|--|--|---|
| OlympiA | Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Olaparib:Placebo) | Erwachsene Patient:innen mit <i>gBRCA</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, welche zuvor mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden. | <u>Olaparib:</u> 921 Patient:innen <u>Placebo:</u> 915 Patient:innen | Randomisierung idealerweise 8 Wochen und höchstens 12 Wochen nach der letzten Behandlung (Operation, Chemotherapie oder Radiotherapie) Nach Randomisierung zuerst zweiwöchentliche Visite (Tag 15 und 29), danach alle 4 Wochen (±1 Woche) während der ersten 3 Monate danach alle 14 Wochen (±2 Wochen) bis zu 12 Monaten. Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo bis zu 12 Monaten. Nach der einjährigen Behandlungsphase erfolgten die Visiten | <u>Ort:</u> 546 Zentren in 23 Ländern (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, UK und Nordirland, Ungarn, Island, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Portugal, Korea, Spanien, Schweden, Schweiz, Taiwan, USA) <u>Zeitraum:</u> Erste Patient:in eingeschlossen: 22.04.2014; laufende Studie | <u>Primärer Endpunkt:</u> iDFS <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> OS; DDFS; patientenberichtete Endpunkte (FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30) und UE |

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

zuerst alle 3 Monate
(± 1 Monat) bis zu
Monat 24, danach
alle 6 Monate
(± 2 Monat) bis zu
Monat 66, danach
alle 12 Monate
(± 3 Monat) bis zu
Monat 114. Nach
10 Jahren wurde
jährlich der
Überlebensstatus
erhoben.

1. Datenschnitt:

27.03.2020
(Interimanalyse
iDFS-Analyse)

2. Datenschnitt:

12.07.2021 (finale
Analyse iDFS)

Weitere geplante
Datenschnitte:

3. Datenschnitt:

2024 (Interimanalyse
OS-Analyse)

4. Datenschnitt:

2029 (finale
OS-Analyse)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

| Studie | Olaparib (N=921) | Placebo (N=915) | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---|---|---|---|
| OlympiA | 600 mg Olaparib (zweimal 150 mg Filmtabletten zweimal täglich) zur oralen Einnahme für einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten* | Die Dosierungsanweisung für Placebo war identisch mit der für Olaparib* | Vorbehandlung mit anthrazyklin- und/oder taxanhaltiger Chemotherapie oder platinhaltiger Chemotherapie |
| *Bei HR-positiven/HER2-negativen Patient:innen sollte die adjuvante endokrine Begleittherapie im Einklang mit lokalen Richtlinien und internationalen Leitlinien erfolgen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA | Olaparib (N=921) | Placebo (N=915) |
|---|-----------------------------|----------------------------|
| Angaben zur Demografie | | |
| Sponsor: n (%) | | |
| AstraZeneca | 810 (87,9) | 806 (88,1) |
| NRG | 111 (12,1) | 109 (11,9) |
| Alter^a (in Jahren): | | |
| MW (STD) | 43,0 (9,82) | 43,6 (10,12) |
| Median | 42,0 | 43,0 |
| Altersgruppen: n (%) | | |
| <30 Jahre | 51 (5,5) | 59 (6,4) |
| 30-39 Jahre | 333 (36,2) | 306 (33,4) |
| 40-49 Jahre | 315 (34,2) | 308 (33,7) |
| 50-59 Jahre | 166 (18,0) | 172 (18,8) |
| 60-69 Jahre | 48 (5,2) | 66 (7,2) |
| ≥70 Jahre | 8 (0,9) | 4 (0,4) |
| Altersgruppen (alternative Kategorisierung): n (%) | | |
| <65 Jahre | 892 (96,9) | 883 (96,5) |
| 65-84 Jahre | 29 (3,1) | 32 (3,5) |
| ≥85 Jahre | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

| OlympiA | Olaparib (N=921) | Placebo (N=915) |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| Geschlecht: n (%) | | |
| Männlich | 2 (0,2) | 4 (0,4) |
| Weiblich | 919 (99,8) | 911 (99,6) |
| Region: n (%) | | |
| Nordamerika | 122 (13,2) | 132 (14,4) |
| Südamerika | 16 (1,7) | 12 (1,3) |
| Europa | 481 (52,2) | 452 (49,4) |
| Asien-Pazifik und Südafrika | 302 (32,8) | 319 (34,9) |
| Fehlend | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Ethnie: n (%) | | |
| Kaukasisch | 626 (68,0) | 599 (65,5) |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 19 (2,1) | 29 (3,2) |
| Asiatisch | 259 (28,1) | 272 (29,7) |
| Indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas | 3 (0,3) | 1 (0,1) |
| Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Andere | 3 (0,3) | 6 (0,7) |
| Unbekannt ^b | 10 (1,1) | 8 (0,9) |
| Ethnische Abstammung: n (%) | | |
| Hispanisch | 34 (3,7) | 24 (2,6) |
| Nicht hispanisch | 805 (87,4) | 812 (88,7) |
| Unbekannt, nicht erfasst, verweigert | 82 (8,9) | 79 (8,6) |
| Patientencharakteristika | | |
| Größe (in cm): | | |
| MW (STD) | 162,9 (6,75) | 163,1 (6,92) |
| Median | 162,2 | 163,0 |
| Fehlend n (%) | 3 (0,3) | 4 (0,4) |
| Gewicht (in kg): | | |
| MW (STD) | 68,1 (16,56) | 69,2 (16,38) |
| Median | 65,0 | 65,4 |
| Fehlend n (%) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Gewichtsguppe: n (%) | | |
| <55 kg | 179 (19,4) | 149 (16,3) |
| ≥55-<75 kg | 488 (53,0) | 489 (53,4) |
| ≥75 kg | 253 (27,5) | 277 (30,3) |
| Fehlend | 1 (0,1) | 0 (0,0) |

| OlympiA | Olaparib (N=921) | Placebo (N=915) |
|---|-----------------------------|----------------------------|
| BMI^c (in kg/m²): | | |
| MW (STD) | 25,6 (5,71) | 25,9 (5,57) |
| Median | 24,2 | 24,7 |
| Fehlend n (%) | 3 (0,3) | 4 (0,4) |
| BMI-Gruppe: n (%) | | |
| <18,5 kg/m ² | 34 (3,7) | 25 (2,7) |
| ≥18,5 kg/m ² -<25 kg/m ² | 469 (50,9) | 451 (49,3) |
| ≥25 kg/m ² -<30 kg/m ² | 251 (27,3) | 248 (27,1) |
| ≥30 kg/m ² | 164 (17,8) | 187 (20,4) |
| Fehlend | 3 (0,3) | 4 (0,4) |
| Menopausenstatus^d: n (%) | | |
| Prämenopausal | 572 (62,1) | 553 (60,4) |
| Postmenopausal | 347 (37,7) | 358 (39,1) |
| Männlich | 2 (0,2) | 4 (0,4) |
| ECOG-PS: n (%) | | |
| 0: Vollständig aktiv | 824 (89,5) | 804 (87,9) |
| 1: Eingeschränkte Aktivität | 97 (10,5) | 111 (12,1) |
| Krankheitscharakteristika | | |
| Hormonrezeptorstatus^{e, f}: n (%) | | |
| TNBC | 753 (81,8) | 758 (82,8) |
| ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ | 168 (18,2) | 157 (17,2) |
| Zentral erhobener <i>BRCA</i>-Mutationsstatus nach Myriad: n (%) | | |
| <i>BRCA1</i> | 579 (62,9) | 588 (64,3) |
| <i>BRCA2</i> | 235 (25,5) | 216 (23,6) |
| <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> | 2 (0,2) | 3 (0,3) |
| Vorbehandlung | | |
| Platin Vorbehandlung^e: n (%) | | |
| Nein | 674 (73,2) | 677 (74,0) |
| Ja | 247 (26,8) | 238 (26,0) |
| Vorherige Chemotherapie^e: n (%) | | |
| Adjuvant | 461 (50,1) | 455 (49,7) |
| Neoadjuvant | 460 (49,9) | 460 (50,3) |

| OlympiA | Olaparib (N=921) | Placebo (N=915) |
|---|-----------------------------|----------------------------|
| Vorherige Chemotherapie nach Hormonrezeptorstatus: n (%) | | |
| Adjuvant TNBC | 397 (43,1) | 390 (42,6) |
| Adjuvant ER- und/oder PgR-positiv, HER2- negativ | 64 (6,9) | 65 (7,1) |
| Neoadjuvant TNBC [§] | 356 (38,7) | 368 (40,2) |
| Neoadjuvant ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ | 104 (11,3) | 92 (10,1) |
| Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie des Brustkrebses: n (%) | | |
| Anthrazyklin- und Taxan-Regime | 871 (94,6) | 849 (92,8) |
| Anthrazyklin-Regime (ohne Taxan) | 7 (0,8) | 13 (1,4) |
| Taxan-Regime (ohne Anthrazyklin) | 43 (4,7) | 52 (5,7) |
| Fehlend | 0 (0) | 1 (0,1) |

| OlympiA | Olaparib (N=921) | Placebo (N=915) |
|--|---------------------|--------------------|
| Brustoperation vor der Randomisierung: n (%) | | |
| Brusterhaltend ^h | 223 (24,2) | 240 (26,2) |
| Einseitige Mastektomie ^{i,j} | 366 (39,7) | 356 (38,9) |
| Beidseitige Mastektomie ^k | 332 (36,0) | 317 (34,6) |
| Fehlend | 0 (0) | 2 (0,2) |
| Bilaterale Oophorektomie (oder Salpingo-Oophorektomie) | 184 (20,0) | 164 (17,9) |
| <p>Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS und Safety-Analysis-Set a: Das Alter wird berechnet als Alter der Patient:in bei Randomisierung b: Beinhaltet „nicht berichtet“, „nicht erfasst“ und „unbekannt“ c: BMI = Gewicht (kg) / Größe (m²) d: Der Menopausenstatus wurde beim Screening erhoben. Post-menopausal wurde definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥60 Jahre • Alter <60 Jahre und Amenorrhoe seit einem Jahr oder länger ohne Chemotherapie und/oder hormoneller Behandlung. • Follikelstimulierendes Hormon und Östradiol-Plasmaspiegel im postmenopausalen Bereich bei Frauen unter 60 Jahren. • Strahleninduzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation vor mehr als einem Jahr. • Beidseitige Oophorektomie <p>e: Gemäß Angabe im eCRF f: Lokales Testergebnis des Hormonrezeptorstatus g: Nach der Randomisierung wurde bei 2 Patient:innen mit TNBC festgestellt, dass der negative HER2-Status nicht bestätigt werden konnte. Diese Patient:innen wurden als wichtige Protokollabweichungen in der Kategorie „Kein histologisch bestätigtes nicht-metastasierendes primäres invasives Adenokarzinom der Brust“ erfasst. h: Brusterhaltend, definiert als partielle Mastektomie/Brustquadrantektomie/Brustsegmentektomie/Brustlumppektomie und Nachexzision der OP-Ränder. i: Einseitige Mastektomie, definiert als modifizierte radikale Mastektomie, radikale Mastektomie (nach Halsted) oder einfache Mastektomie. j: Patient:in (Placebo) berichtete über 3 Mastektomien und wurde als unilateral eingestuft. k: Patient:innen mit 2 Mastektomien wurden als bilateral kategorisiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

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

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

Studiendesign

Die Studie OlympiA ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer adjuvanten Behandlung mit Olaparib in Patient:innen mit primärem, invasivem, HER2-negativem Brustkrebs mit erhöhtem Rezidivrisiko und einer nachgewiesenen *BRCA1/2* Mutation in der Keimbahn nach abgeschlossener lokaler Behandlung und neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie untersucht wird. Die Zielpopulation der HER2-negativen Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko wurde wie folgt definiert:

1. Patient:innen mit initialer neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von Operation:
 - a. TNBC-Patient:innen müssen eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den resezierten Lymphknoten aufweisen (keine pathologische Komplettremission, non-pCR)
 - b. HR-positive/HER2-negative Patient:innen müssen eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den resezierten Lymphknoten aufweisen (non-pCR) UND einen CPS&EG-Score ≥ 3 aufweisen. Beim CPS&EG-Score handelt es sich um ein Instrument zur Evaluation der Prognose nach neoadjuvanter Therapie [23, 24].
2. Patient:innen mit initialer Operation gefolgt von adjuvanter Chemotherapie:
 - a. TNBC-Patient:innen müssen entweder positive axilläre Lymphknoten ($\geq pN1$, jegliche Tumorgöße) oder negative axilläre Lymphknoten mit einem invasiven Primärtumor > 2 cm ($\geq pT2$) aufweisen;
 - b. HR-positive/HER2-negative Patient:innen müssen ≥ 4 pathologisch gesicherte positive Lymphknoten aufweisen;

Patient:innen mussten sowohl eine adäquate Brustoperation als auch eine adäquate Axilla-Operation abgeschlossen haben. Die Vorbehandlung mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie bestand aus mindestens sechs abgeschlossenen Zyklen mit Anthrazyklinen, Taxanen oder einer Kombination aus beidem. Eine vorherige Platinbehandlung als potenziell kurative Behandlung einer früheren Krebserkrankung (z. B. Eierstockkrebs) oder als adjuvante oder neoadjuvante Behandlung von Brustkrebs war zulässig (bei neoadjuvant behandelten Patient:innen sollte die gesamte Chemotherapie vor der Operation durchgeführt werden, nach der Operation waren keine weiteren Chemotherapiezyklen erlaubt).

Insgesamt wurden 1.836 Patient:innen in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu Olaparib oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv sowie HER2-negativ vs. TNBC), nach vorheriger neoadjuvanter vs. adjuvanter Chemotherapie, und nach vorherigem Einsatz von Platinsalzen bei Brustkrebs (ja vs. nein). Die Randomisierung erfolgte idealerweise innerhalb von acht Wochen, aber nicht später als zwölf Wochen nach Beendigung der letzten Behandlungsmodalität (Chemotherapie und definitive lokale oder lokoregionale Behandlung).

An jedem Behandlungstag nahmen die Patient:innen oral zweimal täglich (morgens und abends) jeweils zwei Olaparib-Filmtabletten (2x150 mg, Tagesgesamtdosis 600 mg) oder zwei Placebo-Filmtabletten für maximal zwölf Monate ein. Patient:innen und Prüffärzt:innen waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Verblindung der Therapie war durch das einheitliche Einnahmeschema in beiden Therapiearmen und durch eine identische Verpackung sowie identisches Aussehen der Olaparib- und Placebo-Filmtabletten gewährleistet.

Alle Patient:innen wurden während des ersten Monats alle zwei Wochen, in den folgenden fünf Monaten (bis Woche 24) alle vier Wochen und während der verbleibenden sechs Monate der Studienbehandlung sowie 30 Tage nach deren Abbruch alle drei Monate auf ihre Sicherheit hin untersucht. Die Wirksamkeitsbeurteilungen wurden in den ersten zwei Jahren nach Ende der Studienbehandlung alle drei Monate durchgeführt, in den Jahren 3, 4 und 5 alle sechs Monate und danach jährlich.

Wenn eine bzw. ein Patient:in die Studientherapie vorzeitig abbrach, erfolgte zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienbehandlung und 30 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung eine Visite. Im Falle eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs wurden danach nur die Studienvisiten zur Wirksamkeitsbeurteilung durchgeführt.

Die Studie wurde weltweit in 23 Ländern und 546 Studienzentren durchgeführt. Die bzw. der erste Patient:in wurde am 22.04.2014 in die Studie eingeschlossen. Es handelt sich um eine noch laufende Studie.

Alle Wirksamkeitsendpunkte einschließlich Gesamtüberleben wurden zum Zeitpunkt der finalen Analyse des primären Endpunktes iDFS, d. h. zum Datenschnitt vom 12.07.2021 durchgeführt und werden im vorliegenden Dossier präsentiert.

Studienpopulation

Insgesamt 1.836 Patient:innen wurden in einem Verhältnis von 1:1 dem Olaparib-Arm (921 Patient:innen) und Placebo-Arm (915 Patient:innen) zugeteilt.

Elf Patient:innen im Placebo-Arm (UE: 1; Andere: 1; Patient:innen Entscheidung nur den Überlebensstatus anzugeben: 1; Patient:innen Entscheidung die Studie abubrechen: 4; schwere Protokollverletzung: 3) und zehn Patient:innen im Olaparib-Arm (Andere: 1; Patient:innen Entscheidung die Studie abubrechen: 7; Wiederauftreten der Erkrankung: 1; schwere Protokollverletzung: 2) erhielten keine Studientherapie.

Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter, Geschlecht, ethnische Abstammung, Ethnie, Größe, Gewicht und BMI waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Die Patient:innen im Olaparib-Arm waren im Mittel 43,0 Jahre alt und damit etwa gleichaltrig mit den Patient:innen der Kontrolle (43,6 Jahre). Die meisten Patient:innen waren aus Europa, Asien-Pazifik und Südafrika und Nordamerika (Europa: Olaparib: 52,2%; Placebo: 49,4%; Asien-Pazifik und Südafrika: Olaparib: 32,8%; Placebo: 34,9%; Nordamerika: Olaparib: 13,2%; Placebo: 14,4%). Im Olaparib-Arm hatten 62,1% den Menopausenstatus prämenopausal, 37,7% postmenopausal und zwei Patient:innen waren männlich. Im Placebo-Arm hatten 60,4%

den Menopausenstatus prämenopausal, 39,1% postmenopausal und vier Patient:innen waren männlich. Die Patient:innen wiesen überwiegend einen ECOG-PS von 0 auf (Olaparib: 89,5%; Placebo: 87,9%). Alle weiteren Patient:innen wiesen einen ECOG-PS von 1 auf.

In beiden Behandlungsarmen hatten ca. 82% der Patient:innen den Hormonrezeptorstatus TNBC und ca. 18% der Patient:innen ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ. Im Olaparib-Arm hatten 62,9% den *BRCA*-Mutationsstatus *BRCA1*, 25,5% *BRCA2* und zwei Patient:innen beide. Im Placebo-Arm hatten 64,3% den *BRCA*-Mutationsstatus *BRCA1*, 23,6% *BRCA2* und drei Patient:innen beide.

Der Anteil an adjuvanter (Olaparib: 50,1%; Placebo: 49,7%) bzw. neoadjuvanter Chemotherapie (Olaparib: 49,9%; Placebo: 50,3%) war in beiden Armen ausgeglichen. Eine Platin-haltige Chemotherapie erhielten 26,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm und 26,0% im Placebo-Arm.

Bei nahezu allen Patient:innen wurde vor Randomisierung eine Brustoperation durchgeführt. Die Mehrheit der Patient:innen wurde nicht brusterhaltend operiert (Olaparib: 75,8%; Placebo: 73,8%). Die Verteilung der nicht brusterhaltenden Operationen war im Olaparib-Arm bei 39,7% Einseitige Mastektomie und 36,0% Beidseitige Mastektomie und im Placebo-Arm bei 38,9% Einseitige Mastektomie und 34,6% bilaterale Mastektomie. Bei ca. 20% der Patient:innen wurde prophylaktische Oophorektomie durchgeführt (Olaparib: 20,0% und Placebo: 17,9%).

Die häufigsten Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts waren UE (Olaparib: 10,6%; Placebo: 4,7%), Wiederauftreten der Erkrankung (Olaparib: 4,3%; Placebo: 8,7%), die Entscheidung der Patient:innen (Olaparib: 6,4%; Placebo: 3,3%) und andere Gründe (Olaparib: 1,4%; Placebo: 2,2%).

Zum Stand des Datenschnitts vom 12.07.2021 erhielt in beiden Armen keine Patient:in mehr die Studienmedikation.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 4-11: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie OlympiA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA | Olaparib (N=921) | Placebo (N=915) |
|---|---------------------|--------------------|
| Behandlungsdauer (Tage)^a | | |
| Behandelte Patient:innen | 911 | 904 |
| Median | 364,0 | 365,0 |
| Min; Max | 1; 492 | 2; 414 |
| Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben (Monate) | | |
| Randomisierte Patient:innen | 921 | 915 |
| Median | 41,36 | 40,25 |

| OlympiA | Olaparib (N=921) | Placebo (N=915) |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| Min; Max | 0,1; 81,4 | 0,0; 80,1 |
| Beobachtungsdauer für DFS, iDFS und DDFS (Monate) | | |
| Randomisierte Patient:innen | 921 | 915 |
| Median | 39,23 | 37,49 |
| Min; Max | 0,1; 80,4 | 0,0; 79,4 |
| Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue (Monate) | | |
| Patient:innen mit mindestens einer Erhebung | 921 | 915 |
| Median | 23,69 | 23,46 |
| Min; Max | 0,0; 25,3 | 0,0; 25,3 |
| Beobachtungsdauer für Unerwünschte Ereignisse (Monate) | | |
| Behandelte Patient:innen | 911 | 904 |
| Median | 12,94 | 12,98 |
| Min; Max | 1,0; 17,1 | 1,1; 14,6 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS und Safety-Analysis-Set a: Alle Angaben beziehen sich auf die gesamte Behandlungsdauer: Monate = (Tag letzte Dosis - Tag erste Dosis +1). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext

Die deutschen und europäischen Leitlinien und Empfehlungen für die Therapie der Patient:innen mit einem Brustkrebs sind weitestgehend konform, sodass innerhalb der europäischen Zentren eine äquivalente Versorgung der Patient:innen angenommen werden kann [16-18, 33]. Auch in den meisten außereuropäischen Studienzentren ist davon auszugehen, dass der Behandlungsstandard der medizinischen Versorgung in Europa entspricht.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird im Folgenden anhand allgemeiner Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit sowie krankheitsspezifischer Kriterien sowie behandlungsbezogener Aspekte bewertet.

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die hauptsächlich Frauen betrifft. Das Mammakarzinom des Mannes hat eine Inzidenz von ca. 0,5-1% aller diagnostizierten Brustkrebsfälle in Deutschland [18]. In der Studie OlympiA waren mehr als 99% der eingeschlossenen Patient:innen weiblich. Die Verteilung zwischen Männern und Frauen in der Studie OlympiA entspricht damit der Versorgungsrealität in Deutschland.

Mit einem durchschnittlichen Alter von 43 Jahren sind die Patient:innen der Studie OlympiA unter dem mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren [34]. In die Studie wurden jedoch ausschließlich Patient:innen mit *gBRCA*-Mutationen eingeschlossen. Frauen mit diesen Mutationen erkranken rund 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko [35]. Unter diesen Gesichtspunkten entspricht das mittlere Erkrankungsalter in der Studie OlympiA dem der relevanten Patientenpopulation mit einer familiären Krebsbelastung bzw. einer nachgewiesenen *BRCA*-Keimbahnmutation und ist damit übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Studie OlympiA kam der überwiegende Anteil an Patient:innen aus Studienzentren in Europa und Nordamerika. Es wurden größtenteils (ca. 67%) Patient:innen kaukasischer Abstammung eingeschlossen. Damit lassen sich die Studienergebnisse in Bezug auf ethnische Zugehörigkeit und geografische Region ebenfalls sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Der Allgemeinzustand der Studienteilnehmer:innen wurde anhand des ECOG-PS erfasst. Alle der eingeschlossenen Patient:innen wiesen zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 (89%) oder 1 (11%) auf. Grad 0 entspricht einer normalen, uneingeschränkten körperlichen Aktivität, Grad 1 einer eingeschränkten körperlichen Aktivität und Arbeitsfähigkeit, ohne Bettlägerigkeit. Für Patient:innen mit frühem Brustkrebs, die sich nach erfolgter kurativer Primärbehandlung ihres Tumors in die adjuvante Therapie begeben, ist zu erwarten, dass sie zu diesem Zeitpunkt nicht oder nur in geringem Maße in ihrer körperlichen Aktivität und Leistungsfähigkeit durch ihre Krebserkrankung eingeschränkt sind, da die operative Therapie mit Entfernung des Tumors bereits erfolgt ist und keine Fernmetastasen zu dem Zeitpunkt vorgelegen haben. Zudem wurden in die Studie OlympiA Patient:innen mit einem für Brustkrebs jungen Durchschnittsalter eingeschlossen, bei dem ein vergleichsweise guter Allgemeinzustand angenommen werden kann. Eine im Rahmen der Qualitätssicherungsinitiative der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO e.V.) erhobene Analyse zur Versorgungslage des frühen Mammakarzinoms in Deutschland hat den Allgemeinzustand der eingeschlossenen Patient:innen anhand des Karnofsky-Index erhoben. Der Mittelwert des Karnofsky-Index lag in dieser Analyse bei 94, was einem ECOG-Index von 0 entspricht [36]. Somit ist die Studienpopulation auf die Versorgungsrealität in Deutschland übertragbar.

Die Tumorstadien I-III gemäß der Einteilung der *Union for International Cancer Control* (UICC) werden im klinischen Behandlungsalltag kurativ behandelt, wenn der Tumor operabel und eine R0-Resektion möglich ist. In die OlympiA-Studie konnten keine Patient:innen im metastasierten Stadium IV eingeschlossen werden, bei welchen eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist. Gemäß der Pathologischen-Tumor-Lymphknoten-Metastasen (*Tumour-Node-Metastasis*, TNM)-Klassifikation hatte der überwiegende Anteil (ca. 87%) der Patient:innen in der Studie OlympiA einen Tumor im Stadium pT1 oder pT2. Zudem konnten ca. 94% anhand der Anzahl der betroffenen Lymphknoten dem Stadium pN0 bis pN2 zugeordnet werden. Alle eingeschlossenen Patient:innen in der Studie OlympiA waren in den kurativ behandelbaren Stadien I-III. Somit entspricht die Zusammensetzung der

Studienpopulation gemäß der klinisch-pathologischen Stadieneinteilung der Versorgungsrealität in Deutschland [37].

Die Zielpopulation des Anwendungsgebietes umfasst Patient:innen mit einem frühen Mammakarzinom, für die ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht. Zu einer individuellen Risikoeinschätzung werden in der klinischen Praxis Tumorgröße und der Lymphknotenstatus, sowie auch das Alter, Komorbiditäten, der Menopausenstatus, der ggf. histologisch nachgewiesene Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße (L1, V1) sowie der Resektionsstatus (R0/R1) und das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie herangezogen [18]. Daneben können bei Patient:innen mit *BRC*A-Mutationen der prognostisch ungünstige TNBC und weitere Marker für ein aggressiveres Wachstum (wie höheres Grading und höhere Ki67-Werte) gehäuft auftreten [18]. Im adjuvanten Therapieansatz haben Patient:innen mit einem TNBC in der Subtyp-spezifischen Risikoeinschätzung bei großem Primärtumor und/oder Lymphknotenbefall ein höheres Rezidiv- und Sterberisiko als ein vergleichbares Kollektiv mit kleineren Tumoren und/oder Nodal-negativer Erkrankung [38-40]. Des Weiteren haben Patient:innen mit HR-positiven/HER2-negativen Tumoren und multiplen positiven Lymphknoten, trotz zusätzlicher adjuvanter endokriner Therapie ein vergleichbar hohes Rezidivrisiko wie Patient:innen mit einem prognostisch ungünstigen TNBC [41]. Zu beachten gilt, dass nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eine erneute Risikoeinschätzung anhand des Vorliegens einer vollständigen oder nicht-vollständigen pathologischen Komplettremission (non-pCR) vorgenommen wird. Bei einer pCR sind keine Tumorzellen im Brustgewebe und/oder in den Lymphknoten des postoperativen Resektates mehr nachweisbar [42]. Dabei ist bei post-neoadjuvanten TNBC-Patient:innen die Feststellung einer non-pCR ein ausreichender Marker für ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko [43, 44]. Für postneoadjuvante Patient:innen mit HR-positivem Subtyp werden jedoch neben der non-pCR weitere Parameter und Tests zur Risikobeurteilung herangezogen. Das mittels interner und externer Patienten-Kohorten validierte CPS&EG-Staging-System [23, 24, 45], wie es in der Studie OlympiA eingesetzt wurde, findet hierbei nach neoadjuvanter Therapie zunehmend in nationalen und internationalen Leitlinien und klinischen Studien Eingang und Anwendung [19, 25].

Im Einklang mit der vorliegenden Evidenz und der klinischen Praxis wurde ein hohes Rezidivrisiko in der pivotalen Zulassungsstudie OlympiA anhand von Tumorgröße, Nodalstatus, molekularer Marker, pCR-Status und der Kombination mehrerer Parameter (in der Studie umgesetzt durch das validierte CPS&EG-Staging-System) abgebildet und im Detail wie folgt definiert [45]:

1. Patient:innen mit initialer neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von Operation:
 - a. TNBC-Patient:innen müssen eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den resezierten Lymphknoten aufweisen (non-pCR);
 - b. HR-positiv/HER2-negativ Patient:innen müssen eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den resezierten Lymphknoten aufweisen (non-pCR) UND einen CPS&EG-Score ≥ 3 aufweisen.

2. Patient:innen mit initialer Operation gefolgt von adjuvanter Chemotherapie:
 - a. TNBC-Patient:innen müssen entweder positive axilläre Lymphknoten ($\geq pN1$, jegliche TumorgroÙe) oder negative axilläre Lymphknoten mit einem invasiven Primärtumor >2 cm ($\geq pT2$) aufweisen;
 - b. HR-positive/HER2-negative Patient:innen müssen ≥ 4 pathologisch gesicherte positive Lymphknoten aufweisen;

Vor dem Hintergrund, dass es im klinischen Alltag derzeit keine einheitlichen, auf alle Patient:innen anwendbaren, Algorithmen zur Berechnung des individuellen Risikos existieren, bilden die in die Studie OlympiA eingeschlossenen Patient:innen ein Hochrisikokollektiv, das den Versorgungsalltag in Deutschland bestmöglich abbildet.

Laut der Einschlusskriterien der Studie OlympiA mussten die Patient:innen eine mindestens sechs Behandlungszyklen andauernde, adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie, die Anthrazykline und/oder Taxane enthielt, abgeschlossen haben. Eine vorherige Platinbehandlung als potenziell kurative Behandlung einer früheren Krebserkrankung (z. B. Eierstockkrebs) oder als adjuvante oder neoadjuvante Behandlung von Brustkrebs war zulässig. Die deutschen Leitlinien empfehlen zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie ein taxan- und anthrazyklinhaltiges Regime [18]. Die Therapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan gilt als Standard für alle Patient:innen mit einer (neo-)adjuvanten Therapie. In den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V. heißt es, dass diese Therapie für Patient:innen von großem Nutzen ist, uneingeschränkt empfohlen wird und durchgeführt werden sollte [17]. Von den Patient:innen, die in die Studie OlympiA eingeschlossen wurden, erhielten nahezu alle Patient:innen (ca. 94%) eine Vorbehandlung mit sowohl Anthrazyklinen als auch Taxan und wurden dementsprechend mit den nationalen als auch internationalen Therapiestandards vorbehandelt [17]. Aufgrund höherer Remissionsraten wird in den deutschen Leitlinien und Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V. im neoadjuvanten Setting beim TNBC zudem die Hinzunahme einer Platin-haltigen Chemotherapie empfohlen [17, 18]. Die Platin-haltige Chemotherapie gilt in diesem Therapiesetting als Standard. Von der gesamten Population der Studie OlympiA wurden ca. 26% mit einer Platin-basierten Chemotherapie vorbehandelt. Wie in Tabelle 4-12 ersichtlich war der größte Anteil davon TNBC-Patient:innen (ca. 16%), die ein neoadjuvantes Platin-haltiges Chemotherapie-Regime erhielten.

Tabelle 4-12: Chemotherapievorbehandlung mit Platin in der Studie OlympiA

| Chemotherapievorbehandlung mit Platin | OlympiA Studienpopulation (gesamt N=1.836) | |
|---|--|-------------|
| Neoadjuvant | TNBC | 298 (16,2%) |
| | HR positiv | 40 (2,2%) |
| Adjuvant | TNBC | 137 (7,5%) |
| | HR positiv | 11 (0,6%) |
| Quelle: [12] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Somit wurde nur ein geringer Anteil der Patient:innen in der Studienpopulation (ca. 10%) nicht gemäß den Empfehlungen deutscher Leitlinien behandelt. Allerdings haben RCT mit Platin-basierten Chemotherapien beim frühen TNBC sowohl im neoadjuvanten als auch im adjuvanten Setting Vorteile für das Gesamtüberleben und DFS gezeigt [46]. Auch im klinischen Alltag wird eine Platin-haltige Chemotherapie auch hin und wieder für andere Patientengruppen als in den Leitlinien empfohlen eingesetzt. So zeigte eine Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland der Kommission Mamma der AGO e.V., dass bei neoadjuvant vorbehandelten Patient:innen der Anteil an Platin-haltigen Therapien beim TNBC ca. 80% und bei HR-positiven Patient:innen ca. 8% beträgt. Bei adjuvant vorbehandelten Patient:innen erhielten ca. 65% Platin [37]. Während früher die Hinzunahme einer Platin-haltigen Therapie nur bei Patient:innen mit einem TNBC und einer *BRCA*-Mutation empfohlen wurde, gilt diese Empfehlung aktuell bei TNBC unabhängig von einer *BRCA*-Mutation. Dennoch verweisen die Leitlinien auch darauf, dass *BRCA*-inkompetente Zellen eine verminderte Sensitivität auf Spindelgifte wie Vinca-Alkaloide und Taxane und eine erhöhte Sensitivität auf Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*, DNA)-interkalierende Substanzen wie Platinderivate haben [18]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass bei Frauen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation eine Platin-haltige Chemotherapie im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie zu einem besseren Therapieansprechen führen kann [18]. Aufgrund dieser Beobachtungen und, da das Mammakarzinom bei *BRCA*-Mutationsträger:innen mittlerweile als eine biologisch distinkte Entität angesehen werden kann, werden derzeit im Rahmen von klinischen Studien neue therapeutische Standards entwickelt [18, 33]. Die zur Vorbehandlung der Studienteilnehmer:innen eingesetzten adjuvanten bzw. neoadjuvanten Chemotherapien entsprechen somit der Versorgungsrealität in Deutschland.

Gemäß deutschen Therapiestandards sollen HR-positive Patient:innen nach Abschluss ihrer Primärbehandlung eine endokrine Therapie erhalten. Die Dauer der Behandlung beträgt in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko und der Verträglichkeit in der Regel 5-10 Jahre [17, 18, 33]. Für prämenopausale Patient:innen werden Tamoxifen und bei höherem Rezidivrisiko die zusätzliche Ovarialsuppression mittels *Gonadotropin-Releasing-Hormon* (GnRH)-Analoga empfohlen. Bei Kontraindikation für Tamoxifen kann eine alleinige Ausschaltung der Ovarfunktion als Therapie eingesetzt werden. Zudem wird bei hohem Rezidivrisiko bei prämenopausalen Frauen alternativ die Therapie mit einem Aromatasehemmer und GnRH-Analoga für 5 Jahre empfohlen [17].

Die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patient:innen sollte in den ersten 5 Jahren für mindestens 2-3 Jahre einen Aromatasehemmer (alternativ 5 Jahre) enthalten. Die Behandlung erfolgt entweder in einer sequenziellen Therapie mit Tamoxifen oder alleinig mit einem Aromataseinhibitor. Bei Kontraindikation für Aromataseinhibitoren und niedrigem Rezidivrisiko kann eine alleinige Therapie mit Tamoxifen erfolgen [17, 18]. In der Studie OlympiA erhielten von den HR-positiven Patient:innen insgesamt ca. 90% eine begleitende endokrine Therapie. Als Wirkstoffe erhielten die Patient:innen Tamoxifen, die Aromataseinhibitoren Anastrozol, Letrozol oder Exemestan sowie das GnRH-Analogon Goserelin. Die genannten Wirkstoffe sind in Deutschland zur adjuvanten Behandlung des HR-positiven frühen Mammakarzinoms zugelassen. Auch in den deutschen Leitlinien und

Empfehlungen werden Tamoxifen, Aromataseinhibitoren und GnRH-Analoga als adjuvante endokrine Therapien empfohlen und entsprechen somit dem medizinischen Behandlungsstandard. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die vom G-BA im Beratungsgespräch mit AZ am 13.10.2021 festgelegte zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet lautet *beobachtendes Abwarten*. Der G-BA befürwortet den Einsatz von Placebo im Kontrollarm im Sinne eines verblindeten Studiendesigns und weist darauf hin, dass zusätzlich ein angemessenes Untersuchungs- und *Follow-up*-Schema durchgeführt werden sollte, welches die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Der Studienplan für die Studie OlympiA sah regelmäßige Visiten vor, bei der im ersten Jahr unter Behandlung monatliche Blutuntersuchungen (Blutbild, klinische Chemie) und alle drei Monate körperliche Untersuchungen auf Krebsrezidive oder Neuerkrankungen sowie nach einem halben Jahr eine Mammografie bzw. Brust-Magnetresonanztomografie (Brust-MRT) (Patienten:innen <50 Jahre) durchgeführt wurden. Patientinnen mit beidseitiger Mastektomie sowie männliche Patienten erhielten eine körperliche Untersuchung, die durch Ultraschalluntersuchungen ergänzt werden konnte. Begleittherapien (inkl. Bluttransfusionen) wurden monatlich nach Bedarf angepasst. Nach der Behandlungsphase der Studie wurden zunächst alle drei, dann sechs Monate und später jährlich körperliche Untersuchungen durchgeführt. Radiologische Untersuchungen fanden jährlich statt. Das *Follow-up* der Studie sah für die Kontrollen insgesamt einen Zeitraum von 10 Jahren nach Einschluss in die Studie vor. Die Untersuchungen erfolgten in identischer Weise im Interventions- als auch im Kontrollarm der Studie. Die in der Studie OlympiA vorgesehenen ärztlichen Kontrollen finden sich auch im Versorgungsalltag der Patient:innen mit abgeschlossener lokoregionärer Primärbehandlung wieder. Die Nachsorge dieser Patient:innen sieht Anamnese, körperliche Untersuchung, ärztliche Beratung und Betreuung in den ersten drei Jahren vierteljährlich, folgend bis zum 5. Jahr halbjährlich und danach bis zum 10. Jahr jährlich sowie die bildgebende Diagnostik zur Erkennung eines lokal- und lokoregionären Rezidivs und eines kontralateralen Mammakarzinoms vor. Der Zeitraum der Nachsorge soll sich laut Leitlinien auf 5-10 Jahre erstrecken [17, 18].

Zusammenfassend bildet das in der Studie erfolgte Untersuchungs- und *Follow-up*-Schema in angemessener Weise die Versorgungsrealität von Patient:innen mit frühem Mammakarzinom und *BRCA*-Keimbahnmutation mit abgeschlossener lokoregionärer Primärbehandlung ab. Die zVT *beobachtendes Abwarten* ist somit in der Studie OlympiA adäquat umgesetzt worden.

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| OlympiA | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie OlympiA handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt im Zuteilungsverhältnis 1:1 zu Olaparib bzw. Placebo mithilfe eines Web-basierten Dialogsystems (*Interactive Web Response Systems, IWRS*). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv sowie HER2-negativ vs. TNBC), nach vorheriger neoadjuvanter vs. adjuvanter Chemotherapie, und nach vorherigem Einsatz von Platinsalzen bei Brustkrebs (ja vs. nein).

Die Wirksamkeits- und PRO-Analysen wurden, wie im SAP präspezifiziert, anhand der Randomisierung durchgeführt, unabhängig davon, ob die Patient:innen die zugeordnete Studienmedikation tatsächlich erhalten hatten oder nicht (FAS). Dies entspricht dem ITT-Prinzip einer Phase-III-Studie. Die Analysen zur Sicherheit erfolgten für alle randomisierten Patient:innen mit mindestens einer Dosis der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation, unabhängig davon, ob dies die beabsichtigte randomisierte Therapie war (SAS). Patient:innen, die mehr als eine Behandlung erhalten haben, wurden basierend auf ihrer zuerst erhaltenen Studienmedikation in die Behandlungsgruppen eingeteilt.

Die Studientherapie war verblindet bis alle Entscheidungen über die Auswertbarkeit der Daten jeder einzelnen Patient:in gefällt und dokumentiert waren. Es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie sowohl für die Patient:innen als auch für die Prüfärzt:innen. Die identische Verpackung und das Aussehen der Prüfmedikation sicherten die Verblindung der Studientherapie. Per Protokoll sollte eine Entblindung nur in medizinischen Notfällen bzw. nach einem iDFS-Ereignis stattfinden, d. h. wenn eine geeignete Behandlung der Patient:innen das Wissen über ihre Gruppenzuteilung erforderlich machte.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität | Morbidität | | Lebensqualität | Sicherheit |
|---------|------------|--|---------------------------------|----------------|------------|
| | OS | Rezidive/ Krankheitsfreies Überleben (DFS) | EORTC QLQ-C30, FACIT-Fatigue | EORTC QLQ-C30 | UE |
| OlympiA | ja | ja | ja | ja | ja |

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| OlympiA | <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Patient:innen, von denen zum Zeitpunkt der Analyse nicht bekannt ist, dass sie verstorben sind, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, von dem bekannt ist, dass sie noch am Leben waren.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Efron-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv sowie HER2-negativ vs. TNBC) • Art der vorherigen Chemotherapie (neoadjuvant vs. adjuvant) • Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs (ja vs. nein) <p>Falls es in einem Arm weniger als fünf Patient:innen innerhalb der 8 kombinierten Strata gab, wurden nacheinander die Stratifizierungsfaktoren in umgekehrter Reihenfolge entfernt, bis jedes kombinierte Stratum jeweils mindestens 5 Patient:innen pro Arm enthielt.</p> <p>Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „penalized likelihood“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | <p>insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet [47]. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS und erfolgte zum Datenschnitt vom 12.07.2021.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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 Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| OlympiA | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkterheber waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen Gründen vorgesehen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde die Studienmedikation bei 6,3% (58 von 921) der Patient:innen im Olaparib- und bei 12,1% (111 von 915) der Patient:innen im Placebo-Arm entblindet. Der Endpunkt „Tod“ ist stets objektiv feststellbar.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde gemäß Studienprotokoll auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten Studie OlympiA 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 Faktoren lagen nicht vor.

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

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

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo | |
|--|----------|-------------|---|---------|---------------|---|---|--|
| | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | HR [95%-KI]; p-Wert ^b | OR [95%-KI]; p-Wert ^c RR [95%-KI]; p-Wert ^c RD [95%-KI]; p-Wert ^c |
| OS | 921 | 75 (8,1) | NE [NE; NE] | 915 | 109 (11,9) | NE [NE; NE] | 0,68 [0,50; 0,91]; 0,0091 | 0,66 [0,48; 0,89]; 0,0070 0,68 [0,52; 0,90]; 0,0070 -0,04 [-0,07; -0,01]; 0,0070 |
| <p>Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS a: Kaplan-Meier-Methode b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Efron-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Hormonrezeptorstatus, Art der vorherigen Chemotherapie und vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs. c: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „<i>penalized likelihood</i>“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | | |

Im Olaparib-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 8,1% der Patient:innen (75 von 921) im Vergleich zu 11,9% (109 von 915) im Placebo-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Unter der Behandlung mit Olaparib zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,91]; $p=0,0091$). Ebenso ergab sich für das RR (RR [95%-KI]: 0,68 [0,52; 0,90]; $p=0,0070$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib.

In Abbildung 3 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.

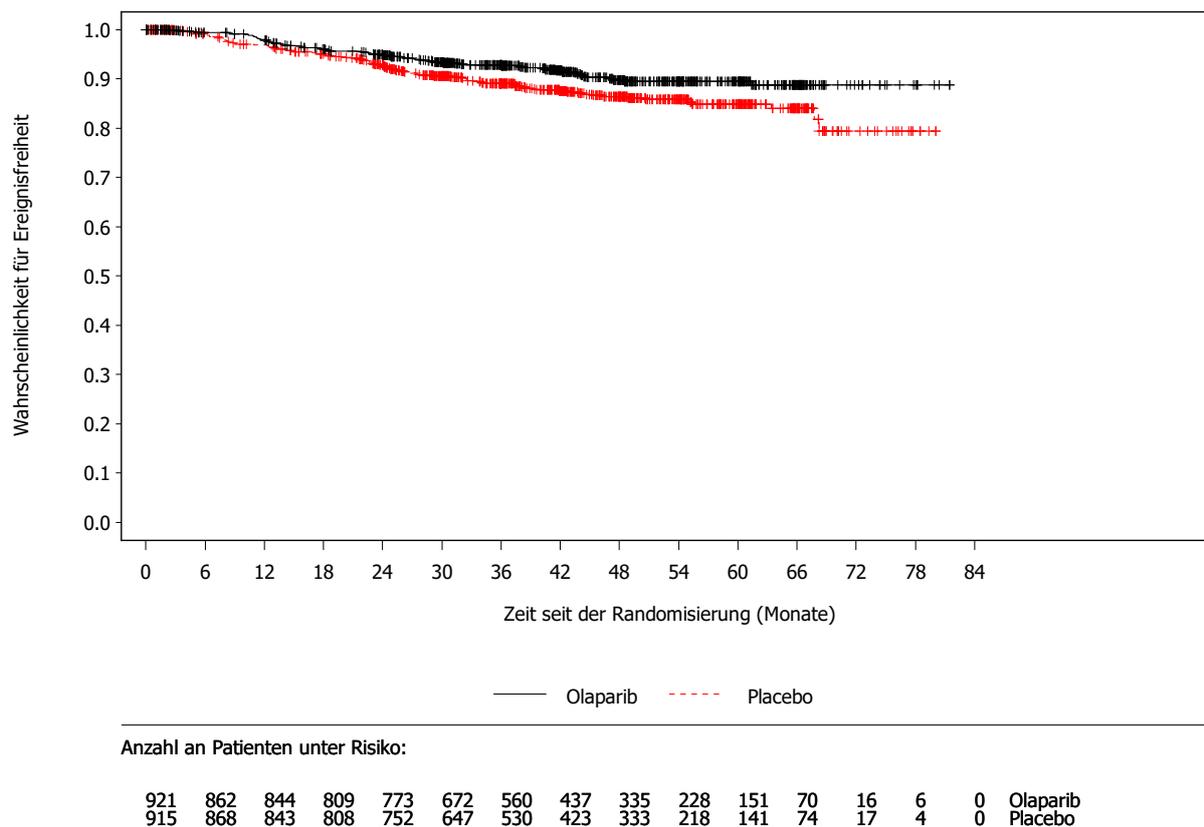


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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: Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| OlympiA | <p>Das Krankheitsfreie Überleben (DFS) wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse (Rezidive):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ipsilaterales invasives Rezidiv: invasiver Brustkrebs mit Beteiligung desselben Brustparenchyms wie der ursprüngliche Primärtumor 2. Regionales invasives Rezidiv: invasiver Brustkrebs in der Axilla, regionalen Lymphknoten, Brustwand und Haut der ipsilateralen Brust 3. Fernrezidiv: metastasierter Brustkrebs, entweder durch Biopsie bestätigt oder radiologisch als rezidivierter invasiver Brustkrebs diagnostiziert 4. Kontralateraler invasiver Brustkrebs 5. Zweite primäre invasive bösartige Tumorbildung außer Brustkrebs (d. h., ausschließlich neuer in situ Karzinome jeglicher Lokalisation), einschließlich hämatologischer Malignome und dem MDS. Die Plattenepithel- oder die Basalzellkarzinome der Haut werden nicht als primäre Endpunkt-Ereignisse gezählt 6. Tod jeglicher Ursache (einschließlich Tod bedingt durch Brustkrebs, anderen Ursachen als Brustkrebs, oder unbekannter Ursache) 7. Duktales Carcinoma in situ <p>Patient:innen ohne bekanntes Ereignis zum Zeitpunkt der Analyse wurden, falls das Wirksamkeits-<i>follow-up</i> noch nicht beendet war, zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsevaluation, andernfalls zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Trat bei Patient:innen eines der folgenden Ereignisse auf, so wurden sie 0,5 Tage nach der Randomisierung zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignis trat vor der Randomisierung ein • Nach der Randomisierung wurde festgestellt, dass diese unbeabsichtigt erfolgt war • Patient:in hat Einwilligung zurückgezogen, erhielt keine Behandlung und stellt keine <i>Follow-up</i>-Daten zur Verfügung <p>Ergänzend zu den Ereignisraten und dem Krankheitsfreien Überleben werden das invasiv-Krankheitsfreie Überleben (ohne Ereignis 7) sowie das fernrezidivfreie Überleben (mit den Ereignissen 3, 5 und 6) dargestellt. Die Auswertung der Ereigniszeit-Analysen sowie von OR, RR und RD erfolgten nach derselben Methodik wie beim Gesamtüberleben.</p> <p>Die Auswertungen beruhen auf dem Datenschnitt vom 12.07.2021.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| OlympiA | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkterheber waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen Gründen vorgesehen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde die Studienmedikation bei 6,3% (58 von 921) der Patient:innen im Olaparib- und bei 12,1% (111 von 915) der Patient:innen im Placebo-Arm entblindet.

Die Analyse der Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS) wurde gemäß Studienprotokoll auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet.

Für den Endpunkt Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS) der verblindeten Studie OlympiA 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 Faktoren lagen nicht vor.

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo | |
|---|----------|---------------|---|---------|---------------|---|---|--|
| | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | HR [95%-KI]; p-Wert ^b | OR [95%-KI]; p-Wert ^c RR [95%-KI]; p-Wert ^c RD [95%-KI]; p-Wert ^c |
| DFS | 921 | 138 (15,0) | NE [NE; NE] | 915 | 210 (23,0) | NE [NE; NE] | 0,64 [0,51; 0,79]; <0,0001 | 0,59[0,47; 0,75]; <0,0001 0,65[0,54; 0,79]; <0,0001 -0,08[-0,12; -0,04]; <0,0001 |
| Ergänzende Analysen | | | | | | | | |
| iDFS | 921 | 134 (14,5) | NE [NE; NE] | 915 | 207 (22,6) | NE [NE; NE] | 0,63 [0,50; 0,78]; <0,0001 | 0,58[0,46; 0,74]; <0,0001 0,64[0,53; 0,78]; <0,0001 -0,08[-0,12; -0,05]; <0,0001 |
| DDFS | 921 | 107 (11,6) | NE [NE; NE] | 915 | 172 (18,8) | NE [NE; NE] | 0,61 [0,48; 0,77]; <0,0001 | 0,57[0,44; 0,74]; <0,0001 0,62[0,49; 0,77]; <0,0001 -0,07[-0,10; -0,04]; <0,0001 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS a: Kaplan-Meier-Methode b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Efron-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Hormonrezeptorstatus, Art der vorherigen Chemotherapie und Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs. c: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „ <i>penalized likelihood</i> “ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | | |

Im Olaparib-Arm hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 15,0% der Patient:innen (138 von 921) ein DFS-Ereignis, im Placebo-Arm waren es bereits 23,0% (210 von 915). Für den Endpunkt DFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo vor (HR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,79]; $p < 0,0001$ und RR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für ein Rezidiv von 36%.

Ebenso zeigten sich für die ergänzenden Analyse zu iDFS (HR [95%-KI]: 0,63 [0,50; 0,78]; $p < 0,0001$ und RR [95%-KI]: 0,64 [0,53; 0,78]; $p < 0,0001$) und DDFS (HR [95%-KI]: 0,61 [0,48; 0,77]; $p < 0,0001$ und RR [95%-KI]: 0,62 [0,49; 0,77]; $p < 0,0001$) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Olaparib.

In Abbildung 4 bis Abbildung 6 sind die Kaplan-Meier-Kurven für DFS, iDFS und DDFS dargestellt.

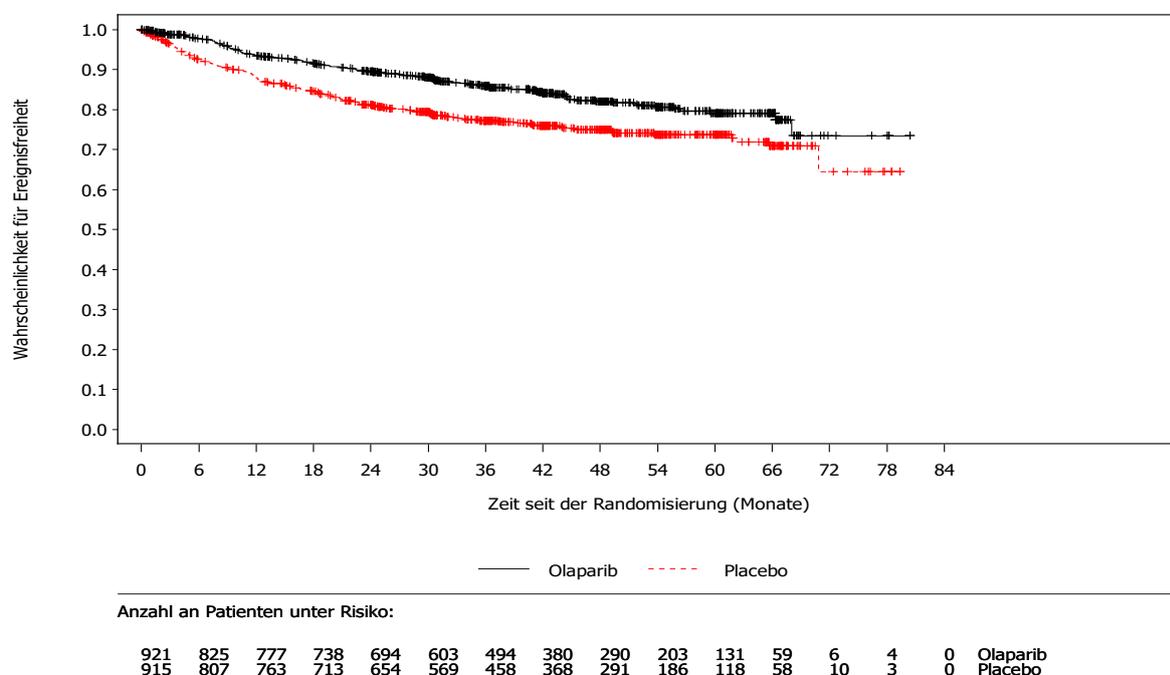


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für DFS (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

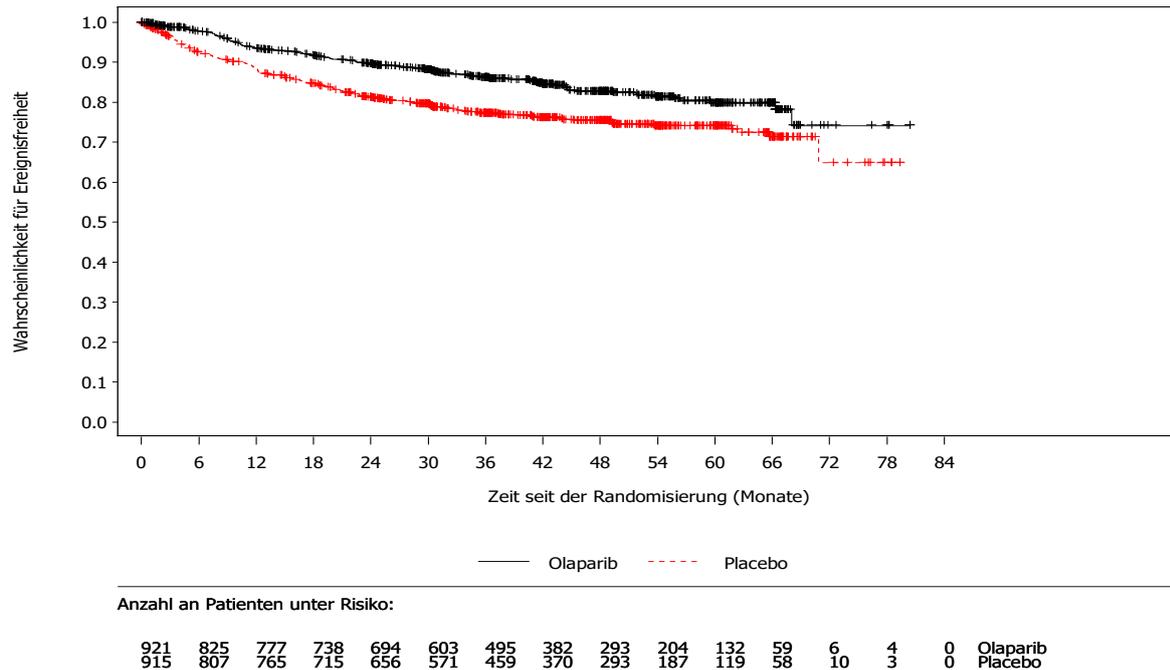


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für iDFS (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

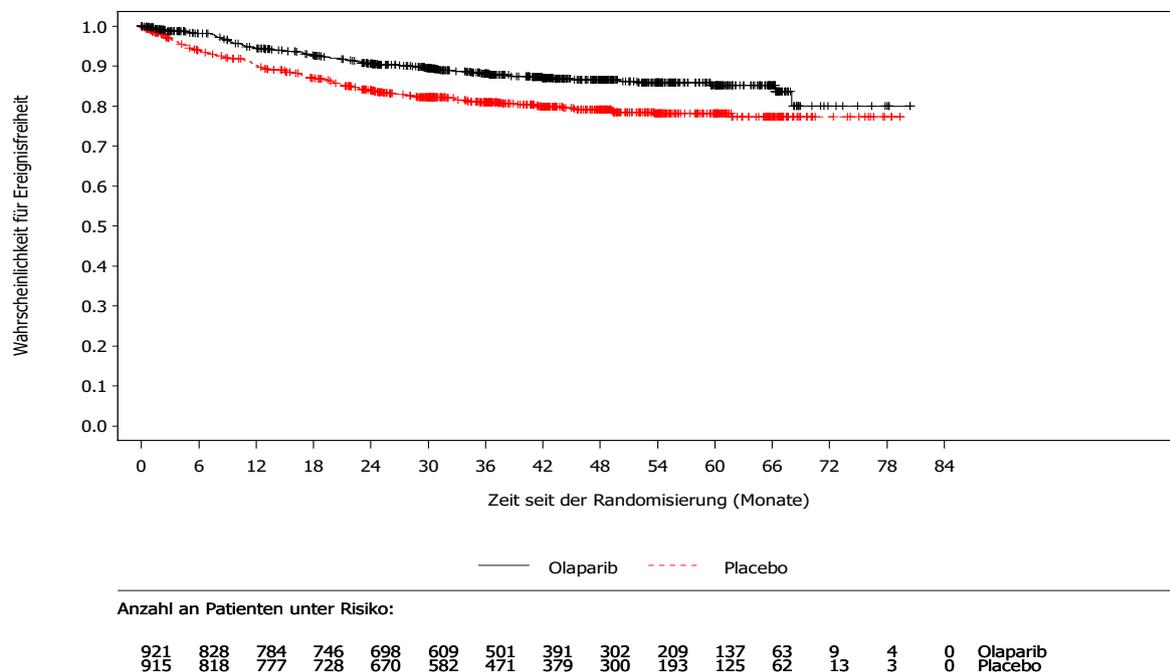


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für DDFS (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-21: Einzelkomponenten für Krankheitsfreies Überleben (DFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib (N=921) | Placebo (N=915) |
|---|------------------|-----------------|
| | n (%) | n (%) |
| DFS | | |
| Ipsilaterales invasives Brustkrebs Rezidiv | 9 (1,0) | 12 (1,3) |
| Lokoregionäres invasives Brustkrebs Rezidiv | 9 (1,0) | 18 (2,0) |
| Fernrezidiv | 88 (9,6) | 135 (14,8) |
| Kontralaterales invasives Brustkrebs Rezidiv | 15 (1,6) | 18 (2,0) |
| Zweite primäre nicht-Brustkrebs-bedingte invasive Neubildung | 11 (1,2) | 23 (2,5) |
| Duktales Karzinom in situ DCIS | 4 (0,4) | 4 (0,4) |
| Tod jeglicher Ursache | 2 (0,2) | 0 (0,0) |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Innerhalb der DFS-Ereignisse hatte der Großteil der Patient:innen ein Fernrezidiv (Olaparib: 9,6%; Placebo: 14,8%), im Placebo-Arm waren vor dem Auftreten einer anderen Einzelkomponente keine Patient:innen verstorben und im Olaparib-Arm waren zwei Patient:innen verstorben bevor ein anderes DFS-Ereignis aufgetreten ist. Die übrigen Einzelkomponenten traten in beiden Armen nur in geringem Ausmaß mit jeweils <3% auf.

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.

4.3.1.3.1.3 Patientenberichtete Morbidität

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Patientenberichtete Morbidität

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| OlympiA | <p>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 3) 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 erfolgte gemäß EORTC <i>Scoring Manual</i> [48]. 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.</p> <p>Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen <p>Einzelsymptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitverlust • Verstopfung • Diarrhoe • Zusätzlich wurden finanzielle Schwierigkeiten betrachtet <p>FACIT-Fatigue</p> <p>Der FACIT-Fatigue-Fragebogen umfasst 13 Fragen, die jeweils auf einer 5-stufigen Likert-Skala (Items 1-6 und Items 9-13: 4 = überhaupt nicht bis 0 = sehr stark; Items 7 und 8: 0 = überhaupt nicht bis; 4 = sehr stark) beantwortet und gemäß <i>Scoring Manual</i> [49] ausgewertet werden. Die zusammengesetzte Punktzahl ergibt sich aus der Summe der Punktzahlen für jedes der 13 Items. Somit liegt der zusammengesetzte Wert zwischen 0 und 52. Je höher die Punktzahl, desto besser ist die Symptomatik.</p> <p>Beide Fragebögen wurden zu Baseline sowie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten erhoben. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt.</p> <p>Es wurden folgende Analysen für die oben genannten Instrumente durchgeführt:</p> <p>Mittlere Veränderung zu Baseline mittels eines MMRM über 24 Monate. Die Analyse basierte auf allen Patient:innen des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine post-Baseline-Messung vorlag. Das MMRM beinhaltet Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als erklärende Variablen, sowie Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Visite als Kovariaten. Gemäß statistischem Analyseplan wurden nur Visiten, bei denen mindestens 25% der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Baseline aufwiesen, in die Analyse eingeschlossen. Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite gehen als feste Effekte in das Modell ein, die Patient:innen als zufällige Effekte. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzstruktur nicht konvergierte, wurden Modelle mit Kovarianzstrukturen getestet: Kovarianzmatrix nach Toeplitz mit Heterogenität, autoregressive Kovarianzmatrix mit Heterogenität, Kovarianzmatrix nach Toeplitz und autoregressive Kovarianzmatrix. Außerdem erfolgte eine Darstellung des</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| | zeitlichen Verlaufs. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMD (Hedges' g). Den Analysen liegt dabei eine Irrelevanzschwelle von 0,2 zugrunde. |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| OlympiA | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Patientenberichtete Morbidität wurde durch die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) und FACIT-Fatigue operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig jeweils zu Beginn der Studienvsiste ausgefüllt, damit die Patient:innen in der persönlichen Einschätzung ihrer Symptomatik und ihres Gesundheitszustandes nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Durch das doppelblinde Studiendesign der Studie OlympiA war die Verblindung aller Beteiligten inklusive der Patient:innen gewährleistet. Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung wie der Einschätzung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung der Patient:innen erforderte, erlaubt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde die Studienmedikation bei 6,3% (58 von 921) der Patient:innen im Olaparib- und bei 12,1% (111 von 915) der Patient:innen im Placebo-Arm entblindet. Das Studiendesign hat somit nur einen niedrigen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Analyse der mittleren Veränderung basierte auf allen Patient:innen des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine post-Baseline-Messung vorlag.

Insgesamt war die Rücklaufquote der Fragebögen in beiden Behandlungsarmen hoch und zu Monat 24 bei ca. 70% (siehe Tabelle 4-24).

Für den Endpunkt Patientenberichtete Morbidität 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 aufgeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Patientenberichtete Morbidität als niedrig bewertet.

Tabelle 4-24: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue (FAS)

| Studie OlympiA Mess- instrument Zeitpunkt | Olaparib (N=921) | | | Placebo (N=915) | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| | Erwartete Anzahl Fragebögen | Erhaltene Anzahl Fragebögen | Rücklauf- quote (%) | Erwartete Anzahl Fragebögen | Erhaltene Anzahl Fragebögen | Rücklauf- quote (%) |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | |
| Studienbeginn | 921 | 881 | 95,7 | 915 | 884 | 96,6 |
| Monat 6 | 861 | 714 | 82,9 | 833 | 745 | 89,4 |
| Monat 12 | 815 | 668 | 81,8 | 788 | 684 | 86,7 |
| Monat 18 | 794 | 572 | 72,0 | 748 | 553 | 73,8 |
| Monat 24 | 768 | 529 | 68,9 | 714 | 489 | 68,5 |
| FACIT-Fatigue | | | | | | |
| Studienbeginn | 921 | 876 | 95,1 | 915 | 882 | 96,4 |
| Monat 6 | 861 | 707 | 82,1 | 833 | 741 | 88,8 |
| Monat 12 | 815 | 665 | 81,5 | 788 | 677 | 85,8 |
| Monat 18 | 794 | 571 | 71,9 | 748 | 549 | 73,3 |
| Monat 24 | 768 | 529 | 68,9 | 714 | 486 | 68,1 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Abbildung 7 bis Abbildung 16 zeigen die Mittelwerte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des FACIT-Fatigue über die Zeit getrennt nach Studienarm.

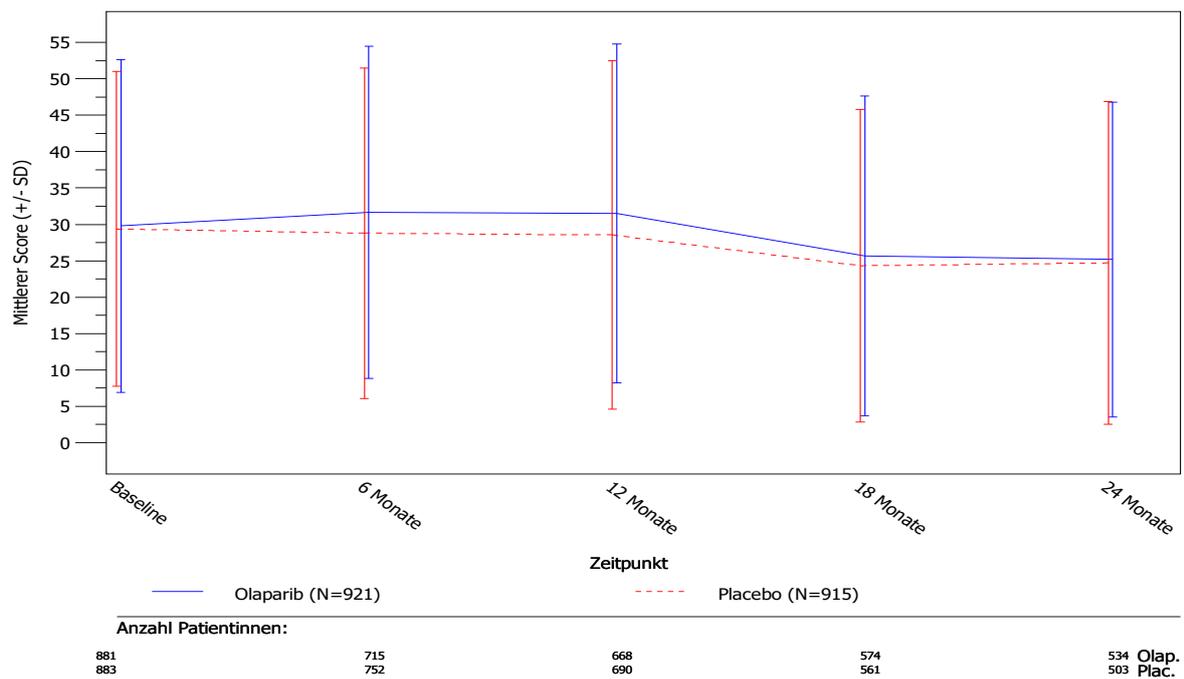


Abbildung 7: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

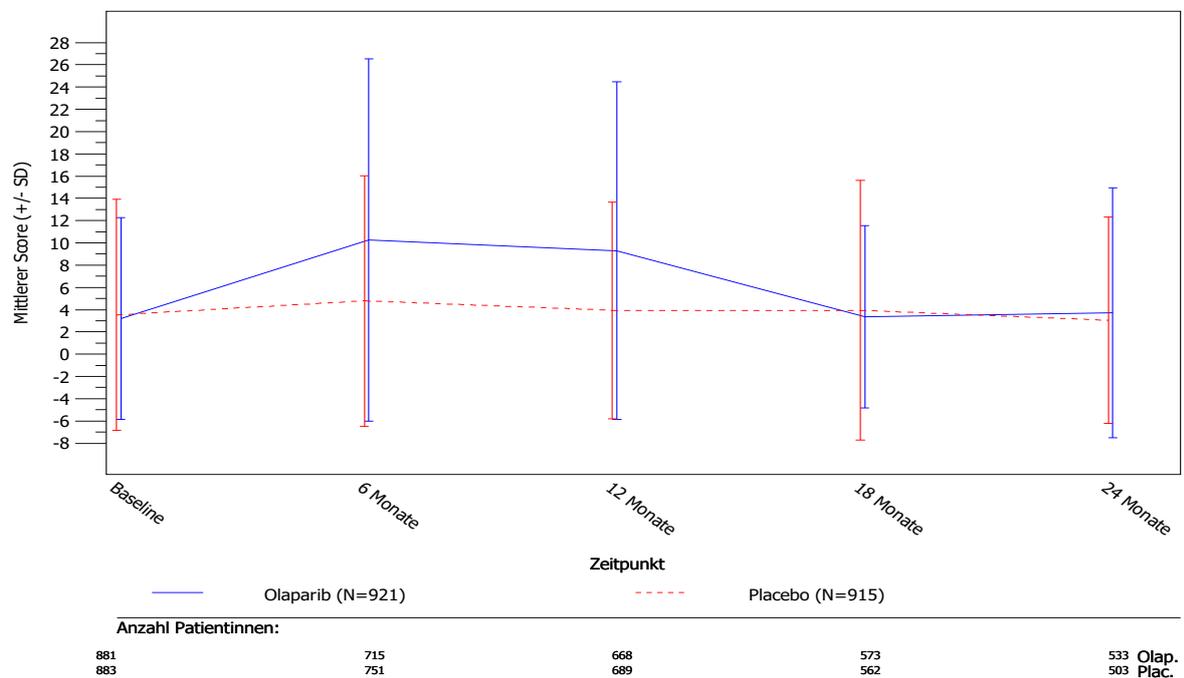


Abbildung 8: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

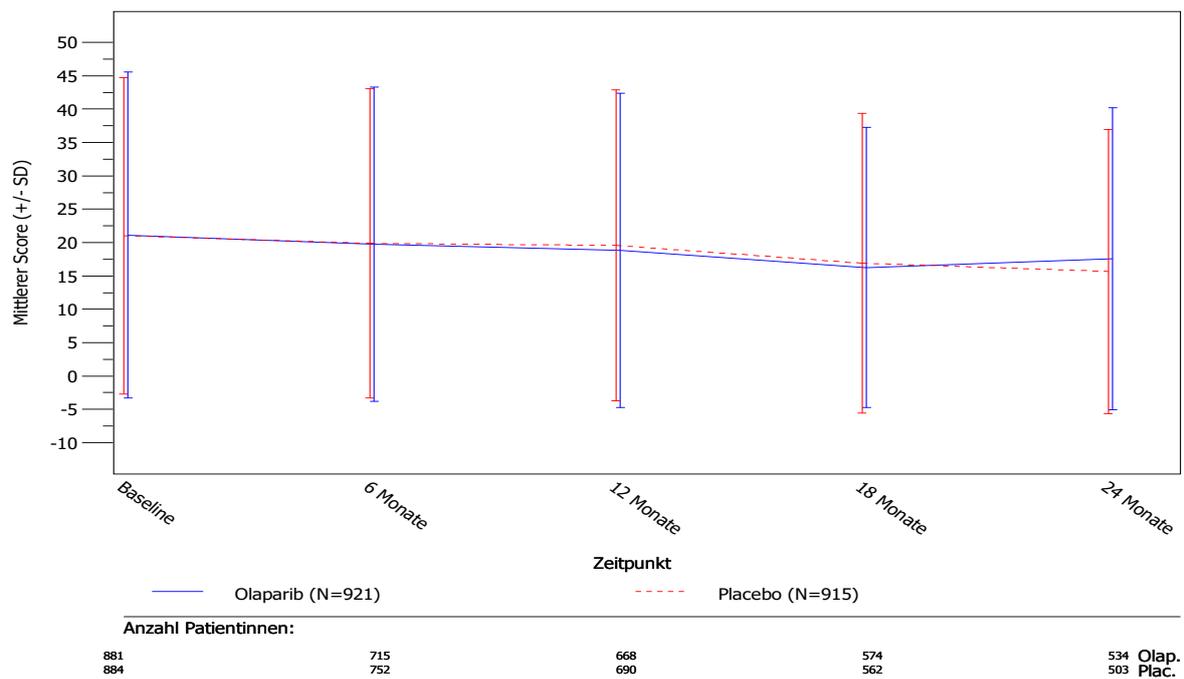


Abbildung 9: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

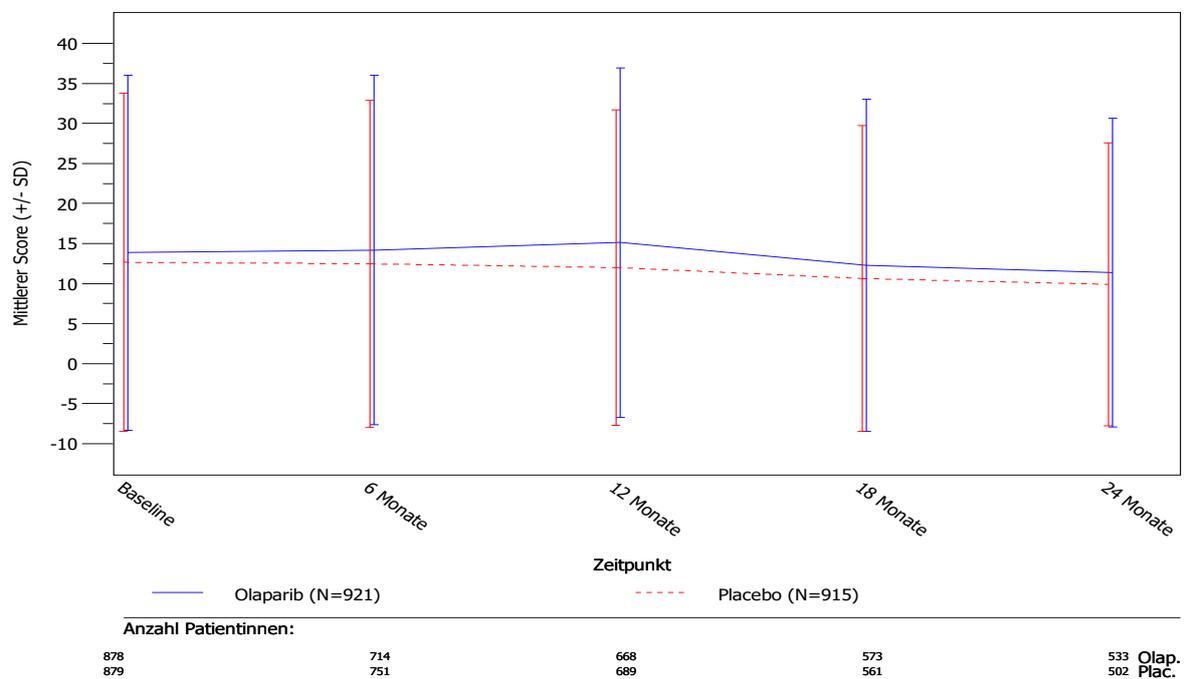


Abbildung 10: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

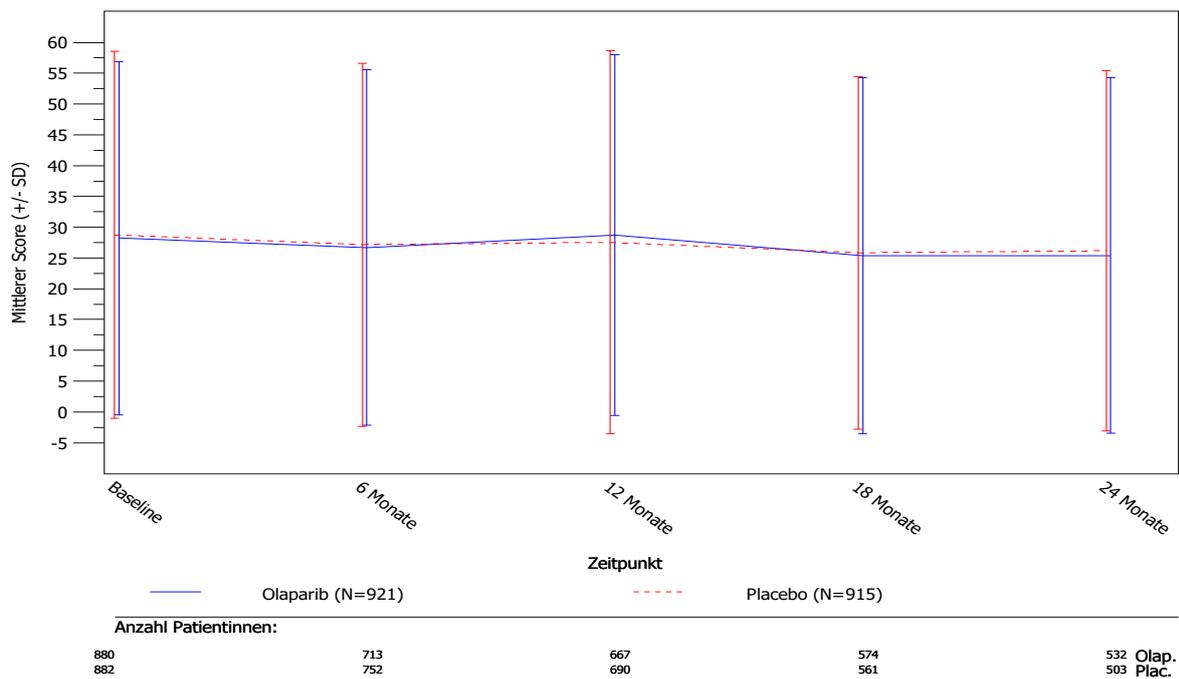


Abbildung 11: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

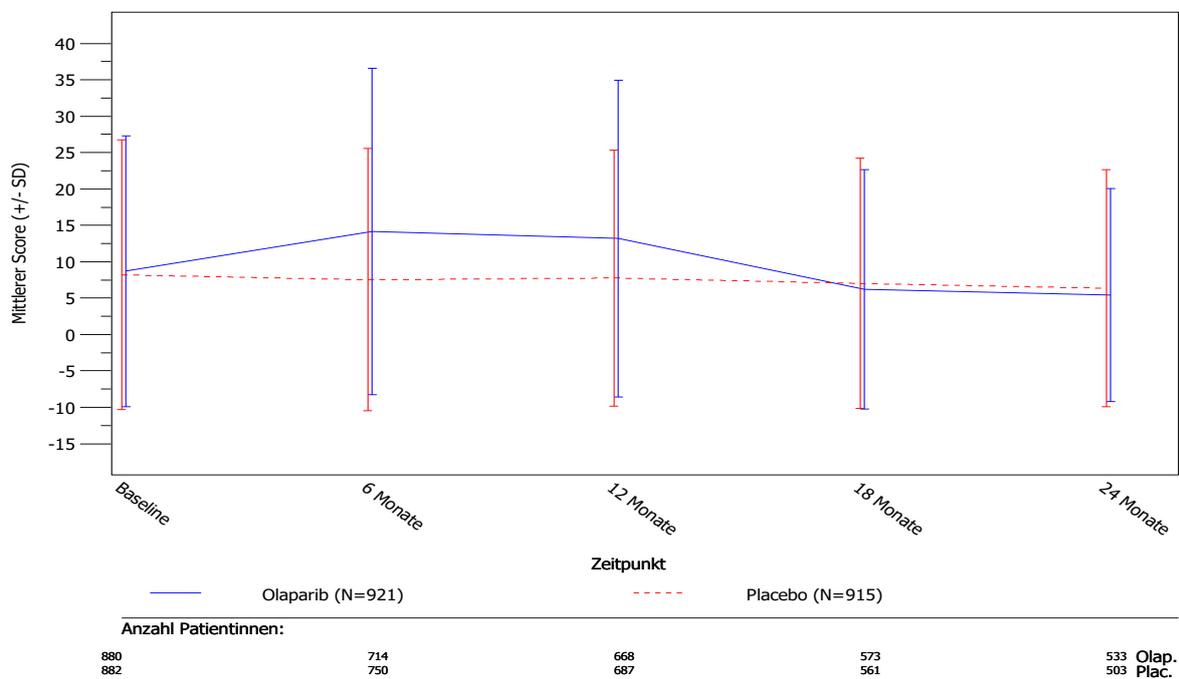


Abbildung 12: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

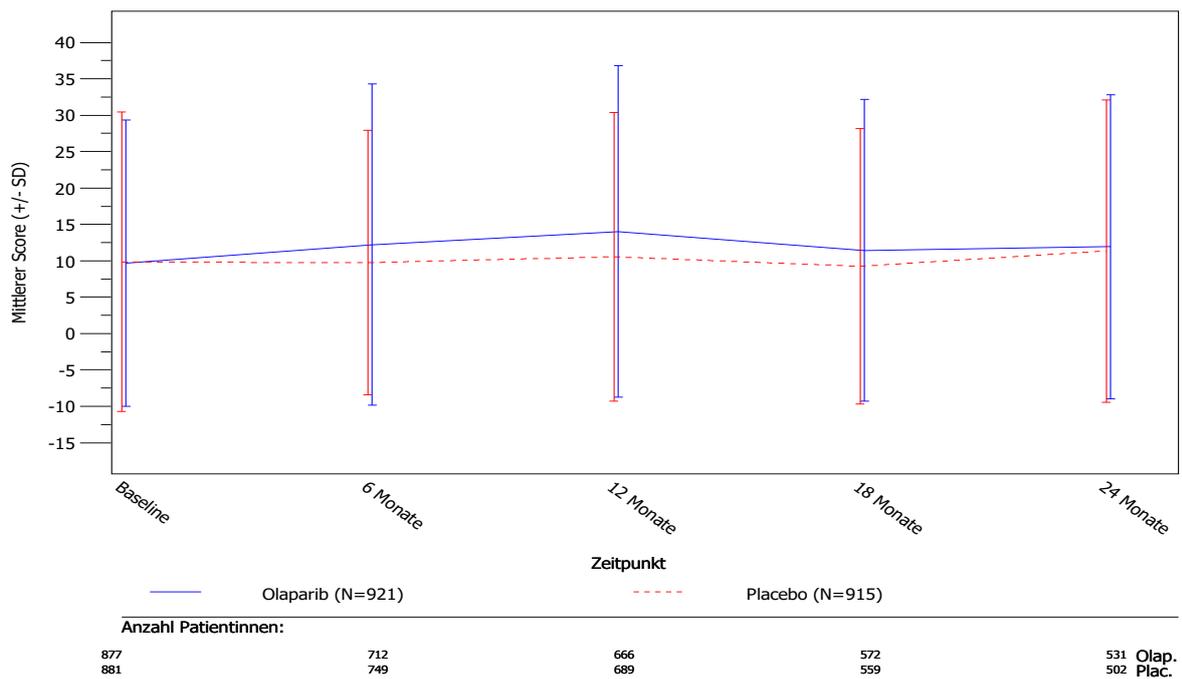


Abbildung 13: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

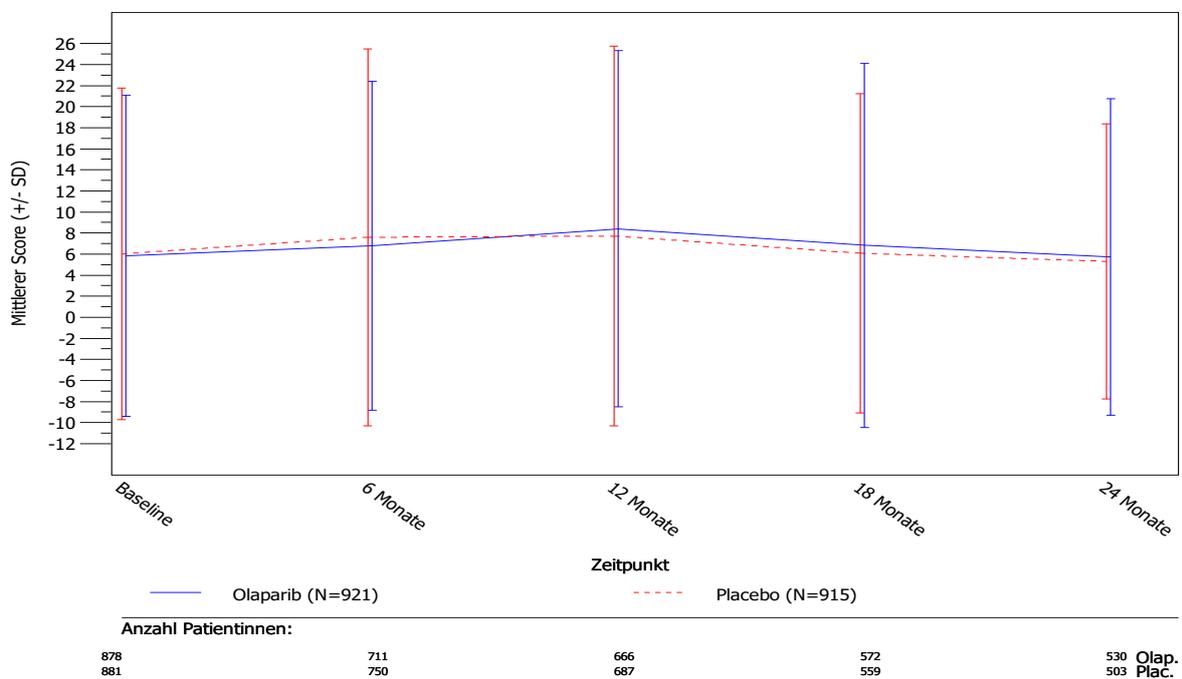


Abbildung 14: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

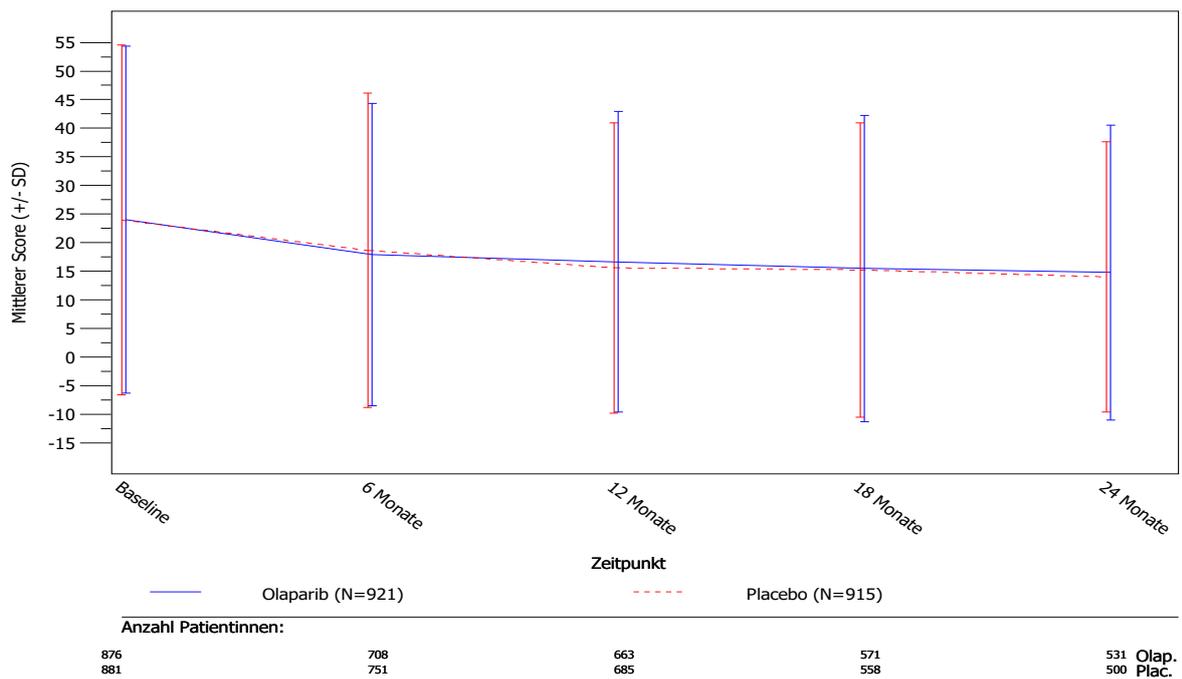


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf für die Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

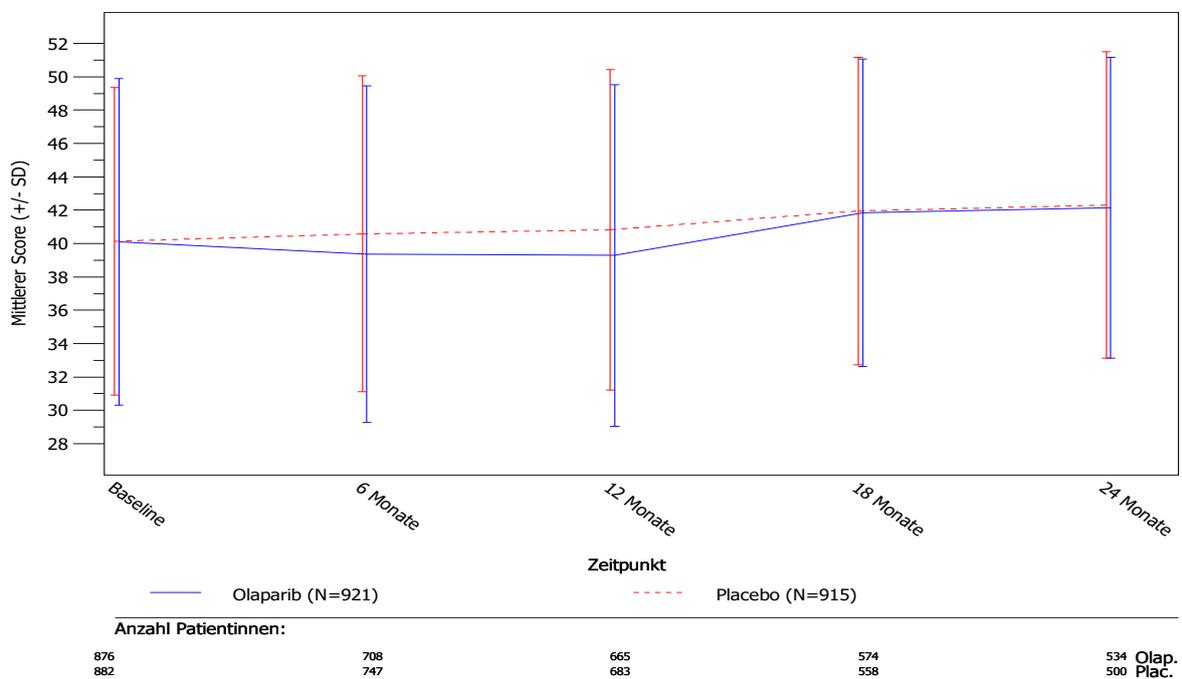


Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf für den FACIT-Fatigue (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Patientenberichtete Morbidität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| | N ^a | Ausgangswert MW (STD) | Adj. Veränderung MW (SE) | N ^a | Ausgangswert MW (STD) | Adj. Veränderung MW (SE) | MWD [95%-KI] p-Wert ^b SMD [95%-KI] p-Wert ^c |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | | |
| Fatigue | 772 | 29,30 (22,63) | 0,10 (0,57) | 774 | 29,10 (21,35) | -1,88 (0,57) | 1,98 [0,41; 3,55] 0,0135 0,13 [0,03; 0,23] 0,0135 |
| Übelkeit und Erbrechen | 772 | 2,94 (8,49) | 3,76 (0,30) | 774 | 3,36 (10,08) | 0,86 (0,30) | 2,90 [2,07; 3,74] <0,0001 0,35 [0,25; 0,45] <0,0001 |
| Schmerzen | 772 | 20,60 (23,94) | -1,76 (0,58) | 775 | 20,75 (23,51) | -2,01 (0,58) | 0,26 [-1,34; 1,86] 0,7516 |
| Dyspnoe | 769 | 13,48 (21,56) | 0,66 (0,52) | 770 | 12,25 (20,29) | -0,74 (0,52) | 1,41 [-0,03; 2,84] 0,0549 |
| Schlaflosigkeit | 771 | 27,15 (28,18) | 0,03 (0,74) | 773 | 28,76 (29,62) | -0,40 (0,74) | 0,44 [-1,61; 2,48] 0,6767 |
| Appetitverlust | 771 | 8,21 (18,03) | 1,96 (0,46) | 772 | 8,03 (17,93) | -0,63 (0,46) | 2,60 [1,33; 3,86] <0,0001 0,20 [0,11; 0,31] <0,0001 |
| Verstopfung | 769 | 9,67 (19,48) | 2,52 (0,53) | 772 | 9,67 (19,91) | 0,39 (0,52) | 2,13 [0,67; 3,59] 0,0043 0,15 [0,05; 0,25] 0,0043 |
| Diarrhoe | 769 | 5,77 (15,02) | 0,88 (0,42) | 772 | 6,00 (15,18) | 0,74 (0,41) | 0,14 [-1,01; 1,30] 0,8057 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 765 | 23,44 (29,63) | -6,50 (0,65) | 772 | 22,93 (29,89) | -6,85 (0,65) | 0,36 [-1,45; 2,16] 0,6989 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------------|----------------------------------|--|----------------|----------------------------------|--|--|
| | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | MWD [95%-KI] p-Wert ^b SMD [95%-KI] p-Wert ^c |
| FACIT-Fatigue | | | | | | | |
| Fatigue-Skala | 766 | 40,27 (9,67) | -0,02 (0,23) | 773 | 40,43 (8,88) | 0,79 (0,23) | -0,80 [-1,45; -0,16] 0,0145 -0,12 [-0,23; -0,03] 0,0145 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS a: Anzahl an Patient:innen mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung. b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur. c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für acht der neun Symptome (Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe und Finanzielle Schwierigkeiten) des EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der MMRM-Analyse kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Lediglich für das Symptom Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: 2,90 [2,07; 3,74]; $p < 0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,45]; $p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist auf die 12-monatige Behandlungsphase beschränkt und löste sich im weiteren Verlauf der Beobachtung (Monat 18 und 24) auf.

In der Fatigue-Skala des FACIT-Fatigue fand sich ein statistisch signifikanter, allerdings klinisch irrelevanter Unterschied.

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.

4.3.1.3.1.4 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| OlympiA | <p>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zu Baseline, dann zu Monat 6, Monat 12, Monat 18 und Monat 24 (± 7 Tage) ausgefüllt. Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, jeweils zu Beginn der Studienvsiste ausgefüllt. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS.</p> <p>Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden folgende Auswertungen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus <p>Die Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physische Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion <p>Für die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30 wurden die gleichen Analysen wie für die Auswertung der Symptomatik vorgenommen.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| OlympiA | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch den validierten Fragebogen (Funktionskalen und Globaler Gesundheitsstatus) operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt, damit die Patient:innen in der persönlichen Einschätzung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Durch das doppelblinde Studiendesign der Studie OlympiA war die Verblindung aller Beteiligten inklusive der Patient:innen gewährleistet. Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung wie der Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung der Patient:innen erforderten, erlaubt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde die Studienmedikation bei 6,3% (58 von 921) der Patient:innen im Olaparib- und bei 12,1% (111 von 915) der Patient:innen im Placebo-Arm entblindet.

Die Analyse der mittleren Veränderung basierte auf allen Patient:innen des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine post-Baseline-Messung vorlag.

Insgesamt war die Rücklaufquote der Fragebögen in beiden Behandlungsarmen hoch und zu Monat 24 bei ca. 70% (siehe Tabelle 4-24).

Für den Endpunkt Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität 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 aufgeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig bewertet.

Abbildung 17 bis Abbildung 22 zeigen die Mittelwerte des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit getrennt nach Studienarm.

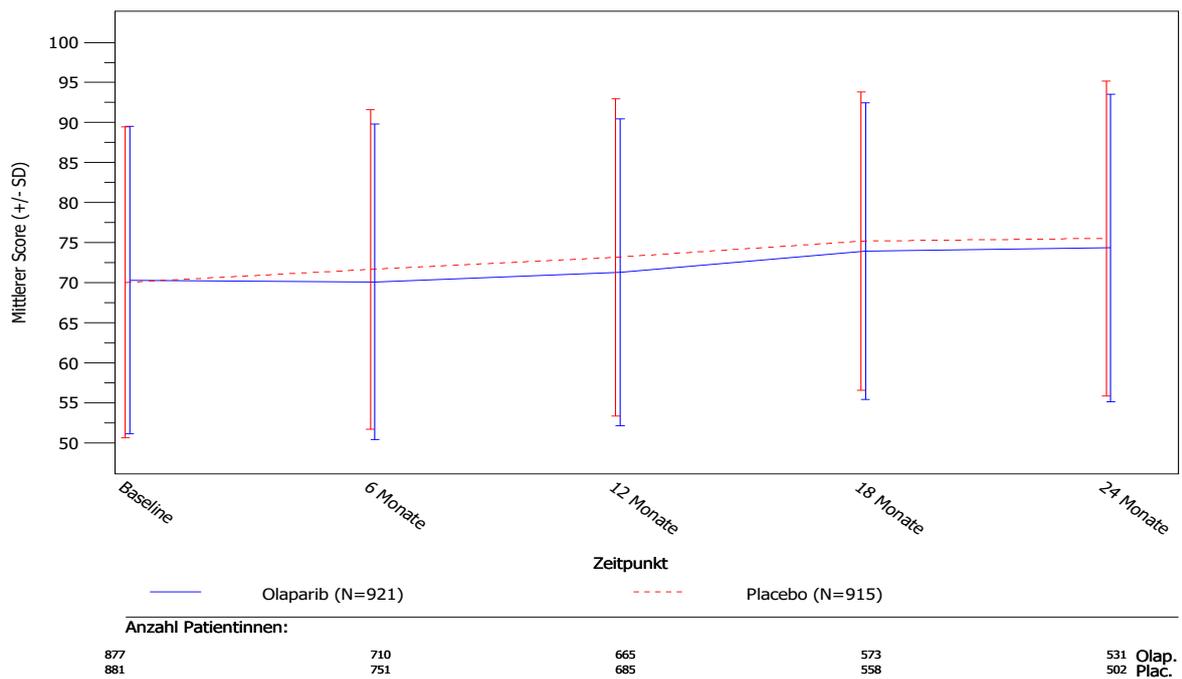


Abbildung 17: Mittelwert über die Zeit des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

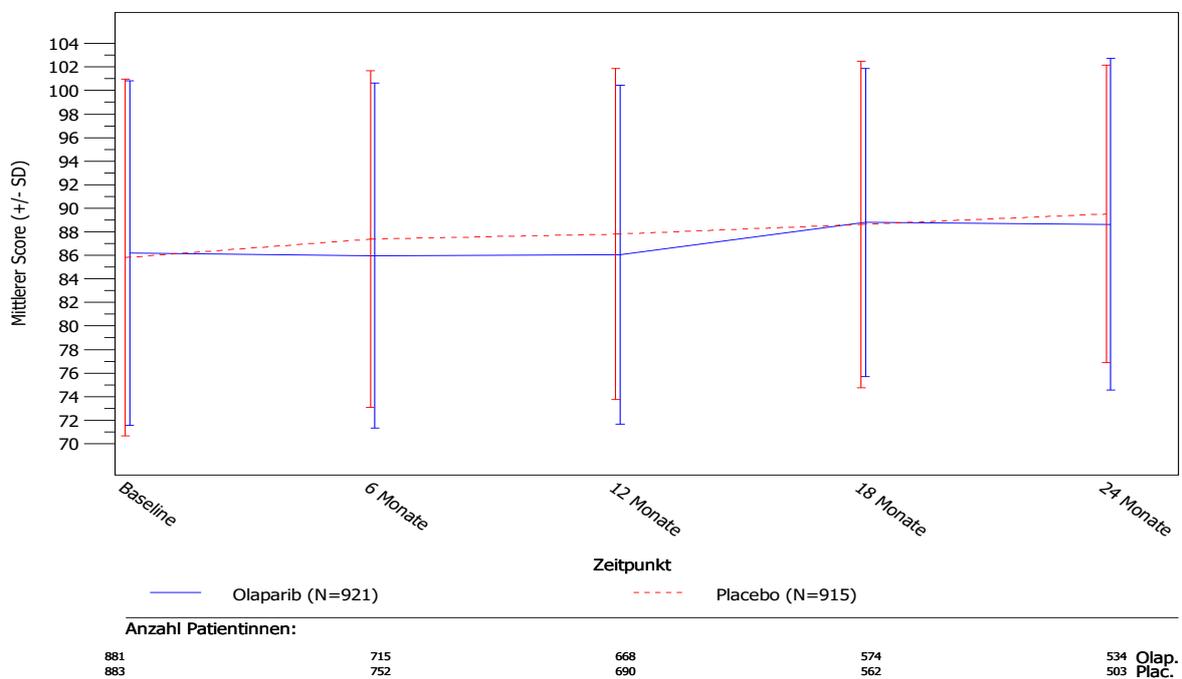


Abbildung 18: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

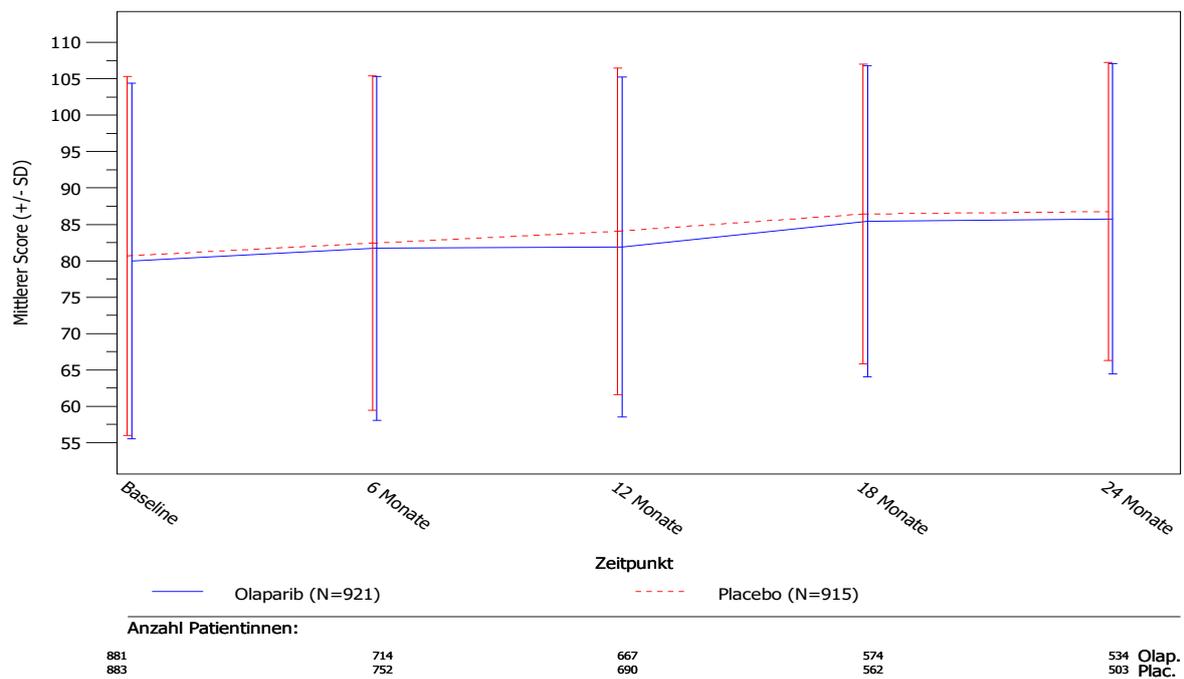


Abbildung 19: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

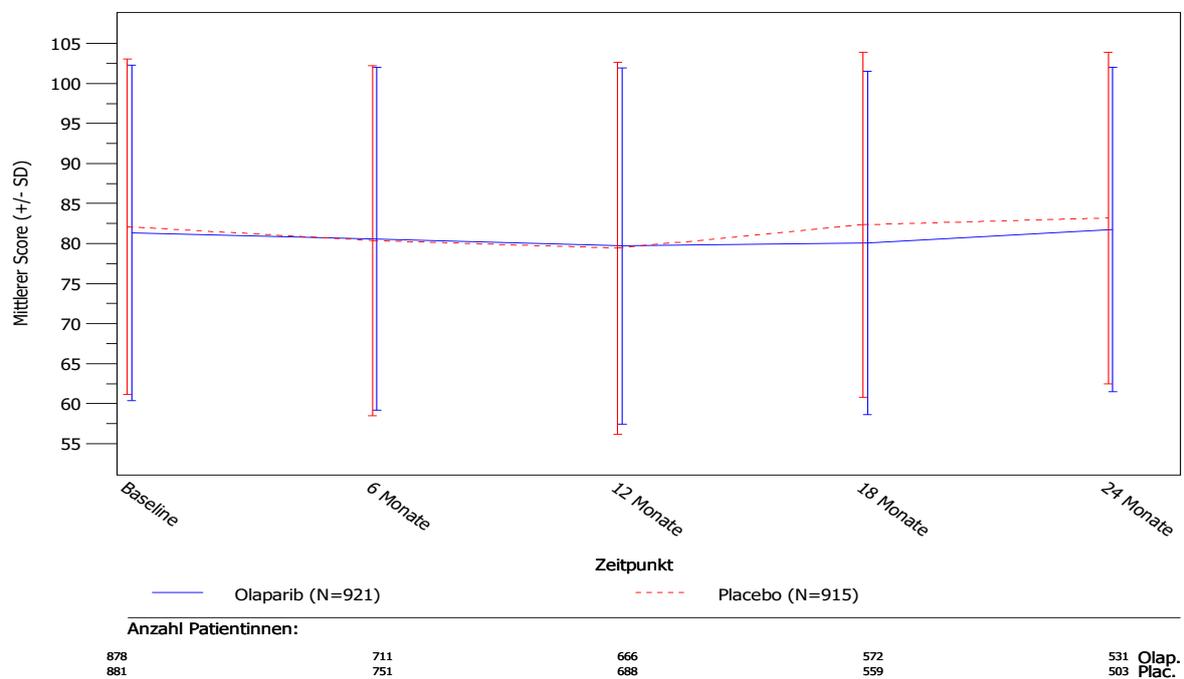


Abbildung 20: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

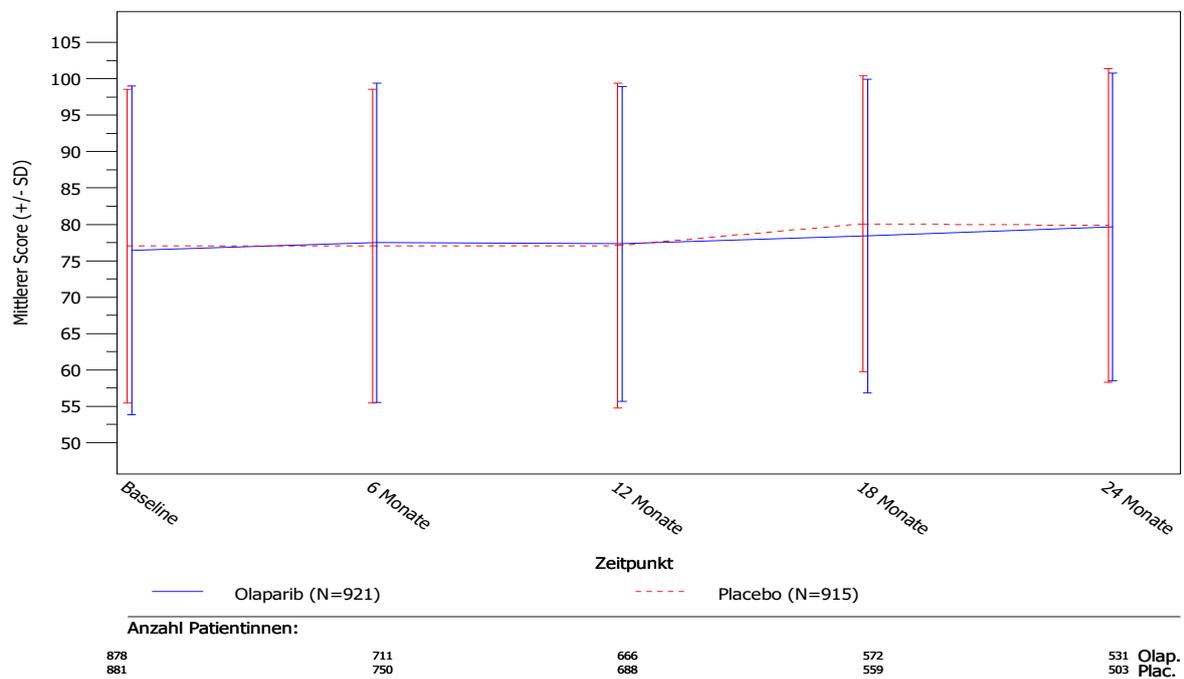


Abbildung 21: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

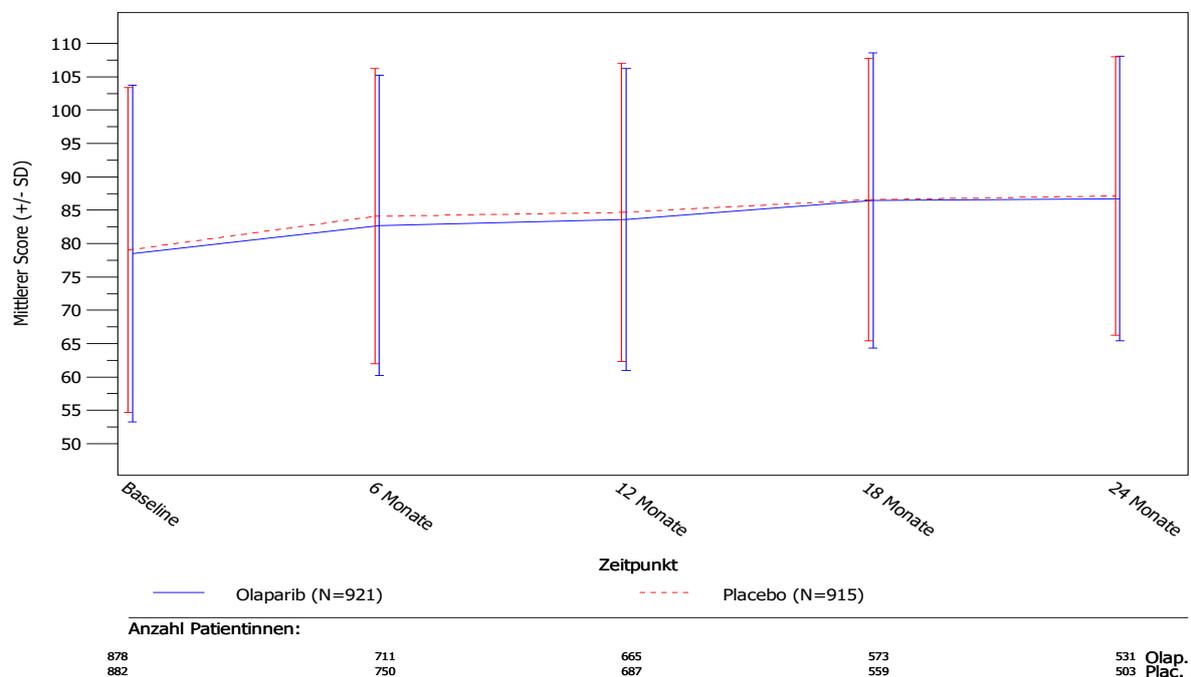


Abbildung 22: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| | N ^a | Ausgangswert MW (STD) | Adj. Veränderung MW (SE) | N ^a | Ausgangswert MW (STD) | Adj. Veränderung MW (SE) | MWD [95%-KI] p-Wert ^b SMD [95%-KI] p-Wert ^c |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 768 | 70,64 (19,31) | 1,62 (0,51) | 773 | 70,20 (19,07) | 3,45 (0,50) | -1,83 [-3,23; -0,43] 0,0107 -0,13 [-0,23; -0,03] 0,0107 |
| Physische Funktion | 772 | 86,32 (14,55) | 0,82 (0,35) | 774 | 86,40 (14,43) | 1,68 (0,35) | -0,86 [-1,83; 0,11] 0,0836 |
| Rollenfunktion | 772 | 80,12 (24,22) | 2,45 (0,58) | 774 | 81,31 (23,89) | 3,21 (0,58) | -0,76 [-2,38; 0,85] 0,3550 |
| Kognitive Funktion | 769 | 81,64 (20,99) | -1,82 (0,54) | 772 | 82,82 (20,22) | -1,73 (0,54) | -0,09 [-1,60; 1,42] 0,9084 |
| Emotionale Funktion | 769 | 76,99 (22,33) | -0,05 (0,54) | 771 | 77,77 (20,80) | -0,04 (0,54) | -0,02 [-1,51; 1,48] 0,9838 |
| Soziale Funktion | 769 | 78,63 (25,07) | 5,34 (0,57) | 773 | 79,28 (24,03) | 5,94 (0,57) | -0,60 [-2,19; 0,99] 0,4573 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS a: Anzahl an Patient:innen mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung. b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur. c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Von den sechs Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte nur die Skala Globaler Gesundheitsstatus einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Dieser war jedoch nicht klinisch relevant.

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.

4.3.1.3.1.5 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| OlympiA | <p>Gesamtraten für Unerwünschte Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: Anzahl an Patient:innen mit mindestens einem UE. • Nicht-schwere bzw. schwere UE: Anzahl an Patient:innen mit mindestens einem UE vom CTCAE-Grad 1 oder 2 (nicht-schwer) bzw. vom CTCAE-Grad ≥ 3 (schwer). • SUE: Anzahl an Patient:innen mit mindestens einem SUE. • UE, die zum Therapieabbruch führten: Anzahl an Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. <p>Unerwünschte Ereignisse dargestellt nach SOC und PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: Darstellung für UE unabhängig vom Schweregrad, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patient:innen für einen Studienarm mit $N > 100$ Patient:innen oder mindestens bei 10% Patient:innen für einen Studienarm mit $N \leq 100$ Patient:innen aufgetreten sind. • Schwere UE: Darstellung für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patient:innen für einen Studienarm mit $N > 200$ Patient:innen oder mindestens bei 5% Patient:innen für einen Studienarm mit $N \leq 200$ Patient:innen aufgetreten sind. • SUE: Darstellung für schwerwiegende UE, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patient:innen für einen Studienarm mit $N > 200$ Patient:innen oder mindestens bei 5% Patient:innen für einen Studienarm mit $N \leq 200$ Patient:innen aufgetreten sind. • UE, die zum Therapieabbruch führten: Deskriptive Darstellung ohne Angaben von Effektschätzern. <p>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse^a</p> <ul style="list-style-type: none"> • UESI unabhängig vom Schweregrad • Nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) • Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UESI <p>Ergänzend wurden die Gesamtraten für Unerwünschte Ereignisse post hoc ausgewertet.</p> <p>Alle UE ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation wurden ausgewertet. Für MDS/AML, neue primäre Malignome oder Pneumonitis erfolgt eine langfristige Erfassung über die 30 Tage Nachbeobachtungszeit hinausgehend bis zum</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | <p>Datenschnitt oder Tod. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 24.0) und CTCAE-Grad (Version 4.03).</p> <p>Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „penalized likelihood“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet [47]. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). Die Subgruppenanalysen erfolgten mittels Vierfeldertafel.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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 Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| OlympiA | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf allen randomisierten Patient:innen, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, durchgeführt. Die Zuweisung der Patient:innen in die Behandlungsgruppe erfolgte entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Studienmedikation, unabhängig davon, ob dies die beabsichtigte randomisierte Therapie war oder ob die Patient:innen die Therapie erhalten haben (SAS; Patient:innen mit positivem HRD-Status). Patient:innen, die mehr als eine Behandlung erhalten haben, wurden basierend auf ihrer zuerst erhaltenen Studienmedikation in die Behandlungsgruppen eingeteilt. 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.

Die Endpunkterheber waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen Gründen vorgesehen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde die Studienmedikation bei 6,3% (58 von 921) der Patient:innen im Olaparib- und bei 12,1% (111 von 915) der Patient:innen im Placebo-Arm entblindet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der UE lag für diesen Aspekt somit nicht vor.

Die mediane Beobachtungsdauer war in beiden Behandlungsarmen, mit 12,94 Monaten im Olaparib-Arm und 12,98 Monaten im Placebo-Arm, vergleichbar. Aufgrund der ähnlichen Beobachtungsdauer wurde auf die Darstellung von Ereigniszeitanalysen verzichtet.

Für den Endpunkt UE erfolgte eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als niedrig bewertet.

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

4.3.1.3.1.5.1 Gesamtraten für Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE nach Schweregrad, nicht-schwere und schwere UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|----------------------------|----------|---------------|---------|---------------|---|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI]; p-Wert ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^a RD [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| UE | 911 | 836 (91,8) | 904 | 758 (83,8) | 2,15 [1,60; 2,90]; <0,0001 1,09 [1,06; 1,13]; <0,0001 0,08 [0,05; 0,11]; <0,0001 |
| Nicht-schwere UE | 911 | 666 (73,1) | 904 | 676 (74,8) | 0,92 [0,74; 1,13]; 0,4170 0,98 [0,93; 1,03]; 0,4170 -0,02 [-0,06; 0,02]; 0,4170 |
| Schwere UE | 911 | 170 (18,7) | 904 | 82 (9,1) | 2,30 [1,74; 3,06]; <0,0001 2,06 [1,61; 2,65]; <0,0001 0,10 [0,06; 0,13]; <0,0001 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|--------------|---------|-------------|---|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95 %-KI]; p-Wert ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^a RD [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| SUE | 911 | 79 (8,7) | 904 | 78 (8,6) | 1,01 [0,72; 1,40]; 0,9737 1,01 [0,74; 1,36]; 0,9737 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9737 |
| Abbruch wegen UE | 911 | 98 (10,8) | 904 | 42 (4,7) | 2,47 [1,71; 3,63]; <0,0001 2,32 [1,65; 3,32]; <0,0001 0,06 [0,04; 0,09]; <0,0001 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set a: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „penalized likelihood“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Bei den meisten Patient:innen beider Behandlungsarme trat mindestens ein UE auf (92% im Olaparib-Arm und 84% im Placebo-Arm). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 1,09 [1,06; 1,13]; $p < 0,0001$). Nicht-schwere UE traten bei 73% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 75% der Patient:innen im Vergleichsarm auf. Bei der Betrachtung der schweren UE (UE CTCAE-Grad ≥ 3) wurde für 19% der Patient:innen im Olaparib-Arm und 9% der Patient:innen im Placebo-Arm mindestens ein Ereignis dokumentiert, der Unterschied war ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 2,06 [1,61; 2,65]; $p < 0,0001$). SUE traten bei 9% der Patient:innen in beiden Armen auf. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten im Olaparib-Arm bei 11% der Patient:innen und im Placebo-Arm bei 5% der Patient:innen auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 2,32 [1,65; 3,32]; $p < 0,0001$).

4.3.1.3.1.5.2 Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 911 | 505 (55,4) | 904 | 382 (42,3) | 1,70 [1,41; 2,05]; <0,0001 1,31 [1,19; 1,45]; <0,0001 0,13 [0,09; 0,18]; <0,0001 |
| Asthenie | 911 | 23 (2,5) | 904 | 12 (1,3) | 1,93 [0,97; 4,02]; 0,0614 1,90 [0,97; 3,93]; 0,0614 0,01 [-0,00; 0,03]; 0,0614 |
| Brustkorbbeschwerden | 911 | 5 (0,6) | 904 | 10 (1,1) | 0,49 [0,15; 1,39]; 0,1856 0,50 [0,16; 1,39]; 0,1856 -0,01 [-0,01; 0,00]; 0,1856 |
| Ermüdung | 911 | 366 (40,2) | 904 | 246 (27,2) | 1,80 [1,48; 2,19]; <0,0001 1,48 [1,29; 1,69]; <0,0001 0,13 [0,09; 0,17]; <0,0001 |
| Fieber | 911 | 48 (5,3) | 904 | 41 (4,5) | 1,17 [0,76; 1,80]; 0,4691 1,16 [0,77; 1,75]; 0,4691 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,4691 |
| Grippeähnliche Erkrankung | 911 | 58 (6,4) | 904 | 44 (4,9) | 1,33 [0,89; 2,00]; 0,1648 1,31 [0,90; 1,92]; 0,1648 0,01 [-0,01; 0,04]; 0,1648 |
| Ödem peripher | 911 | 25 (2,7) | 904 | 18 (2,0) | 1,39 [0,76; 2,6]; 0,2904 1,38 [0,76; 2,55]; 0,2904 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,2904 |
| Schmerz | 911 | 68 (7,5) | 904 | 74 (8,2) | 0,90 [0,64; 1,27]; 0,5671 0,91 [0,66; 1,25]; 0,5671 -0,01 [-0,03; 0,02]; 0,5671 |
| Schüttelfrost | 911 | 15 (1,7) | 904 | 10 (1,1) | 1,50 [0,68; 3,46]; 0,3217 1,49 [0,68; 3,41]; 0,3217 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3217 |
| Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs | 911 | 13 (1,4) | 904 | 11 (1,2) | 1,18 [0,52; 2,69]; 0,6949 1,17 [0,53; 2,66]; 0,6949 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6949 |
| Unwohlsein | 911 | 22 (2,4) | 904 | 10 (1,1) | 2,21 [1,07; 4,91]; 0,0320 2,18 [1,07; 4,80]; 0,0320 0,01 [0,00; 0,03]; 0,0320 |
| SOC: Augenerkrankungen | 911 | 40 (4,4) | 904 | 35 (3,9) | 1,14 [0,72; 1,82]; 0,5784 1,13 [0,73; 1,78]; 0,5784 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,5784 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Sehen verschwommen | 911 | 13 (1,4) | 904 | 11 (1,2) | 1,18 [0,52; 2,69]; 0,6949 1,17 [0,53; 2,66]; 0,6949 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6949 |
| Trockenes Auge | 911 | 11 (1,2) | 904 | 9 (1,0) | 1,22 [0,50; 3,03]; 0,6652 1,21 [0,50; 3,00]; 0,6652 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6652 |
| SOC: Endokrine Erkrankungen | 911 | 5 (0,6) | 904 | 12 (1,3) | 0,41 [0,13; 1,11]; 0,0806 0,41 [0,13; 1,11]; 0,0806 -0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0806 |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 911 | 172 (18,9) | 904 | 164 (18,1) | 1,05 [0,83; 1,33]; 0,6853 1,04 [0,86; 1,26]; 0,6853 0,01 [-0,03; 0,04]; 0,6853 |
| Allergische Rhinitis | 911 | 12 (1,3) | 904 | 12 (1,3) | 0,99 [0,44; 2,24]; 0,9848 0,99 [0,44; 2,22]; 0,9848 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9848 |
| Dyspnoe | 911 | 38 (4,2) | 904 | 30 (3,3) | 1,27 [0,78; 2,08]; 0,3383 1,26 [0,79; 2,02]; 0,3383 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3383 |
| Husten | 911 | 77 (8,5) | 904 | 73 (8,1) | 1,05 [0,75; 1,47]; 0,7705 1,05 [0,77; 1,42]; 0,7705 0,00 [-0,02; 0,03]; 0,7705 |
| Husten mit Auswurf | 911 | 10 (1,1) | 904 | 4 (0,4) | 2,50 [0,83; 9,13]; 0,1049 2,48 [0,83; 9,02]; 0,1049 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1049 |
| Nasenverstopfung | 911 | 8 (0,9) | 904 | 12 (1,3) | 0,66 [0,26; 1,60]; 0,3577 0,66 [0,26; 1,59]; 0,3577 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,3577 |
| Schmerzen im Oropharynx | 911 | 30 (3,3) | 904 | 30 (3,3) | 0,99 [0,59; 1,66]; 0,9758 0,99 [0,60; 1,64]; 0,9758 -0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9758 |
| SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 911 | 72 (7,9) | 904 | 85 (9,4) | 0,83 [0,59; 1,15]; 0,2557 0,84 [0,62; 1,13]; 0,2557 -0,01 [-0,04; 0,01]; 0,2557 |
| Brustschmerz | 911 | 28 (3,1) | 904 | 36 (4,0) | 0,76 [0,46; 1,26]; 0,2934 0,77 [0,47; 1,25]; 0,2934 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,2934 |
| Vulvovaginale Trockenheit | 911 | 12 (1,3) | 904 | 12 (1,3) | 0,99 [0,44; 2,24]; 0,9848 0,99 [0,44; 2,22]; 0,9848 -0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9848 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 911 | 157 (17,2) | 904 | 171 (18,9) | 0,89 [0,70; 1,13]; 0,3517 0,91 [0,75; 1,11]; 0,3517 -0,02 [-0,05; 0,02]; 0,3517 |
| Alopezie | 911 | 23 (2,5) | 904 | 23 (2,5) | 0,99 [0,55; 1,79]; 0,9789 0,99 [0,56; 1,76]; 0,9789 -0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9789 |
| Ausschlag | 911 | 13 (1,4) | 904 | 16 (1,8) | 0,80 [0,38; 1,68]; 0,5599 0,81 [0,38; 1,66]; 0,5599 -0,00 [-0,02; 0,01]; 0,5599 |
| Ausschlag makulo-papulös | 911 | 27 (3,0) | 904 | 25 (2,8) | 1,07 [0,62; 1,87]; 0,8001 1,07 [0,63; 1,84]; 0,8001 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,8001 |
| Dermatitis akneiform | 911 | 18 (2,0) | 904 | 12 (1,3) | 1,50 [0,72; 3,21]; 0,2770 1,49 [0,73; 3,16]; 0,2770 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,2770 |
| Pruritus | 911 | 25 (2,7) | 904 | 37 (4,1) | 0,66 [0,39; 1,10]; 0,1127 0,67 [0,40; 1,10]; 0,1127 -0,01 [-0,03; 0,00]; 0,1127 |
| Trockene Haut | 911 | 13 (1,4) | 904 | 13 (1,4) | 0,99 [0,45; 2,17]; 0,9842 0,99 [0,46; 2,15]; 0,9842 -0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9842 |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 911 | 34 (3,7) | 904 | 29 (3,2) | 1,17 [0,71; 1,95]; 0,5416 1,16 [0,72; 1,9]; 0,5416 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,5416 |
| Pollakisurie | 911 | 7 (0,8) | 904 | 10 (1,1) | 0,69 [0,25; 1,81]; 0,4539 0,69 [0,25; 1,80]; 0,4539 -0,00 [-0,01; 0,01]; 0,4539 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 911 | 229 (25,1) | 904 | 43 (4,8) | 6,72 [4,83; 9,57]; <0,0001 5,28 [3,91; 7,33]; <0,0001 0,20 [0,17; 0,24]; <0,0001 |
| Anämie | 911 | 215 (23,6) | 904 | 35 (3,9) | 7,67 [5,36; 11,29]; <0,0001 6,10 [4,38; 8,76]; <0,0001 0,20 [0,17; 0,23]; <0,0001 |
| Leukopenie | 911 | 10 (1,1) | 904 | 2 (0,2) | 5,01 [1,31; 32,62]; 0,0161 4,96 [1,31; 32,22]; 0,0161 0,01 [0,00; 0,02]; 0,0161 |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 911 | 654 (71,8) | 904 | 430 (47,6) | 2,81 [2,31; 3,41]; <0,0001 1,51 [1,40; 1,64]; <0,0001 0,24 [0,20; 0,29]; <0,0001 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---------------------------------------|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Abdominale Beschwerden | 911 | 14 (1,5) | 904 | 5 (0,6) | 2,81 [1,07; 8,71]; 0,0356 2,78 [1,07; 8,57]; 0,0356 0,01 [0,00; 0,02]; 0,0356 |
| Abdominalschmerz | 911 | 86 (9,4) | 904 | 68 (7,5) | 1,28 [0,92; 1,79]; 0,1421 1,25 [0,93; 1,71]; 0,1421 0,02 [-0,01; 0,04]; 0,1421 |
| Bauch aufgetrieben | 911 | 24 (2,6) | 904 | 12 (1,3) | 2,01 [1,02; 4,19]; 0,0438 1,98 [1,02; 4,08]; 0,0438 0,01 [0,00; 0,03]; 0,0438 |
| Diarrhoe | 911 | 160 (17,6) | 904 | 124 (13,7) | 1,34 [1,04; 1,73]; 0,0240 1,28 [1,03; 1,59]; 0,0240 0,04 [0,01; 0,07]; 0,0240 |
| Dyspepsie | 911 | 55 (6,0) | 904 | 37 (4,1) | 1,51 [0,99; 2,32]; 0,0582 1,48 [0,99; 2,23]; 0,0582 0,02 [-0,00; 0,04]; 0,0582 |
| Erbrechen | 911 | 206 (22,6) | 904 | 74 (8,2) | 3,28 [2,48; 4,38]; <0,0001 2,76 [2,17; 3,57]; <0,0001 0,14 [0,11; 0,18]; <0,0001 |
| Flatulenz | 911 | 10 (1,1) | 904 | 7 (0,8) | 1,42 [0,54; 3,93]; 0,4734 1,42 [0,55; 3,89]; 0,4734 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,4734 |
| Gastritis | 911 | 18 (2,0) | 904 | 6 (0,7) | 3,02 [1,26; 8,35]; 0,0123 2,98 [1,25; 8,18]; 0,0123 0,01 [0,00; 0,02]; 0,0123 |
| Gastrointestinale Schmerzen | 911 | 11 (1,2) | 904 | 5 (0,6) | 2,20 [0,80; 7,00]; 0,1311 2,18 [0,80; 6,90]; 0,1311 0,01 [-0,00; 0,02]; 0,1311 |
| Gastroösophageale Refluxerkrankung | 911 | 32 (3,5) | 904 | 11 (1,2) | 2,96 [1,53; 6,17]; 0,0010 2,89 [1,51; 5,96]; 0,0010 0,02 [0,01; 0,04]; 0,0010 |
| Mundschmerzen | 911 | 10 (1,1) | 904 | 4 (0,4) | 2,50 [0,83; 9,13]; 0,1049 2,48 [0,83; 9,02]; 0,1049 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1049 |
| Mundtrockenheit | 911 | 19 (2,1) | 904 | 15 (1,7) | 1,26 [0,64; 2,54]; 0,5025 1,26 [0,64; 2,50]; 0,5025 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5025 |
| Mundulzeration | 911 | 11 (1,2) | 904 | 5 (0,6) | 2,20 [0,80; 7,00]; 0,1311 2,18 [0,80; 6,90]; 0,1311 0,01 [-0,00; 0,02]; 0,1311 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Obstipation | 911 | 84 (9,2) | 904 | 78 (8,6) | 1,08 [0,78; 1,49]; 0,6581 1,07 [0,80; 1,44]; 0,6581 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,6581 |
| Schmerzen Oberbauch | 911 | 45 (4,9) | 904 | 35 (3,9) | 1,29 [0,82; 2,04]; 0,2671 1,28 [0,83; 1,98]; 0,2671 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,2671 |
| Stomatitis | 911 | 81 (8,9) | 904 | 36 (4,0) | 2,35 [1,58; 3,56]; <0,0001 2,23 [1,54; 3,31]; <0,0001 0,05 [0,03; 0,07]; <0,0001 |
| Übelkeit | 911 | 519 (57,0) | 904 | 213 (23,6) | 4,30 [3,51; 5,26]; <0,0001 2,42 [2,13; 2,76]; <0,0001 0,33 [0,29; 0,38]; <0,0001 |
| Zahnschmerzen | 911 | 9 (1,0) | 904 | 12 (1,3) | 0,74 [0,30; 1,76]; 0,4982 0,74 [0,31; 1,75]; 0,4982 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,4982 |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | 911 | 13 (1,4) | 904 | 9 (1,0) | 1,44 [0,62; 3,50]; 0,3997 1,43 [0,62; 3,46]; 0,3997 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,3997 |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 911 | 370 (40,6) | 904 | 297 (32,9) | 1,40 [1,15; 1,69]; 0,0006 1,24 [1,09; 1,40]; 0,0006 0,08 [0,03; 0,12]; 0,0006 |
| Aufmerksamkeits- störungen | 911 | 13 (1,4) | 904 | 8 (0,9) | 1,62 [0,68; 4,11]; 0,2779 1,61 [0,68; 4,06]; 0,2779 0,01 [-0,00; 0,02]; 0,2779 |
| Dysgeusie | 911 | 107 (11,8) | 904 | 38 (4,2) | 3,03 [2,09; 4,5]; <0,0001 2,79 [1,97; 4,05]; <0,0001 0,08 [0,05; 0,10]; <0,0001 |
| Kopfschmerzen | 911 | 180 (19,8) | 904 | 152 (16,8) | 1,22 [0,96; 1,55]; 0,1046 1,18 [0,97; 1,43]; 0,1046 0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1046 |
| Paraesthesie | 911 | 20 (2,2) | 904 | 21 (2,3) | 0,94 [0,50; 1,76]; 0,8548 0,95 [0,51; 1,74]; 0,8548 0,00 [-0,02; 0,01]; 0,8548 |
| Periphere sensorische Neuropathie | 911 | 29 (3,2) | 904 | 36 (4,0) | 0,79 [0,48; 1,30]; 0,3593 0,80 [0,49; 1,29]; 0,3593 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,3593 |
| Schwindelgefühl | 911 | 104 (11,4) | 904 | 66 (7,3) | 1,64 [1,19; 2,27]; 0,0025 1,56 [1,17; 2,11]; 0,0025 0,04 [0,01; 0,07]; 0,0025 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 911 | 43 (4,7) | 904 | 47 (5,2) | 0,90 [0,59; 1,38]; 0,6383 0,91 [0,60; 1,36]; 0,6383 -0,00 [-0,02; 0,02]; 0,6383 |
| Ohrschmerzen | 911 | 8 (0,9) | 904 | 10 (1,1) | 0,79 [0,30; 2,02]; 0,6237 0,79 [0,30; 2,00]; 0,6237 -0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6237 |
| Tinnitus | 911 | 10 (1,1) | 904 | 8 (0,9) | 1,24 [0,49; 3,27]; 0,6471 1,24 [0,49; 3,24]; 0,6471 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6471 |
| Vertigo | 911 | 21 (2,3) | 904 | 25 (2,8) | 0,83 [0,46; 1,49]; 0,5325 0,83 [0,47; 1,48]; 0,5325 -0,00 [-0,02; 0,01]; 0,5325 |
| SOC: Gefäßerkrankungen | 911 | 123 (13,5) | 904 | 135 (14,9) | 0,89 [0,68; 1,16]; 0,3823 0,90 [0,72; 1,13]; 0,3823 -0,01 [-0,05; 0,02]; 0,3823 |
| Hitzewallung | 911 | 73 (8,0) | 904 | 74 (8,2) | 0,98 [0,70; 1,37]; 0,8928 0,98 [0,72; 1,34]; 0,8928 -0,00 [-0,03; 0,02]; 0,8928 |
| Hypertonie | 911 | 21 (2,3) | 904 | 26 (2,9) | 0,80 [0,44; 1,42]; 0,4434 0,80 [0,45; 1,41]; 0,4434 -0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4434 |
| Hypotonie | 911 | 10 (1,1) | 904 | 4 (0,4) | 2,50 [0,83; 9,13]; 0,1049 2,48 [0,83; 9,02]; 0,1049 0,01 [-0,00; 0,02]; 0,1049 |
| Lymphoedem | 911 | 19 (2,1) | 904 | 30 (3,3) | 0,62 [0,34; 1,10]; 0,1037 0,63 [0,35; 1,10]; 0,1037 -0,01 [-0,03; 0,00]; 0,1037 |
| SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) | 911 | 6 (0,7) | 904 | 26 (2,9) | 0,22 [0,08; 0,51]; 0,0002 0,23 [0,09; 0,52]; 0,0002 -0,02 [-0,04; -0,01]; 0,0002 |
| SOC: Herzerkrankungen | 911 | 42 (4,6) | 904 | 26 (2,9) | 1,63 [0,99; 2,72]; 0,0507 1,60 [0,99; 2,62]; 0,0507 0,02 [0,00; 0,04]; 0,0507 |
| Palpitationen | 911 | 24 (2,6) | 904 | 12 (1,3) | 2,01 [1,02; 4,19]; 0,0438 1,98 [1,02; 4,08]; 0,0438 0,01 [0,00; 0,03]; 0,0438 |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 911 | 287 (31,5) | 904 | 306 (33,9) | 0,90 [0,74; 1,09]; 0,2867 0,93 [0,82; 1,06]; 0,2867 -0,02 [-0,07; 0,02]; 0,2867 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|-------------------------------------|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Bronchitis | 911 | 15 (1,7) | 904 | 16 (1,8) | 0,93 [0,45; 1,90]; 0,8393 0,93 [0,46; 1,88]; 0,8393 -0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8393 |
| Grippe | 911 | 8 (0,9) | 904 | 10 (1,1) | 0,79 [0,30; 2,02]; 0,6237 0,79 [0,30; 2,00]; 0,6237 -0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6237 |
| Harnwegsinfektion | 911 | 39 (4,3) | 904 | 43 (4,8) | 0,90 [0,57; 1,40]; 0,6256 0,90 [0,59; 1,37]; 0,6256 -0,00 [-0,02; 0,01]; 0,6256 |
| Hautinfektion | 911 | 12 (1,3) | 904 | 11 (1,2) | 1,08 [0,47; 2,51]; 0,8483 1,08 [0,48; 2,48]; 0,8483 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8483 |
| Herpes zoster | 911 | 8 (0,9) | 904 | 14 (1,6) | 0,56 [0,22; 1,32]; 0,1891 0,57 [0,23; 1,32]; 0,1891 -0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1891 |
| Infektion der oberen Atemwege | 911 | 79 (8,7) | 904 | 75 (8,3) | 1,05 [0,75; 1,46]; 0,7742 1,05 [0,77; 1,42]; 0,7742 0,00 [-0,02; 0,03]; 0,7742 |
| Mastitis | 911 | 7 (0,8) | 904 | 14 (1,6) | 0,49 [0,19; 1,19]; 0,1167 0,50 [0,19; 1,19]; 0,1167 -0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1167 |
| Nasopharyngitis | 911 | 31 (3,4) | 904 | 52 (5,8) | 0,58 [0,36; 0,90]; 0,0161 0,59 [0,38; 0,91]; 0,0161 -0,02 [-0,04; -0,00]; 0,0161 |
| Pharyngitis | 911 | 14 (1,5) | 904 | 9 (1,0) | 1,55 [0,68; 3,74]; 0,3007 1,54 [0,68; 3,69]; 0,3007 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3007 |
| Rhinitis | 911 | 15 (1,7) | 904 | 6 (0,7) | 2,51 [1,01; 7,05]; 0,0466 2,48 [1,01; 6,93]; 0,0466 0,01 [0,00; 0,02]; 0,0466 |
| Sinusitis | 911 | 20 (2,2) | 904 | 14 (1,6) | 1,43 [0,72; 2,90]; 0,3083 1,42 [0,73; 2,85]; 0,3083 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3083 |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 911 | 120 (13,2) | 904 | 128 (14,2) | 0,92 [0,70; 1,20]; 0,5405 0,93 [0,74; 1,17]; 0,5405 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5405 |
| Angst | 911 | 29 (3,2) | 904 | 33 (3,7) | 0,87 [0,52; 1,44]; 0,5837 0,87 [0,53; 1,42]; 0,5837 -0,00 [-0,02; 0,01]; 0,5837 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Depression | 911 | 31 (3,4) | 904 | 38 (4,2) | 0,80 [0,49; 1,30]; 0,3721 0,81 [0,51; 1,29]; 0,3721 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,3721 |
| Schlaflosigkeit | 911 | 67 (7,4) | 904 | 60 (6,6) | 1,12 [0,78; 1,61]; 0,5490 1,11 [0,79; 1,55]; 0,5490 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5490 |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 911 | 280 (30,7) | 904 | 307 (34,0) | 0,86 [0,71; 1,05]; 0,1419 0,91 [0,79; 1,03]; 0,1419 -0,03 [-0,08; 0,01]; 0,1419 |
| Arthralgie | 911 | 89 (9,8) | 904 | 114 (12,6) | 0,75 [0,56; 1,01]; 0,0546 0,77 [0,60; 1,01]; 0,0546 -0,03 [-0,06; 0,00]; 0,0546 |
| Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend | 911 | 26 (2,9) | 904 | 27 (3,0) | 0,95 [0,55; 1,65]; 0,8667 0,96 [0,56; 1,63]; 0,8667 -0,00 [-0,02; 0,01]; 0,8667 |
| Knochenschmerzen | 911 | 24 (2,6) | 904 | 23 (2,5) | 1,04 [0,58; 1,86]; 0,9037 1,04 [0,59; 1,83]; 0,9037 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,9037 |
| Muskelspasmen | 911 | 15 (1,7) | 904 | 10 (1,1) | 1,50 [0,68; 3,46]; 0,3217 1,49 [0,68; 3,41]; 0,3217 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3217 |
| Muskuläre Schwäche | 911 | 7 (0,8) | 904 | 10 (1,1) | 0,69 [0,25; 1,81]; 0,4539 0,69 [0,25; 1,80]; 0,4539 -0,00 [-0,01; 0,01]; 0,4539 |
| Myalgie | 911 | 49 (5,4) | 904 | 49 (5,4) | 0,99 [0,66; 1,49]; 0,9687 0,99 [0,67; 1,46]; 0,9687 -0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9687 |
| Nackenschmerzen | 911 | 15 (1,7) | 904 | 13 (1,4) | 1,15 [0,54; 2,46]; 0,7185 1,14 [0,55; 2,43]; 0,7185 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7185 |
| Rückenschmerzen | 911 | 62 (6,8) | 904 | 73 (8,1) | 0,83 [0,58; 1,18]; 0,3025 0,84 [0,61; 1,17]; 0,3025 -0,01 [-0,04; 0,01]; 0,3025 |
| Schmerz in einer Extremität | 911 | 61 (6,7) | 904 | 63 (7,0) | 0,96 [0,66; 1,38]; 0,8176 0,96 [0,68; 1,35]; 0,8176 -0,00 [-0,03; 0,02]; 0,8176 |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 911 | 155 (17,0) | 904 | 88 (9,7) | 1,90 [1,44; 2,52]; <0,0001 1,75 [1,37; 2,24]; <0,0001 0,07 [0,04; 0,10]; <0,0001 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Appetit vermindert | 911 | 119 (13,1) | 904 | 53 (5,9) | 2,41 [1,73; 3,41]; <0,0001 2,23 [1,64; 3,06]; <0,0001 0,07 [0,05; 0,10]; <0,0001 |
| SOC: Untersuchungen | 911 | 285 (31,3) | 904 | 185 (20,5) | 1,77 [1,43; 2,19]; <0,0001 1,53 [1,30; 1,80]; <0,0001 0,11 [0,07; 0,15]; <0,0001 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 911 | 24 (2,6) | 904 | 41 (4,5) | 0,57 [0,34; 0,94]; 0,0285 0,58 [0,35; 0,94]; 0,0285 -0,02 [-0,04; -0,00]; 0,0285 |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 911 | 12 (1,3) | 904 | 16 (1,8) | 0,74 [0,34; 1,57]; 0,4332 0,74 [0,35; 1,56]; 0,4332 -0,00 [-0,02; 0,01]; 0,4332 |
| Aspartataminotransferase erhöht | 911 | 23 (2,5) | 904 | 28 (3,1) | 0,81 [0,46; 1,42]; 0,4601 0,82 [0,47; 1,40]; 0,4601 -0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4601 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 911 | 4 (0,4) | 904 | 13 (1,4) | 0,30 [0,08; 0,86]; 0,0235 0,31 [0,09; 0,86]; 0,0235 -0,01 [-0,02; -0,00]; 0,0235 |
| Gewicht erhöht | 911 | 5 (0,6) | 904 | 15 (1,7) | 0,33 [0,11; 0,85]; 0,0205 0,33 [0,11; 0,85]; 0,0205 -0,01 [-0,02; -0,00]; 0,0205 |
| Gewicht erniedrigt | 911 | 15 (1,7) | 904 | 12 (1,3) | 1,24 [0,58; 2,73]; 0,5740 1,24 [0,58; 2,69]; 0,5740 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5740 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 911 | 18 (2,0) | 904 | 3 (0,3) | 6,05 [2,04; 25,90]; 0,0006 5,95 [2,02; 25,35]; 0,0006 0,02 [0,01; 0,03]; 0,0006 |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 911 | 144 (15,8) | 904 | 52 (5,8) | 3,08 [2,22; 4,32]; <0,0001 2,75 [2,04; 3,76]; <0,0001 0,10 [0,07; 0,13]; <0,0001 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 911 | 62 (6,8) | 904 | 15 (1,7) | 4,33 [2,51; 7,95]; <0,0001 4,10 [2,42; 7,43]; <0,0001 0,05 [0,03; 0,07]; <0,0001 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 911 | 147 (16,1) | 904 | 59 (6,5) | 2,76 [2,02; 3,81]; <0,0001 2,47 [1,87; 3,32]; <0,0001 0,10 [0,07; 0,13]; <0,0001 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 911 | 36 (4,0) | 904 | 12 (1,3) | 3,06 [1,63; 6,17]; 0,0004 2,98 [1,61; 5,93]; 0,0004 0,03 [0,01; 0,04]; 0,0004 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|-------------|---------|-------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 911 | 50 (5,5) | 904 | 80 (8,9) | 0,60 [0,41; 0,86]; 0,0053 0,62 [0,44; 0,87]; 0,0053 -0,03 [-0,06; -0,01]; 0,0053 |
| Kontusion | 911 | 4 (0,4) | 904 | 12 (1,3) | 0,33 [0,09; 0,95]; 0,0385 0,33 [0,09; 0,95]; 0,0385 -0,01 [-0,02; -0,00]; 0,0385 |

Datenquelle: [3]
Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set
a: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „penalized likelihood“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Betrachtung der häufigen UE jeglichen Schweregrades lagen bei folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- UE der **SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** traten bei 55,4% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 42,3% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,31 [1,19; 1,45]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf den PT Ermüdung und Unwohlsein.
 - Insgesamt wurde für 40,2% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 27,2% der Patient:innen im Placebo-Arm **Ermüdung** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 1,48 [1,29; 1,69]; p<0,0001).
 - Insgesamt wurde für 2,4% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 1,1% der Patient:innen im Placebo-Arm **Unwohlsein** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,18 [1,07; 4,80]; p=0,0320).
- UE der **SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** traten bei 25,1% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 4,8% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 5,28 [3,91; 7,33]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf den PT Anämie und Leukopenie.
 - Insgesamt wurde für 23,6% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 3,9% der Patient:innen im Placebo-Arm **Anämie** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 6,10 [4,38; 8,76]; p<0,0001).

- Insgesamt wurde für 1,1% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 0,2% der Patient:innen im Placebo-Arm **Leukopenie** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 4,96 [1,31; 32,22]; p=0,0161).
- UE der **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** traten bei 71,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 47,6% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,51 [1,40; 1,64]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf den PT Abdominale Beschwerden, Bauch aufgetrieben, Diarrhoe, Erbrechen, Gastritis, Gastroösophageale Refluxerkrankung, Stomatitis und Übelkeit.
 - Insgesamt wurde für 1,5% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 0,6% der Patient:innen im Placebo-Arm **Abdominale Beschwerden** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,78 [1,07; 8,57]; p=0,0356).
 - Insgesamt wurde für 2,6% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 1,3% der Patient:innen im Placebo-Arm **Bauch aufgetrieben** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 1,98 [1,02; 4,08]; p=0,0438).
 - Insgesamt wurde für 17,6% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 13,7% der Patient:innen im Placebo-Arm **Diarrhoe** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 1,28 [1,03; 1,59]; p=0,0240).
 - Insgesamt wurde für 22,6% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 8,2% der Patient:innen im Placebo-Arm **Erbrechen** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,76 [2,17; 3,57]; p<0,0001).
 - Insgesamt wurde für 2,0% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 0,7% der Patient:innen im Placebo-Arm **Gastritis** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,98 [1,25; 8,18]; p<0,0123).
 - Insgesamt wurde für 3,5% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 1,2% der Patient:innen im Placebo-Arm **Gastroösophageale Refluxerkrankung** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,89 [1,51; 5,96]; p=0,0010).
 - Insgesamt wurde für 8,9% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 4,0% der Patient:innen im Placebo-Arm **Stomatitis** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,23 [1,54; 3,31]; p<0,0001).
 - Insgesamt wurde für 57,0% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 23,6% der Patient:innen im Placebo-Arm **Übelkeit** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,42 [2,13; 2,76]; p<0,0001).
- UE der **SOC Erkrankungen des Nervensystems** traten bei 40,6% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 32,9% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,24 [1,09; 1,40]; p=0,0006). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf den PT Dysgeusie und Schwindelgefühl.

- Insgesamt wurde für 11,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 4,2% der Patient:innen im Placebo-Arm **Dysgeusie** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,79 [1,97; 4,05]; p<0,0001).
- Insgesamt wurde für 11,4% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 7,3% der Patient:innen im Placebo-Arm **Schwindelgefühl** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 1,56 [1,17; 2,11]; p=0,0025).
- UE der **SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** traten bei 0,7% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 2,9% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 0,23 [0,09; 0,52]; p=0,0002).
- UE des **PT Palpitationen** (aus der SOC Herzerkrankungen) traten bei 2,6% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 1,3% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,98 [1,02; 4,08]; p=0,0438).
- UE des **PT Nasopharyngitis** (aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) traten bei 3,4% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 5,8% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 0,59 [0,38; 0,91]; p=0,0161).
- UE des **PT Rhinitis** (aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) traten bei 1,7% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 0,7% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 2,48 [1,01; 6,93]; p=0,0466).
- UE der **SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** traten bei 17,0% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 9,7% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,75 [1,37; 2,24]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Appetit vermindert.
 - Insgesamt wurde für 13,1% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 5,9% der Patient:innen im Placebo-Arm **Appetit vermindert** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,23 [1,64; 3,06]; p<0,0001).
- UE der **SOC Untersuchungen** traten bei 31,3% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 20,5% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,53 [1,30; 1,80]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf den PT Alaninaminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Gewicht erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt, Lymphozytenzahl erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt und Thrombozytenzahl vermindert.
 - Insgesamt wurde für 2,6% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 4,5% der Patient:innen im Placebo-Arm **Alaninaminotransferase erhöht** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 0,58 [0,35; 0,94]; p=0,0285).
 - Insgesamt wurde für 0,4% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 1,4% der Patient:innen im Placebo-Arm **Bilirubin im Blut erhöht** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 0,31 [0,09; 0,86]; p=0,0235).

- Insgesamt wurde für 0,6% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 1,7% der Patient:innen im Placebo-Arm **Gewicht erhöht** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 0,33 [0,11; 0,85]; p=0,0205).
- Insgesamt wurde für 2,0% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 0,3% der Patient:innen im Placebo-Arm **Kreatinin im Blut erhöht** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 5,95 [2,02; 25,35]; p=0,0006).
- Insgesamt wurde für 15,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 5,8% der Patient:innen im Placebo-Arm **Leukozytenzahl erniedrigt** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,75 [2,04; 3,76]; p<0,0001).
- Insgesamt wurde für 6,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 1,7% der Patient:innen im Placebo-Arm **Lymphozytenzahl erniedrigt** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 4,10 [2,42; 7,43]; p<0,0001).
- Insgesamt wurde für 16,1% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 6,5% der Patient:innen im Placebo-Arm **Neutrophilenzahl erniedrigt** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,47 [1,87; 3,32]; p<0,0001).
- Insgesamt wurde für 4,0% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 1,3% der Patient:innen im Placebo-Arm **Thrombozytenzahl vermindert** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 2,98 [1,61; 5,93]; p=0,0004).
- UE der **SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** traten bei 5,5% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 8,9% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 0,62 [0,44; 0,87]; p=0,0053). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Kontusion.
 - Insgesamt wurde für 0,4% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 1,3% der Patient:innen im Placebo-Arm **Kontusion** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 0,33 [0,09; 0,95]; p=0,0385).

4.3.1.3.1.5.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|-------------|---------|------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 911 | 13 (1,4) | 904 | 6 (0,7) | 2,17 [0,85; 6,19]; 0,1059 2,15 [0,85; 6,10]; 0,1059 0,01 [-0,00; 0,02]; 0,1059 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|-------------|---------|-------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Ermüdung | 911 | 10 (1,1) | 904 | 2 (0,2) | 5,01 [1,31; 32,62]; 0,0161 4,96 [1,31; 32,22]; 0,0161 0,01 [0,00; 0,02]; 0,0161 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 911 | 47 (5,2) | 904 | 2 (0,2) | 24,53 [7,57; 150,43]; <0,0001 23,32 [7,26; 142,46]; <0,0001 0,05 [0,04; 0,07]; <0,0001 |
| Anämie | 911 | 41 (4,5) | 904 | 2 (0,2) | 21,25 [6,51; 130,65]; <0,0001 20,34 [6,29; 124,59]; <0,0001 0,04 [0,03; 0,06]; <0,0001 |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 911 | 16 (1,8) | 904 | 7 (0,8) | 2,29 [0,97; 5,98]; 0,0580 2,27 [0,97; 5,88]; 0,0580 0,01 [-0,00; 0,02]; 0,0580 |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 911 | 10 (1,1) | 904 | 5 (0,6) | 2,00 [0,71; 6,43]; 0,1957 1,98 [0,71; 6,35]; 0,1957 0,01 [-0,00; 0,01]; 0,1957 |
| SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 911 | 5 (0,6) | 904 | 11 (1,2) | 0,45 [0,14; 1,24]; 0,1235 0,45 [0,14; 1,23]; 0,1235 -0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1235 |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 911 | 21 (2,3) | 904 | 16 (1,8) | 1,31 [0,68; 2,56]; 0,4190 1,30 [0,69; 2,52]; 0,4190 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,4190 |
| SOC: Untersuchungen | 911 | 50 (5,5) | 904 | 10 (1,1) | 5,19 [2,73; 10,92]; <0,0001 4,96 [2,65; 10,33]; <0,0001 0,04 [0,03; 0,06]; <0,0001 |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 911 | 13 (1,4) | 904 | 1 (0,1) | 13,07 [2,60; 237,60]; 0,0005 12,90 [2,58; 233,98]; 0,0005 0,01 [0,01; 0,02]; 0,0005 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 911 | 12 (1,3) | 904 | 0 (0,0) | 25,13 [3,31; 3222,94]; 0,0002 24,81 [1,47; 418,37]; 0,0259 0,01 [0,01; 0,02]; 0,0013 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 911 | 30 (3,3) | 904 | 3 (0,3) | 10,23 [3,63; 42,76]; <0,0001 9,92 [3,55; 41,28]; <0,0001 0,03 [0,02; 0,04]; <0,0001 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|-------|---------|-------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Datenquelle: [3] | | | | | |
| Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set | | | | | |
| a: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „penalized likelihood“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Bei Betrachtung der häufigen Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) lagen bei folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- Schwere UE des **PT Ermüdung** (aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) traten bei 1,1% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 4,96 [1,31; 32,22]; p=0,0161).
- Schwere UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 der **SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** traten bei 5,2% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 23,32 [7,26; 142,46]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf dem PT Anämie.
 - Insgesamt wurde für 4,5% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 0,2% der Patient:innen im Placebo-Arm **Anämie** als schweres UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 dokumentiert (RR [95%-KI]: 20,34 [6,29; 124,59]; p<0,0001).
- UE der **SOC Untersuchungen** traten bei 5,5% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 1,1% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 4,96 [2,65; 10,33]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt.
 - Insgesamt wurde für 3,3% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 0,3% der Patient:innen im Placebo-Arm **Neutrophilenzahl erniedrigt** als UE dokumentiert (RR [95%-KI]: 9,92 [3,55; 41,28]; p<0,0001).

4.3.1.3.1.5.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|-------------|---------|-------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 911 | 18 (2,0) | 904 | 1 (0,1) | 18,20 [3,75; 327,65]; <0,0001 17,86 [3,70; 320,86]; <0,0001 0,02 [0,01; 0,03]; <0,0001 |
| Anämie | 911 | 15 (1,7) | 904 | 1 (0,1) | 15,12 [3,05; 273,50]; 0,0001 14,88 [3,03; 268,74]; 0,0001 0,02 [0,01; 0,03]; 0,0001 |
| SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 911 | 5 (0,6) | 904 | 20 (2,2) | 0,24 [0,08; 0,61]; 0,0017 0,25 [0,08; 0,61]; 0,0017 -0,02 [-0,03; -0,01]; 0,0017 |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 911 | 16 (1,8) | 904 | 15 (1,7) | 1,06 [0,52; 2,18]; 0,8733 1,06 [0,52; 2,15]; 0,8733 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8733 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set a: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „penalized likelihood“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Bei Betrachtung der häufigen Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse lagen bei folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- SUE der **SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** traten bei 2,0% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 0,1% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 17,86 [3,70; 320,86]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Anämie.
 - Insgesamt wurde für 1,7% der Patient:innen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 0,1% der Patient:innen im Placebo-Arm **Anämie** als SUE dokumentiert (RR [95%-KI]: 14,88 [3,03; 268,74]; p=0,0001).
- SUE der **SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** traten bei 0,6% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 2,2% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 0,25 [0,08; 0,61]; p=0,0017).

4.3.1.3.1.5.5 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | |
|---|----------|----------|---------|---------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 911 | 18 (2,0) | 904 | 4 (0,4) |
| Asthenie | 911 | 2 (0,2) | 904 | 0 (0,0) |
| Ermüdung | 911 | 15 (1,6) | 904 | 4 (0,4) |
| Fieber | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Gesichtsoedem | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Schmerz | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 911 | 3 (0,3) | 904 | 0 (0,0) |
| Dyspnoe | 911 | 2 (0,2) | 904 | 0 (0,0) |
| Pneumonitis | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 911 | 4 (0,4) | 904 | 0 (0,0) |
| Ausschlag | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Ausschlag makulo-papuloes | 911 | 2 (0,2) | 904 | 0 (0,0) |
| Nagelverfärbung | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Pruritus | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 911 | 17 (1,9) | 904 | 0 (0,0) |
| Anämie | 911 | 16 (1,8) | 904 | 0 (0,0) |
| Febrile Neutropenie | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 911 | 30 (3,3) | 904 | 8 (0,9) |
| Abdominalschmerz | 911 | 2 (0,2) | 904 | 0 (0,0) |
| Aufstossen | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Bauch aufgetrieben | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Diarrhoe | 911 | 4 (0,4) | 904 | 1 (0,1) |
| Dyspepsie | 911 | 2 (0,2) | 904 | 0 (0,0) |
| Erbrechen | 911 | 8 (0,9) | 904 | 0 (0,0) |
| Gastrointestinale Schmerzen | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Gastrooesophageale Refluxerkrankung | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |

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

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | |
|---|----------|----------|---------|----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| Mundschmerzen | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Mundtrockenheit | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Obstipation | 911 | 2 (0,2) | 904 | 1 (0,1) |
| Schmerzen Oberbauch | 911 | 1 (0,1) | 904 | 1 (0,1) |
| Stomatitis | 911 | 1 (0,1) | 904 | 1 (0,1) |
| Übelkeit | 911 | 20 (2,2) | 904 | 3 (0,3) |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | 911 | 6 (0,7) | 904 | 0 (0,0) |
| Anaphylaktische Reaktion | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Arzneimittelueber- empfindlichkeit | 911 | 4 (0,4) | 904 | 0 (0,0) |
| Überempfindlichkeit | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 911 | 13 (1,4) | 904 | 6 (0,7) |
| Augenmigraene | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Dysgeusie | 911 | 2 (0,2) | 904 | 0 (0,0) |
| Kopfschmerzen | 911 | 8 (0,9) | 904 | 2 (0,2) |
| Lakunaerinfarkt | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Periphere motorische Neuropathie | 911 | 2 (0,2) | 904 | 0 (0,0) |
| Periphere sensorische Neuropathie | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Schwindelgefühl | 911 | 2 (0,2) | 904 | 3 (0,3) |
| SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Hypakusis | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| SOC: Gefaesserkrankungen | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Hypertonie | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| SOC: Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 911 | 4 (0,4) | 904 | 11 (1,2) |
| Akute myeloische Leukämie | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Boesartiges Melanom | 911 | 0 (0,0) | 904 | 2 (0,2) |
| Brustkrebs | 911 | 1 (0,1) | 904 | 2 (0,2) |
| Brustkrebs der Frau | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Eileiterkarzinom | 911 | 0 (0,0) | 904 | 2 (0,2) |
| Eileiterkarzinom Stadium I | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | |
|---|----------|----------|---------|---------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| Endometriales Adenokarzinom | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Invasives lobuläres Mammakarzinom | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Ovarialkrebs | 911 | 0 (0,0) | 904 | 3 (0,3) |
| SOC: Herzerkrankungen | 911 | 4 (0,4) | 904 | 0 (0,0) |
| Herzinsuffizienz | 911 | 2 (0,2) | 904 | 0 (0,0) |
| Palpitationen | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Stauungsinsuffizienz | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 911 | 3 (0,3) | 904 | 2 (0,2) |
| Abszess | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Bronchitis | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Herpes zoster | 911 | 1 (0,1) | 904 | 1 (0,1) |
| Otitis media | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 911 | 1 (0,1) | 904 | 2 (0,2) |
| Depression | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Suizidgedanken | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Suizidversuch | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 911 | 3 (0,3) | 904 | 4 (0,4) |
| Arthralgie | 911 | 2 (0,2) | 904 | 1 (0,1) |
| Arthritis | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Knochenschmerzen | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Myalgie | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Rückenschmerzen | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörung | 911 | 4 (0,4) | 904 | 2 (0,2) |
| Appetit vermindert | 911 | 4 (0,4) | 904 | 2 (0,2) |
| SOC: Untersuchungen | 911 | 12 (1,3) | 904 | 4 (0,4) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Gewicht erhöht | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 911 | 7 (0,8) | 904 | 1 (0,1) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 911 | 9 (1,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 911 | 2 (0,2) | 904 | 0 (0,0) |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | |
|---|-----------------|--------------|----------------|--------------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 911 | 2 (0,2) | 904 | 6 (0,7) |
| Bäeuderzerrung | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Hämaturie nach einem Eingriff | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Hautschädigung durch Strahlen | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Postoperative Wundkomplikation | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) |
| Serom | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Wunddehiszenz | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) |
| Wundkomplikation | 911 | 0 (0,0) | 904 | 2 (0,2) |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 10,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 4,7% der Patient:innen im Placebo-Arm auf.

4.3.1.3.1.5.6 UESI unabhängig vom Schweregrad

Tabelle 4-36: Ergebnisse für UESI unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Anämie | 911 | 217 (23,8) | 904 | 35 (3,9) | 7,76 [5,43; 11,42]; <0,0001 6,15 [4,42; 8,84]; <0,0001 0,20 [0,17; 0,23]; <0,0001 |
| Neutropenie | 911 | 150 (16,5) | 904 | 60 (6,6) | 2,77 [2,03; 3,82]; <0,0001 2,48 [1,88; 3,32]; <0,0001 0,10 [0,07; 0,13]; <0,0001 |
| Thrombozytopenie | 911 | 38 (4,2) | 904 | 12 (1,3) | 3,23 [1,73; 6,50]; 0,0001 3,14 [1,71; 6,24]; 0,0001 0,03 [0,01; 0,04]; 0,0001 |
| Übelkeit | 911 | 519 (57,0) | 904 | 213 (23,6) | 4,30 [3,51; 5,26]; <0,0001 2,42 [2,13; 2,76]; <0,0001 0,33 [0,29; 0,38]; <0,0001 |
| Erbrechen | 911 | 206 (22,6) | 904 | 74 (8,2) | 3,28 [2,48; 4,38]; <0,0001 2,76 [2,17; 3,57]; <0,0001 0,14 [0,11; 0,18]; <0,0001 |
| Fatigue und Asthenie | 911 | 386 (42,4) | 904 | 255 (28,2) | 1,87 [1,54; 2,28]; <0,0001 1,50 [1,32; 1,71]; <0,0001 0,14 [0,10; 0,18]; <0,0001 |
| MDS/AML | 911 | 1 (0,1) | 904 | 1 (0,1) | 0,99 [0,08; 12,23]; 0,9947 0,99 [0,04; 25,04]; 0,9956 -0,00 [-0,00; 0,00]; 0,9956 |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 911 | 5 (0,5) | 904 | 17 (1,9) | 0,29 [0,09; 0,73]; 0,0077 0,29 [0,10; 0,73]; 0,0077 -0,01 [-0,02; -0,00]; 0,0077 |
| Pneumonitis | 911 | 9 (1,0) | 904 | 11 (1,2) | 0,81 [0,33; 1,97]; 0,6402 0,81 [0,33; 1,95]; 0,6402 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6402 |

Datenquelle: [3]
Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set

a: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „penalized likelihood“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Betrachtung der einzelnen UESI lagen bei folgenden UESI statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- UESI **Anämie** traten bei 23,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 3,9% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 6,15 [4,42; 8,84]; p<0,0001).
- UESI **Neutropenie** traten bei 16,5% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 6,6% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 2,48 [1,88; 3,32]; p<0,0001).
- UESI **Thrombozytopenie** traten bei 4,2% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 1,3% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 3,14 [1,71; 6,24]; p=0,0001).
- UESI **Übelkeit** traten bei 57,0% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 23,6% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 2,42 [2,13; 2,76]; p<0,0001).
- UESI **Erbrechen** traten bei 22,6% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 8,2% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 2,76 [2,17; 3,57]; p<0,0001).
- UESI **Fatigue und Asthenie** traten bei 42,4% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 28,2% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,50 [1,32; 1,71]; p<0,0001).
- UESI **Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/Akute Myeloische Leukämie (AML))** traten bei 0,5% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 1,9% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 0,29 [0,10; 0,73]; p=0,0077).

4.3.1.3.1.5.7 Nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|----------------------------|----------|---------------|---------|-------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Anämie | 911 | 192 (21,1) | 904 | 33 (3,7) | 7,05 [4,88; 10,50]; <0,0001 5,77 [4,10; 8,41]; <0,0001 0,17 [0,15; 0,20]; <0,0001 |
| Neutropenie | 911 | 123 (13,5) | 904 | 58 (6,4) | 2,28 [1,65; 3,18]; <0,0001 2,10 [1,57; 2,86]; <0,0001 0,07 [0,04; 0,10]; <0,0001 |
| Thrombozytopenie | 911 | 37 (4,1) | 904 | 12 (1,3) | 3,15 [1,68; 6,33]; 0,0002 3,06 [1,66; 6,09]; 0,0002 0,03 [0,01; 0,04]; 0,0002 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Übelkeit | 911 | 518 (56,9) | 904 | 213 (23,6) | 4,28 [3,50; 5,24]; <0,0001 2,41 [2,12; 2,76]; <0,0001 0,33 [0,29; 0,37]; <0,0001 |
| Erbrechen | 911 | 203 (22,3) | 904 | 74 (8,2) | 3,22 [2,43; 4,30]; <0,0001 2,72 [2,13; 3,52]; <0,0001 0,14 [0,11; 0,17]; <0,0001 |
| Fatigue und Asthenie | 911 | 379 (41,6) | 904 | 254 (28,1) | 1,82 [1,50; 2,22]; <0,0001 1,48 [1,30; 1,69]; <0,0001 0,14 [0,09; 0,18]; <0,0001 |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 911 | 1 (0,1) | 904 | 8 (0,9) | 0,12 [0,01; 0,67]; 0,0122 0,12 [0,01; 0,67]; 0,0122 -0,01 [-0,02; -0,00]; 0,0122 |
| Pneumonitis | 911 | 9 (1,0) | 904 | 11 (1,2) | 0,81 [0,33; 1,97]; 0,6402 0,81 [0,33; 1,95]; 0,6402 -0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6402 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set a: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „penalized likelihood“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Bei Betrachtung der einzelnen nicht-schweren UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) lagen folgende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- Nicht-schwere UESI **Anämie** traten bei 21,1% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 3,7% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 5,77 [4,10; 8,41]; p<0,0001).
- Nicht-schwere UESI **Neutropenie** traten bei 13,5% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 6,4% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 2,10 [1,57; 2,86]; p<0,0001).
- Nicht-schwere UESI **Thrombozytopenie** traten bei 4,1% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 1,3% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 3,06 [1,66; 6,09]; p=0,0002).

- Nicht-schwere UESI **Übelkeit** traten bei 56,9% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 23,6% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 2,41 [2,12; 2,76]; $p < 0,0001$).
- Nicht-schwere UESI **Erbrechen** traten bei 22,3% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 8,2% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 2,72 [2,13; 3,52]; $p < 0,0001$).
- Nicht-schwere UESI **Fatigue und Asthenie** traten bei 41,6% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 28,1% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,48 [1,30; 1,69]; $p < 0,0001$).
- Nicht-schwere UESI **Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML)** traten bei 0,1% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 0,9% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,67]; $p = 0,0122$).

4.3.1.3.1.5.8 Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|----------------------------|----------|-------------|---------|------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Anämie | 911 | 41 (4,5) | 904 | 2 (0,2) | 21,25 [6,51; 130,65]; $< 0,0001$ 20,34 [6,29; 124,59]; $< 0,0001$ 0,04 [0,03; 0,06]; $< 0,0001$ |
| Neutropenie | 911 | 35 (3,8) | 904 | 3 (0,3) | 12,00 [4,30; 49,91]; $< 0,0001$ 11,58 [4,19; 47,92]; $< 0,0001$ 0,04 [0,02; 0,05]; $< 0,0001$ |
| Thrombozytopenie | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) | 2,98 [0,16; 435,11]; 0,4725 2,98 [0,12; 72,98]; 0,5039 0,00 [-0,00; 0,01]; 0,5646 |
| Übelkeit | 911 | 3 (0,3) | 904 | 0 (0,0) | 6,97 [0,67; 937,49]; 0,1129 6,95 [0,36; 134,28]; 0,1996 0,00 [-0,00; 0,01]; 0,1800 |
| Erbrechen | 911 | 5 (0,6) | 904 | 0 (0,0) | 10,98 [1,24; 1441,61]; 0,0276 10,92 [0,60; 197,11]; 0,1055 0,01 [-0,00; 0,01]; 0,0587 |
| Fatigue und Asthenie | 911 | 10 (1,1) | 904 | 2 (0,2) | 5,01 [1,31; 32,62]; 0,0161 4,96 [1,31; 32,22]; 0,0161 0,01 [0,00; 0,02]; 0,0161 |
| MDS/AML | 911 | 1 (0,1) | 904 | 1 (0,1) | 0,99 [0,08; 12,23]; 0,9947 0,99 [0,04; 25,04]; 0,9956 -0,00 [-0,00; 0,00]; 0,9956 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|------------|---------|------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 911 | 4 (0,4) | 904 | 9 (1,0) | 0,44 [0,12; 1,35]; 0,1546 0,44 [0,12; 1,35]; 0,1546 -0,01 [-0,01; 0,00]; 0,1546 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set a: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „ <i>penalized likelihood</i> “ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Bei Betrachtung der einzelnen schweren UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) lagen folgende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- Schwere UESI **Anämie** traten bei 4,5% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 20,34 [6,29; 124,59]; $p < 0,0001$).
- Schwere UESI **Neutropenie** traten bei 3,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 0,3% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 11,58 [4,19; 47,92]; $p < 0,0001$).
- Schwere UESI **Fatigue und Asthenie** traten bei 1,1% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 4,96 [1,31; 32,22]; $p = 0,0161$).

4.3.1.3.1.5.9 Schwerwiegende UESI

Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|----------------------------|----------|-------------|---------|------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Anämie | 911 | 15 (1,7) | 904 | 1 (0,1) | 15,12 [3,05; 273,5]; 0,0001 14,88 [3,03; 268,74]; 0,0001 0,02 [0,01; 0,03]; 0,0001 |

| OlympiA-Studie Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|------------|---------|-------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Neutropenie | 911 | 4 (0,4) | 904 | 0 (0,0) | 8,97 [0,96; 1189,30]; 0,0558 8,93 [0,48; 165,64]; 0,1417 0,00 [-0,00; 0,01]; 0,1025 |
| Thrombozytopenie | 911 | 0 (0,0) | 904 | 1 (0,1) | 0,33 [0,00; 6,20]; 0,466 0,33 [0,01; 8,11]; 0,4979 -0,00 [-0,00; 0,00]; 0,5621 |
| Übelkeit | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) | 2,98 [0,16; 435,11]; 0,4725 2,98 [0,12; 72,98]; 0,5039 0,00 [-0,00; 0,01]; 0,5646 |
| Erbrechen | 911 | 2 (0,2) | 904 | 0 (0,0) | 4,97 [0,40; 686,06]; 0,2298 4,96 [0,24; 103,20]; 0,3010 0,00 [-0,00; 0,01]; 0,3180 |
| Fatigue und Asthenie | 911 | 1 (0,1) | 904 | 0 (0,0) | 2,98 [0,16; 435,11]; 0,4725 2,98 [0,12; 72,98]; 0,5039 0,00 [-0,00; 0,01]; 0,5646 |
| MDS/AML | 911 | 1 (0,1) | 904 | 1 (0,1) | 0,99 [0,08; 12,23]; 0,9947 0,99 [0,04; 25,04]; 0,9956 -0,00 [-0,00; 0,00]; 0,9956 |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 911 | 4 (0,4) | 904 | 16 (1,8) | 0,24 [0,07; 0,67]; 0,0050 0,25 [0,07; 0,67]; 0,0050 -0,01 [-0,02; -0,00]; 0,0050 |
| Pneumonitis | 911 | 3 (0,3) | 904 | 1 (0,1) | 2,32 [0,38; 23,97]; 0,3682 2,98 [0,38; 60,09]; 0,3094 0,00 [-0,00; 0,01]; 0,3094 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set a: Das OR, RR und RD für die Ereignisraten beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell. Für OR wurde der „penalized likelihood“ Ansatz nach Firth verwendet, falls das Modell nicht konvergierte oder es weniger als fünf Ereignisse insgesamt gab. Für ein nicht konvergierendes oder wegen Problemen mit der Hesse-Matrix Warnungen erzeugendes logbinomiales Modell wurden die RR mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet. Weiterhin wurde für die RR eine Nullzellenkorrektur durchgeführt (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Bei Betrachtung der einzelnen schwerwiegenden UESI lag folgender statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

- Schwerwiegende UESI **Anämie** traten bei 1,7% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 0,1% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 14,88 [3,03; 268,74]; p=0,0001).

- Schwerwiegende UESI **Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML)** traten bei 0,4% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 1,8% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,67]; p=0,0050).

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1 .¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In der Studie OlympiA waren im SAP Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt iDFS präspezifiziert [50]. Anstelle der durch die VerFO des G-BA vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wird aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl an männlichen Patienten (6 Patient:innen) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für das Subgruppenmerkmal *BRCA*-Mutationsstatus nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie ergaben sich nicht in jedem Level mehr als 10 Patient:innen, deshalb wurden keine Subgruppenanalysen berechnet.

Damit umfassen die Subgruppenanalysen der Studie OlympiA folgende Merkmale:

- Art der vorherigen Chemotherapie (adjuvant vs. neoadjuvant)
- Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs (ja vs. nein)
- Hormonrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ vs. TNBC)
- Zentral erhobener *BRCA*-Mutationsstatus nach Myriad (*BRCA1* vs. *BRCA2* vs. *BRCA1/2*)

- Hormonrezeptorstatus nach Art der vorherigen Chemotherapie (ER- und/oder PgR-positiv mit neoadjuvanter Chemotherapie vs. ER- und/oder PgR-positiv mit adjuvanter Chemotherapie vs. ER- und/oder PgR-negativ mit neoadjuvanter Chemotherapie vs. ER- und/oder PgR-negativ mit adjuvanter Chemotherapie)
- *BRCA*-Mutationsstatus nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie bei Brustkrebs (*BRCA1* mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. *BRCA1* ohne vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. *BRCA2* mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. *BRCA2* ohne vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. *BRCA1/2* mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. *BRCA1/2* ohne vorheriger Platin-basierter Chemotherapie)
- Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie (Anthrazyklin vs. Taxan vs. Anthrazyklin+Taxan)
- Art der Brustoperation vor der Randomisierung (brusterhaltend vs. einseitige Mastektomie vs. beidseitige Mastektomie)
- Bilaterale Oophorektomie (ja vs. nein)
- Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (positiv vs. negativ; für TNBC nur post-adjuvante)
- CPS&EG-Score zu Baseline (2, 3 oder 4 vs. 5 oder 6; nur post-neoadjuvante)
- Alter bei Randomisierung (<50 Jahre vs. 50-64 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Ethnie (kaukasisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)
- Ethnische Abstammung (hispanisch vs. nicht hispanisch vs. unbekannt, nicht erfasst, verweigert)
- Aschkenasische jüdische Abstammung (ja vs. nein)
- Sponsor (AZ vs. NRG Oncology)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik und Südafrika)
- Menopausenstatus (prämenopausal vs. postmenopausal)

Wahl von Trennpunkten und Subgruppen

Für alle präspezifizierten Subgruppenanalysen wurde die im Studienbericht festgelegte Kategorisierung verwendet.

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Zunächst wurde in Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. In Tabelle 4-42 sind die p-Werte der Interaktionstests für alle 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 4.3.1.3.2.5 gegliedert nach den Endpunkten.

Interaktionsergebnisse zu den Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden hingegen nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Andernfalls wurde auf die Darstellung der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT verzichtet.

Tabelle 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 1 von 2)

| Studie OlympiA Endpunkt | Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige Platin-basierte Chemotherapie | Hormonrezeptorstatus | Zentral erhobener <i>BRCA</i> -Mutationsstatus nach Myriad | Hormonrezeptorstatus nach Art der vorherigen Chemotherapie | <i>BRCA</i> -Mutationsstatus nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie | Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie | Art der Brustoperation vor der Randomisierung | Bilaterale Oophorektomie |
|---|----------------------------------|---|----------------------|--|--|---|--|---|--------------------------|
| Mortalität | | | | | | | | | |
| OS | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |
| Morbidität: Rezidiv/Krankheitsfreies Überleben (DFS) | | | | | | | | | |
| DFS | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |
| Patientenberichtete Morbidität | | | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |
| FACIT-Fatigue | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |
| Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |
| Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | | |
| UE | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |
| Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |
| SUE | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |
| UESI | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |
| Nicht-schwere UESI | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | ○ | ○ | ○ |

| Studie OlympiA Endpunkt | Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige Platin-basierte Chemotherapie | Hormonrezeptorstatus | Zentral erhobener <i>BRCA</i> -Mutationsstatus nach Myriad | Hormonrezeptorstatus nach Art der vorherigen Chemotherapie | <i>BRCA</i> -Mutationsstatus nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie | Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie | Art der Brustoperation vor der Randomisierung | Bilaterale Oophorektomie |
|--|----------------------------------|---|-----------------------|--|--|---|--|---|--------------------------|
| Schwere UESI | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | - | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Schwerwiegende UESI | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | - | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse -: Für das Subgruppenmerkmal Hormonrezeptorstatus nach Art der vorherigen Chemotherapie ergaben sich nicht in jedem Level mehr als 10 Patient:innen, deshalb wurden keine Subgruppenanalysen berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | | | |

Tabelle 4-41: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 2 von 2)

| Studie OlympiA Endpunkt | Axillärer Knotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) | CPS&EG-Score zu Baseline (für post neoadjuvante) | Alter bei Randomisierung | Ethnie | Ethnische Abstammung | Aschkenasische jüdische Abstammung | Sponsor | Region | Menopausenstatus |
|---|---|--|--------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Mortalität | | | | | | | | | |
| OS | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Morbidität: Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS) | | | | | | | | | |
| DFS | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Patientenberichtete Morbidität | | | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| FACIT-Fatigue | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

| Studie OlympiA Endpunkt | Axillärer Knotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) | CPS&EG-Score zu Baseline (für post neoadjuvante) | Alter bei Randomisierung | Ethnie | Ethnische Abstammung | Aschkenasische jüdische Abstammung | Sponsor | Region | Menopausenstatus |
|---|---|--|--------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | | |
| UE | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| SUE | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| UESI | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Nicht-schwere UESI | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Schwere UESI | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Schwerwiegende UESI | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <ul style="list-style-type: none"> ●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-42 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-42: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie OlympiA und Effektmodifikatoren (Tabelle 1 von 2)

| Studie OlympiA Endpunkt | Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige Platin-basierte Chemotherapie | Hormonrezeptorstatus | Zentral erhobener <i>BRCA</i> - Mutationsstatus nach Myriad | Hormonrezeptorstatus nach Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie | Art der Brustoperation vor der Randomisierung | Bilaterale Oophorektomie |
|---|-------------------------------------|--|----------------------|--|---|---|--|--------------------------|
| Mortalität | | | | | | | | |
| OS | 0,5434 | 0,2356 | 0,3817 | 0,5601 | 0,6130 | 0,2061 | 0,3288 | 0,7696 |
| Morbidität: Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS) | | | | | | | | |
| DFS | 0,9001 | 0,1614 | 0,9909 | 0,4334 | 0,9973 | 0,8256 | 0,4702 | 0,0293 |
| Patientenberichtete Morbidität | | | | | | | | |
| <i>EORTC QLQ-C30</i> | | | | | | | | |
| Fatigue | 0,4665 | 0,9916 | 0,2399 | 0,0361 | 0,3885 | 0,0647 | 0,7207 | 0,5285 |
| Übelkeit und Erbrechen | 0,0757 | 0,0464 | 0,6994 | 0,0232 | 0,0907 | 0,2381 | 0,6774 | 0,6314 |
| Schmerzen | 0,7720 | 0,3631 | 0,5643 | 0,0754 | 0,9431 | 0,1236 | 0,3314 | 0,4566 |
| Dyspnoe | 0,0588 | 0,7444 | 0,6692 | 0,7784 | 0,2423 | 0,0089 | 0,0998 | 0,2711 |
| Schlaflosigkeit | 0,5851 | 0,9384 | 0,2386 | 0,2409 | 0,6218 | 0,4208 | 0,6025 | 0,7126 |
| Appetitverlust | 0,9221 | 0,6374 | 0,5587 | 0,1542 | 0,5746 | 0,1116 | 0,1084 | 0,5032 |
| Verstopfung | 0,9651 | 0,7198 | 0,0314 | 0,3119 | 0,2208 | 0,5710 | 0,9704 | 0,4480 |
| Diarrhoe | 0,1640 | 0,1715 | 0,5930 | 0,4944 | 0,5200 | 0,2765 | 0,8989 | 0,1579 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 0,2251 | 0,0420 | 0,9841 | 0,0049 | 0,4290 | 0,8130 | 0,5736 | 0,5197 |
| <i>FACIT-Fatigue</i> | | | | | | | | |
| Fatigue Skala | 0,8473 | 0,4639 | 0,4633 | 0,0801 | 0,8291 | 0,0579 | 0,5586 | 0,4095 |
| Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | | |
| <i>EORTC QLQ-C30</i> | | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 0,6286 | 0,3758 | 0,2357 | 0,4053 | 0,2497 | 0,8188 | 0,7340 | 0,2019 |
| Physische Funktion | 0,8178 | 0,3594 | 0,6379 | 0,1653 | 0,9342 | 0,0289 | 0,5161 | 0,8884 |
| Rollenfunktion | 0,1721 | 0,3976 | 0,5204 | 0,0572 | 0,5347 | 0,0286 | 0,1826 | 0,3213 |
| Kognitive Funktion | 0,9064 | 0,2895 | 0,6248 | 0,1917 | 0,8168 | 0,8385 | 0,2070 | 0,2053 |
| Emotionale Funktion | 0,4950 | 0,9522 | 0,0671 | 0,7467 | 0,2097 | 0,0616 | 0,9114 | 0,3968 |
| Soziale Funktion | 0,3968 | 0,1450 | 0,9041 | 0,0052 | 0,6802 | 0,0700 | 0,8166 | 0,7601 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige Platin-basierte Chemotherapie | Hormonrezeptorstatus | Zentral erhobener BRCA-Mutationsstatus nach Myriad | Hormonrezeptorstatus nach Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie | Art der Brustoperation vor der Randomisierung | Bilaterale Oophorektomie |
|---|----------------------------------|---|----------------------|--|--|--|---|--------------------------|
| Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | |
| UE | 0,1635 | 0,2735 | 0,8079 | 0,9229 | 0,4997 | 0,6164 | 0,0123 | 0,0696 |
| Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) | 0,7843 | 0,2279 | 0,9855 | 0,3331 | 0,5669 | 0,8561 | 0,3898 | 0,1954 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 0,0649 | 0,7902 | 0,8247 | 0,2771 | 0,0894 | 0,2956 | 0,0454 | 0,6558 |
| SUE | 0,4850 | 0,8207 | 0,2807 | 0,8737 | 0,1909 | 0,3652 | 0,0261 | 0,4858 |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 0,4488 | 0,7657 | 0,5200 | 0,1671 | 0,7557 | 0,5620 | 0,1224 | 0,5803 |
| UE nach SOC und PT | | | | | | | | |
| UE | | | | | | | | |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0,5294 | 0,4591 | 0,5993 | 0,5920 | 0,8279 | 0,4174 | 0,5677 | 0,3531 |
| PT: Ermüdung | 0,7473 | 0,4316 | 0,8931 | 0,6052 | 0,7085 | 0,7476 | 0,3450 | 0,7155 |
| PT: Unwohlsein | 0,1339 | 0,7915 | 0,8782 | 0,6799 | 0,4369 | 0,4563 | 0,4957 | 0,8683 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0,8824 | 0,8739 | 0,7018 | 0,3881 | 0,9043 | 0,1828 | 0,2438 | 0,4822 |
| PT: Anämie | 0,9804 | 0,3616 | 0,8531 | 0,3853 | 0,8792 | 0,2045 | 0,1739 | 0,5087 |
| PT: Leukopenie | 0,2674 | 0,6974 | 0,9392 | 0,0814 | 0,6440 | NC | 0,4734 | 0,3643 |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0,2528 | 0,3172 | 0,4464 | 0,1487 | 0,2895 | 0,9883 | 0,1118 | 0,1833 |
| PT: Abdominale Beschwerden | 0,3682 | 0,8425 | 0,7126 | 0,6328 | 0,8237 | 0,8530 | 0,7093 | 0,9702 |
| PT: Bauch aufgetrieben | 0,2308 | 0,3459 | 0,5649 | 0,9996 | 0,6322 | 0,4019 | 0,5195 | 0,7578 |
| PT: Diarrhoe | 0,5449 | 0,4656 | 0,6509 | 0,8828 | 0,9014 | 0,3064 | 0,4481 | 0,4880 |
| PT: Erbrechen | 0,5448 | 0,7222 | 0,7577 | 0,5492 | 0,8912 | 0,8738 | 0,0097 | 0,0017 |
| PT: Gastritis | 0,6214 | 0,0560 | 0,6417 | 0,1246 | 0,9451 | 0,5702 | 0,3997 | 0,8214 |
| PT: Gastroösophageale Refluxerkrankung | 0,4456 | 0,3229 | 0,5971 | 0,4813 | 0,3409 | 0,6210 | 0,5000 | 0,2488 |
| PT: Stomatitis | 0,8928 | 0,0671 | 0,2056 | 0,6753 | 0,6112 | 0,6914 | 0,2265 | 0,0037 |
| PT: Übelkeit | 0,1074 | 0,0808 | 0,5775 | 0,6807 | 0,3186 | 0,5205 | 0,2378 | 0,1964 |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 0,6526 | 0,0333 | 0,3154 | 0,1351 | 0,2522 | 0,5360 | 0,0794 | 0,3078 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige Platin-basierte Chemotherapie | Hormonrezeptorstatus | Zentral erhobener BRCA-Mutationsstatus nach Myriad | Hormonrezeptorstatus nach Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie | Art der Brustoperation vor der Randomisierung | Bilaterale Oophorektomie |
|--|----------------------------------|---|----------------------|--|--|--|---|--------------------------|
| PT: Dysgeusie | 0,5593 | 0,2931 | 0,8199 | 0,0976 | 0,3893 | 0,7344 | 0,3912 | 0,8327 |
| PT: Schwindelgefühl | 0,0572 | 0,5481 | 0,0922 | 0,1079 | 0,0793 | 0,5386 | 0,2255 | 0,4863 |
| SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 0,5920 | 0,7139 | 0,9974 | 0,9080 | 0,7132 | 0,4197 | 0,3952 | 0,8321 |
| PT: Palpitationen | 0,0904 | 0,1366 | 0,4769 | 0,7353 | 0,3467 | 0,6973 | 0,0978 | 0,3572 |
| PT: Nasopharyngitis | 0,2276 | 0,8178 | 0,2742 | 0,2570 | 0,4164 | 0,7843 | 0,4131 | 0,3793 |
| PT: Rhinitis | 0,4018 | 0,8263 | 0,9248 | 0,1825 | 0,7582 | NC | 0,1274 | 0,2737 |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0,2587 | 0,7562 | 0,3105 | 0,2267 | 0,3124 | 0,4872 | 0,0052 | 0,3518 |
| PT: Appetit vermindert | 0,1202 | 0,5410 | 0,4619 | 0,3503 | 0,4292 | 0,6873 | 0,0051 | 0,7512 |
| SOC: Untersuchungen | 0,5997 | 0,4057 | 0,4866 | 0,3090 | 0,6408 | 0,5444 | 0,5471 | 0,0087 |
| PT: Alaninaminotransferase erhöht | 0,8106 | 0,5729 | 0,2344 | 0,7301 | 0,5813 | 0,6574 | 0,9359 | 0,4950 |
| PT: Bilirubin im Blut erhöht | 0,4773 | 0,7043 | 0,4889 | 0,9511 | 0,6649 | 0,9202 | 0,6159 | 0,9635 |
| PT: Gewicht erhöht | 0,4486 | 0,2700 | 0,0642 | 0,4694 | 0,3091 | 0,7295 | 0,9064 | 0,8441 |
| PT: Kreatinin im Blut erhöht | 0,2881 | 0,5743 | 0,1618 | 0,1853 | 0,2499 | 0,7894 | 0,3559 | 0,0463 |
| PT: Leukozytenzahl erniedrigt | 0,8631 | 0,7035 | 0,8307 | 0,7036 | 0,9884 | 0,6409 | 0,2472 | 0,8537 |
| PT: Lymphozytenzahl erniedrigt | 0,8583 | 0,6107 | 0,1677 | 0,6051 | 0,5624 | 0,7745 | 0,2896 | 0,5669 |
| PT: Neutrophilenzahl erniedrigt | 0,5867 | 0,4989 | 0,0260 | 0,7467 | 0,1392 | 0,6553 | 0,5579 | 0,2718 |
| PT: Thrombozytenzahl vermindert | 0,6279 | 0,2532 | 0,1088 | 0,4617 | 0,3967 | 0,7478 | 0,2417 | 0,9285 |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 0,9646 | 0,8375 | 0,6190 | 0,6225 | 0,7637 | 0,8948 | 0,0880 | 0,3037 |
| Schwere UE | | | | | | | | |
| PT: Ermüdung | 0,3870 | 0,5284 | 0,9392 | 0,9371 | 0,5125 | 0,8968 | 0,2899 | 0,7544 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0,5172 | 0,4937 | 0,3355 | 0,4752 | 0,6136 | 0,0619 | 0,4565 | 0,9610 |
| PT: Anämie | 0,5401 | 0,4775 | 0,3025 | 0,4588 | 0,6477 | 0,0759 | 0,5030 | 0,8178 |
| SOC: Untersuchungen | 0,3085 | 0,6038 | 0,5092 | 0,7350 | 0,7575 | NC | 0,2987 | 0,7116 |
| PT: Leukozytenzahl erniedrigt | 0,8541 | 0,1912 | 0,4447 | 0,5055 | 0,8245 | NC | 0,7711 | 0,8124 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige Platin-basierte Chemotherapie | Hormonrezeptorstatus | Zentral erhobener BRCA-Mutationsstatus nach Myriad | Hormonrezeptorstatus nach Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie | Art der Brustoperation vor der Randomisierung | Bilaterale Oophorektomie |
|---|----------------------------------|---|----------------------|--|--|--|---|--------------------------|
| PT: Lymphozytenzahl erniedrigt | 0,7656 | 0,4893 | 0,4710 | 0,6423 | 0,8408 | NC | 0,7982 | 0,7310 |
| PT: Neutrophilenzahl erniedrigt | 0,1591 | 0,4721 | 0,6666 | 0,8632 | 0,5238 | NC | 0,3042 | 0,6288 |
| SUE | | | | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0,4327 | 0,7794 | 0,7686 | 0,9619 | 0,8274 | 0,4155 | 0,6576 | 0,7736 |
| PT: Anämie | 0,4336 | 0,8511 | 0,8725 | 0,8982 | 0,8368 | 0,4765 | 0,7611 | 0,5782 |
| SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 0,9879 | 0,4990 | 0,8403 | 0,3888 | 0,7288 | 0,9230 | 0,3504 | 0,8332 |
| UESI | | | | | | | | |
| Anämie | 0,9425 | 0,3458 | 0,8344 | 0,3752 | 0,8835 | 0,1977 | 0,1643 | 0,4913 |
| Erbrechen | 0,5448 | 0,7222 | 0,7577 | 0,5492 | 0,8912 | 0,8738 | 0,0097 | 0,0017 |
| Fatigue und Asthenie | 0,8808 | 0,8705 | 0,9367 | 0,7614 | 0,8050 | 0,9142 | 0,4416 | 0,9543 |
| MDS/AML | 0,3444 | NC | NC | NC | 0,3531 | NC | NC | NC |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 0,3235 | 0,6616 | 0,9608 | 0,8307 | 0,3536 | 0,5457 | 0,5357 | 0,8183 |
| Neutropenie | 0,6428 | 0,6424 | 0,0255 | 0,7368 | 0,1410 | 0,6533 | 0,5557 | 0,2497 |
| Pneumonitis | 0,4008 | 0,4754 | 0,8104 | 0,6096 | 0,7116 | 0,3454 | 0,7623 | 0,6178 |
| Thrombozytopenie | 0,7654 | 0,2116 | 0,1933 | 0,5765 | 0,6332 | 0,7367 | 0,2405 | 0,8708 |
| Übelkeit | 0,1074 | 0,0808 | 0,5775 | 0,6807 | 0,3186 | 0,5205 | 0,2378 | 0,1964 |
| Nicht-schwere UESI | | | | | | | | |
| Anämie | 0,7159 | 0,3567 | 0,9654 | 0,4964 | 0,7497 | 0,3614 | 0,2251 | 0,4288 |
| Erbrechen | 0,5746 | 0,7045 | 0,7980 | 0,5552 | 0,8725 | 0,8870 | 0,0077 | 0,0014 |
| Fatigue und Asthenie | 0,9064 | 0,9751 | 0,9882 | 0,8078 | 0,8844 | 0,9241 | 0,3491 | 0,9524 |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 0,3229 | 0,4975 | NC | 0,7562 | 0,3128 | 0,2811 | 0,8828 | 0,8235 |
| Neutropenie | 0,7986 | 0,7684 | 0,0528 | 0,8095 | 0,2602 | 0,7419 | 0,7609 | 0,0931 |
| Pneumonitis | 0,4008 | 0,4754 | 0,8104 | 0,6096 | 0,7116 | 0,3454 | 0,7623 | 0,6178 |
| Thrombozytopenie | 0,6972 | 0,2314 | 0,2028 | 0,6048 | 0,6387 | 0,7424 | 0,2395 | 0,7181 |

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

| Studie OlympiA Endpunkt | Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige Platin-basierte Chemotherapie | Hormonrezeptorstatus | Zentral erhobener BRCA-Mutationsstatus nach Myriad | Hormonrezeptorstatus nach Art der vorherigen Chemotherapie | Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie | Art der Brustoperation vor der Randomisierung | Bilaterale Oophorektomie |
|---|---|--|-----------------------------|---|---|---|--|---------------------------------|
| Übelkeit | 0,1015 | 0,0730 | 0,5361 | 0,6673 | 0,3131 | 0,5204 | 0,2313 | 0,2021 |
| Schwere UESI | | | | | | | | |
| Anämie | 0,5401 | 0,4775 | 0,3025 | 0,4588 | 0,6477 | 0,0759 | 0,5030 | 0,8178 |
| Erbrechen | 0,8707 | 0,6096 | 0,9095 | 0,9686 | 0,9471 | NC | 0,8967 | 0,8475 |
| Fatigue und Asthenie | 0,3870 | 0,5284 | 0,9392 | 0,9371 | 0,5125 | 0,8968 | 0,2899 | 0,7544 |
| MDS/AML | 0,3444 | NC | NC | NC | 0,3531 | NC | NC | NC |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 0,8425 | 0,5177 | 0,7126 | 0,7458 | 0,6534 | NC | 0,7080 | 0,5643 |
| Neutropenie | 0,1582 | 0,5758 | 0,7525 | 0,8590 | 0,5125 | NC | 0,4547 | 0,5896 |
| Thrombozytopenie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Übelkeit | NC | 0,8102 | 0,7890 | 0,9702 | 0,7649 | NC | 0,7756 | 0,7930 |
| Schwerwiegende UESI | | | | | | | | |
| Anämie | 0,4336 | 0,8511 | 0,8725 | 0,8982 | 0,8368 | 0,4765 | 0,7611 | 0,5782 |
| Erbrechen | 0,9947 | 0,9899 | NC | NC | 0,9811 | NC | 0,9807 | 0,9726 |
| Fatigue und Asthenie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| MDS/AML | 0,3444 | NC | NC | NC | 0,3531 | NC | NC | NC |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 0,6389 | 0,4796 | 0,8335 | 0,4472 | 0,5425 | 0,9103 | 0,3136 | 0,8266 |
| Neutropenie | 0,7083 | 0,9894 | NC | NC | 0,7214 | NC | 0,6784 | 0,9711 |
| Pneumonitis | 0,8365 | NC | 0,8773 | NC | 0,8260 | NC | 0,8301 | NC |
| Thrombozytopenie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Übelkeit | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | | |

Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie OlympiA und Effektmodifikatoren (Tabelle 2 von 2)

| Studie OlympiA Endpunkt | Axillärer Knotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) | CPS&EG-Score zu Baseline (für post neoadjuvante) | Alter bei Randomisierung | Ethnie | Ethnische Abstammung | Aschkenasische jüdische Abstammung | Sponsor | Region | Menopausenstatus |
|---|---|---|--------------------------|--------|----------------------|---------------------------------------|---------|--------|------------------|
| Mortalität | | | | | | | | | |
| OS | 0,5757 | 0,7933 | 0,2038 | 0,8524 | 0,8576 | 0,8294 | 0,5903 | 0,6863 | 0,6035 |
| Morbidität: Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS) | | | | | | | | | |
| DFS | 0,1968 | 0,6386 | 0,5950 | 0,4340 | 0,6582 | 0,2974 | 0,5265 | 0,9139 | 0,1472 |
| Patientenberichtete Morbidität | | | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | | | | |
| Fatigue | 0,2390 | 0,4203 | 0,4208 | 0,6061 | 0,9839 | 0,0601 | 0,8953 | 0,5912 | 0,5565 |
| Übelkeit und Erbrechen | 0,8893 | 0,8665 | 0,8403 | 0,3006 | 0,3369 | 0,0602 | 0,4755 | 0,6288 | 0,5375 |
| Schmerzen | 0,0098 | 0,3212 | 0,6270 | 0,8975 | 0,5120 | 0,1181 | 0,3669 | 0,3528 | 0,8586 |
| Dyspnoe | 0,0117 | NC | 0,1404 | 0,9012 | 0,4472 | 0,2299 | 0,5901 | 0,6820 | 0,2865 |
| Schlaflosigkeit | 0,0151 | 0,2679 | 0,3848 | NC | 0,3061 | 0,8238 | 0,0723 | 0,5735 | 0,4915 |
| Appetitverlust | 0,8084 | NC | NC | 0,7801 | 0,1395 | 0,0401 | 0,4881 | 0,4142 | 0,0315 |
| Verstopfung | 0,3513 | 0,4836 | 0,6787 | 0,3614 | 0,2465 | 0,0274 | 0,0603 | 0,5170 | 0,6327 |
| Diarrhoe | 0,4516 | NC | 0,6762 | NC | 0,6940 | 0,0425 | 0,8303 | 0,6554 | 0,2712 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 0,2419 | 0,7255 | 0,4580 | 0,5621 | 0,5007 | 0,1845 | 0,5747 | 0,6435 | 0,2286 |
| FACIT-Fatigue | | | | | | | | | |
| Fatigue Skala | 0,1029 | 0,5910 | 0,8671 | 0,1951 | 0,7892 | 0,1451 | 0,9380 | 0,3580 | 0,8217 |
| Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitszustand | 0,2716 | 0,9324 | 0,7551 | NC | 0,6209 | 0,8983 | 0,9256 | 0,4813 | 0,2685 |
| Physische Funktion | 0,1117 | 0,8244 | 0,5589 | 0,3091 | 0,9184 | 0,0770 | 0,7111 | 0,8048 | 0,7713 |
| Rollenfunktion | 0,0035 | 0,6192 | 0,6117 | 0,6622 | 0,7386 | 0,2317 | 0,4899 | 0,2811 | 0,2310 |
| Kognitive Funktion | 0,0600 | 0,9762 | 0,7413 | 0,3882 | 0,4295 | 0,0339 | 0,6739 | 0,5458 | 0,5923 |
| Emotionale Funktion | 0,5985 | 0,1824 | 0,2782 | 0,6008 | 0,7698 | 0,0466 | 0,8513 | 0,6536 | 0,1849 |
| Soziale Funktion | 0,0025 | 0,4750 | 0,4013 | 0,7927 | 0,8651 | 0,1403 | 0,3843 | 0,8570 | 0,9104 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Axillärer Knotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) | CPS&EG-Score zu Baseline (für post neoadjuvante) | Alter bei Randomisierung | Ethnie | Ethnische Abstammung | Aschkenasische jüdische Abstammung | Sponsor | Region | Menopausenstatus |
|--|---|---|--------------------------|---------------|----------------------|---------------------------------------|---------------|---------------|------------------|
| Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | | |
| UE | 0,4562 | 0,8746 | 0,8684 | 0,7276 | 0,8118 | 0,1445 | 0,0005 | 0,0069 | 0,2936 |
| Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) | 0,6672 | 0,2055 | 0,0827 | 0,5499 | 0,9811 | 0,9254 | 0,0270 | 0,0966 | 0,2043 |
| Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3) | 0,0345 | 0,0845 | 0,2997 | 0,2059 | 0,7803 | 0,5647 | 0,5737 | 0,4981 | 0,6824 |
| SUE | 0,1155 | 0,1563 | 0,7941 | 0,1523 | 0,4949 | 0,5139 | 0,5640 | 0,6038 | 0,7817 |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 0,9115 | 0,5011 | 0,6979 | 0,0565 | 0,2049 | 0,0709 | 0,0297 | 0,0170 | 0,8646 |
| UE nach SOC und PT | | | | | | | | | |
| UE | | | | | | | | | |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0,4367 | 0,2033 | 0,3999 | 0,0493 | 0,1872 | 0,0515 | 0,9522 | 0,5935 | 0,2010 |
| PT: Ermüdung | 0,1167 | 0,1761 | 0,3020 | 0,0039 | 0,2700 | 0,0390 | 0,5116 | 0,5675 | 0,0684 |
| PT: Unwohlsein | 0,1588 | NC | 0,6395 | 0,3838 | NC | NC | 0,5696 | 0,4631 | 0,2277 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0,4420 | 0,9267 | 0,1732 | 0,0561 | 0,8359 | 0,8404 | 0,1366 | 0,2450 | 0,6993 |
| PT: Anämie | 0,4038 | 0,9295 | 0,2806 | 0,0760 | 0,8141 | 0,5928 | 0,0413 | 0,2146 | 0,6285 |
| PT: Leukopenie | 0,9708 | NC | 0,2390 | 0,2308 | 0,8085 | NC | NC | 0,3461 | 0,1161 |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0,7364 | 0,7262 | 0,8035 | 0,2107 | 0,6308 | 0,7329 | 0,3095 | 0,2819 | 0,3040 |
| PT: Abdominale Beschwerden | 0,2571 | NC | 0,1967 | 0,9885 | 0,9479 | 0,9970 | NC | 0,5633 | 0,9076 |
| PT: Bauch aufgetrieben | 0,7663 | NC | 0,2117 | 0,4836 | 0,6480 | 0,5365 | 0,2731 | 0,1985 | 0,5047 |
| PT: Diarrhoe | 0,5385 | 0,6563 | 0,9554 | 0,8899 | 0,4363 | 0,1826 | 0,6137 | 0,6556 | 0,7143 |
| PT: Erbrechen | 0,9709 | 0,2961 | 0,4116 | 0,2695 | 0,9354 | 0,3107 | 0,1967 | 0,1540 | 0,0475 |
| PT: Gastritis | 0,8625 | NC | 0,7842 | 0,8292 | 0,7113 | NC | 0,1603 | 0,2743 | 0,2233 |
| PT: Gastroösophageale Refluxerkrankung | 0,9590 | NC | 0,1430 | 0,7872 | 0,5938 | 0,9580 | 0,2106 | 0,2904 | 0,0880 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Axillärer Knotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) | CPS&EG-Score zu Baseline (für post neoadjuvante) | Alter bei Randomisierung | Ethnie | Ethnische Abstammung | Aschkenasische jüdische Abstammung | Sponsor | Region | Menopausenstatus |
|--|---|---|--------------------------|---------------|----------------------|---------------------------------------|---------|---------------|------------------|
| PT: Stomatitis | 0,6099 | 0,1243 | 0,9383 | 0,1060 | 0,3339 | 0,0926 | 0,0754 | 0,2746 | 0,0731 |
| PT: Übelkeit | 0,0834 | 0,9560 | 0,8799 | 0,0021 | 0,0326 | 0,3850 | 0,0628 | 0,1892 | 0,5471 |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 0,9710 | 0,3306 | 0,6518 | 0,0404 | 0,4025 | 0,7758 | 0,0897 | 0,1432 | 0,1852 |
| PT: Dysgeusie | 0,6089 | 0,5224 | 0,5284 | 0,2060 | 0,2120 | 0,7357 | 0,2230 | 0,4362 | 0,5639 |
| PT: Schwindelgefühl | 0,6829 | 0,9517 | 0,6155 | 0,0816 | 0,8682 | 0,8868 | 0,8803 | 0,1611 | 0,6643 |
| SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 0,6250 | NC | 0,6162 | 0,9732 | 0,9099 | 0,6305 | 0,7391 | 0,9841 | 0,6795 |
| PT: Palpitationen | 0,1517 | 0,9869 | 0,5615 | 0,6246 | 0,8023 | 0,5873 | 0,1839 | 0,3635 | 0,5337 |
| PT: Nasopharyngitis | 0,1585 | 0,8755 | 0,4752 | 0,5188 | 0,4231 | 0,7897 | NC | 0,6807 | 0,0902 |
| PT: Rhinitis | 0,0645 | NC | 0,5967 | 0,8645 | 0,4785 | 0,1667 | NC | 0,3539 | 0,1945 |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0,8493 | 0,4083 | 0,5250 | 0,4420 | 0,3344 | 0,4749 | 0,1318 | 0,1923 | 0,2013 |
| PT: Appetit vermindert | 0,9537 | 0,4467 | 0,2059 | 0,2969 | 0,4349 | 0,7477 | 0,1093 | 0,0489 | 0,7942 |
| SOC: Untersuchungen | 0,7114 | 0,4318 | 0,1239 | 0,2539 | 0,9616 | 0,7594 | 0,3383 | 0,7063 | 0,1825 |
| PT: Alaninaminotransferase erhöht | 0,3345 | NC | 0,5466 | 0,4552 | 0,7491 | 0,6524 | 0,1147 | 0,3334 | 0,8033 |
| PT: Bilirubin im Blut erhöht | 0,5745 | NC | 0,5762 | 0,9964 | 0,9683 | NC | 0,9945 | 0,9229 | 0,5508 |
| PT: Gewicht erhöht | 0,8162 | 0,8217 | 0,8636 | 0,7918 | 0,8593 | 0,8976 | 0,2738 | 0,1128 | 0,4760 |
| PT: Kreatinin im Blut erhöht | 0,5397 | NC | 0,2512 | 0,7904 | 0,8516 | 0,6504 | 0,6701 | 0,8237 | 0,2330 |
| PT: Leukozytenzahl erniedrigt | 0,6329 | 0,5998 | 0,2942 | 0,9632 | 0,7053 | 0,3988 | 0,9572 | 0,9572 | 0,8905 |
| PT: Lymphozytenzahl erniedrigt | 0,2346 | 0,9869 | 0,7663 | 0,8484 | 0,3037 | 0,7791 | 0,1403 | 0,0492 | 0,5234 |
| PT: Neutrophilenzahl erniedrigt | 0,7339 | 0,9926 | 0,4590 | 0,3541 | 0,7915 | 0,7559 | 0,4439 | 0,7782 | 0,9039 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Axillärer Knotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) | CPS&EG-Score zu Baseline (für post neoadjuvante) | Alter bei Randomisierung | Ethnie | Ethnische Abstammung | Aschkenasische jüdische Abstammung | Sponsor | Region | Menopausenstatus |
|--|---|---|--------------------------|---------------|----------------------|---------------------------------------|---------------|--------|------------------|
| PT: Thrombozytenzahl vermindert | 0,1796 | 0,9104 | 0,8048 | 0,4719 | 0,6231 | 0,7896 | 0,3071 | 0,5336 | 0,5708 |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 0,0462 | 0,3484 | 0,8991 | 0,8153 | 0,6190 | 0,7688 | 0,8668 | 0,8724 | 0,9360 |
| Schwere UE | | | | | | | | | |
| PT: Ermüdung | 0,8533 | NC | 0,6321 | 0,9793 | NC | 0,7572 | 0,9030 | 0,8331 | 0,8252 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0,7042 | 0,1826 | 0,3114 | 0,7786 | 0,0795 | 0,3289 | 0,1893 | 0,5025 | 0,3064 |
| PT: Anämie | 0,6603 | 0,2137 | 0,3292 | 0,8336 | 0,0989 | 0,2479 | 0,1812 | 0,5312 | 0,3230 |
| SOC: Untersuchungen | 0,2186 | 0,3626 | 0,8023 | 0,5169 | 0,8242 | 0,3663 | 0,5458 | 0,8702 | 0,5782 |
| PT: Leukozytenzahl erniedrigt | 0,7698 | 0,5693 | 0,7523 | 0,8094 | 0,7529 | NC | 0,9948 | 0,4861 | 0,5894 |
| PT: Lymphozytenzahl erniedrigt | 0,5352 | 0,5693 | 0,3797 | 0,6647 | NC | 0,3132 | 0,8765 | 0,9606 | 0,9051 |
| PT: Neutrophilenzahl erniedrigt | 0,8841 | 0,1954 | 0,8961 | 0,2258 | 0,9554 | 0,4447 | 0,8674 | 0,8082 | 0,2624 |
| SUE | | | | | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0,8839 | NC | 0,9811 | 0,8467 | 0,4766 | 0,3255 | 0,3642 | 0,7830 | 0,9367 |
| PT: Anämie | 0,8536 | NC | 0,9665 | 0,8071 | 0,5579 | NC | 0,4207 | 0,8457 | 0,9395 |
| SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 0,7472 | NC | 0,4468 | 0,9006 | 0,8709 | 0,7669 | 0,8339 | 0,9956 | 0,5090 |
| UESI | | | | | | | | | |
| Anämie | 0,3965 | 0,9295 | 0,2936 | 0,0691 | 0,8124 | 0,5869 | 0,0386 | 0,1954 | 0,5962 |
| Erbrechen | 0,9709 | 0,2961 | 0,4116 | 0,2695 | 0,9354 | 0,3107 | 0,1967 | 0,1540 | 0,0475 |
| Fatigue und Asthenie | 0,1390 | 0,1341 | 0,5280 | 0,0020 | 0,3603 | 0,0037 | 0,4314 | 0,4497 | 0,1255 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Axillärer Knotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) | CPS&EG-Score zu Baseline (für post neoadjuvante) | Alter bei Randomisierung | Ethnie | Ethnische Abstammung | Aschkenasische jüdische Abstammung | Sponsor | Region | Menopausenstatus |
|--|---|---|--------------------------|---------------|----------------------|---------------------------------------|---------|--------|------------------|
| MDS/AML | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 0,3549 |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 0,5441 | NC | 0,7513 | 0,9909 | 0,9119 | 0,6829 | 0,6455 | 0,9787 | 0,7335 |
| Neutropenie | 0,6228 | 0,9927 | 0,4639 | 0,3579 | 0,7899 | 0,9776 | 0,4482 | 0,7431 | 0,8590 |
| Pneumonitis | 0,4397 | 0,3756 | 0,1450 | 0,5148 | 0,5485 | 0,4511 | 0,6538 | 0,7647 | 0,3137 |
| Thrombozytopenie | 0,1796 | 0,7839 | 0,8566 | 0,4569 | 0,6447 | 0,8177 | 0,3370 | 0,5653 | 0,5570 |
| Übelkeit | 0,0834 | 0,9560 | 0,8799 | 0,0021 | 0,0326 | 0,3850 | 0,0628 | 0,1892 | 0,5471 |
| Nicht-schwere UESI | | | | | | | | | |
| Anämie | 0,5510 | 0,9685 | 0,1260 | 0,0530 | 0,8989 | 0,4686 | 0,0681 | 0,2170 | 0,8944 |
| Erbrechen | 0,9709 | 0,3030 | 0,3975 | 0,2411 | 0,9317 | 0,3037 | 0,1759 | 0,1351 | 0,0312 |
| Fatigue und Asthenie | 0,1221 | 0,1310 | 0,5833 | 0,0016 | 0,3799 | 0,0028 | 0,3607 | 0,3751 | 0,1404 |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 0,9765 | NC | 0,9094 | 0,6300 | 0,6749 | 0,9860 | 0,1837 | 0,4654 | 0,5090 |
| Neutropenie | 0,5495 | 0,6204 | 0,5507 | 0,2550 | 0,6145 | 0,5147 | 0,5302 | 0,5819 | 0,5825 |
| Pneumonitis | 0,4397 | 0,3756 | 0,1450 | 0,5148 | 0,5485 | 0,4511 | 0,6538 | 0,7647 | 0,3137 |
| Thrombozytopenie | 0,1796 | 0,8437 | 0,7885 | 0,4787 | 0,7271 | 0,8038 | 0,3221 | 0,5611 | 0,6179 |
| Übelkeit | 0,0834 | 0,9560 | 0,8781 | 0,0020 | 0,0333 | 0,3895 | 0,0649 | 0,1928 | 0,5621 |
| Schwere UESI | | | | | | | | | |
| Anämie | 0,6603 | 0,2137 | 0,3292 | 0,8336 | 0,0989 | 0,2479 | 0,1812 | 0,5312 | 0,3230 |
| Erbrechen | NC | NC | 0,8312 | 0,6484 | NC | NC | 0,8719 | 0,9700 | NC |
| Fatigue und Asthenie | 0,8533 | NC | 0,6321 | 0,9793 | NC | 0,7572 | 0,9030 | 0,8331 | 0,8252 |
| MDS/AML | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 0,3549 |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 0,3619 | NC | 0,6441 | 0,9650 | 0,8480 | NC | 0,8102 | 0,8785 | 0,2986 |
| Neutropenie | 0,8583 | 0,1570 | 0,8996 | 0,2068 | 0,9058 | 0,5688 | 0,9582 | 0,8217 | 0,2724 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Axillärer Knotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) | CPS&EG-Score zu Baseline (für post neoadjuvante) | Alter bei Randomisierung | Ethnie | Ethnische Abstammung | Aschkenasische jüdische Abstammung | Sponsor | Region | Menopausenstatus |
|---|---|---|--------------------------|--------|----------------------|---------------------------------------|---------|--------|------------------|
| Thrombozytopenie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Übelkeit | NC | NC | 0,7776 | 0,9789 | NC | NC | 0,8160 | 0,8696 | 0,7987 |
| Schwerwiegende UESI | | | | | | | | | |
| Anämie | 0,8536 | NC | 0,9665 | 0,8071 | 0,5579 | NC | 0,4207 | 0,8457 | 0,9395 |
| Erbrechen | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 0,9959 | 0,9509 | NC |
| Fatigue und Asthenie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| MDS/AML | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 0,3549 |
| Neue primäre Malignität (ausgenommen MDS/AML) | 0,6075 | NC | 0,4352 | 0,9538 | 0,9541 | 0,7566 | 0,8225 | 0,9758 | 0,3546 |
| Neutropenie | 0,8419 | NC | 0,7449 | 0,9667 | NC | 0,6524 | NC | 0,6652 | 0,9772 |
| Pneumonitis | NC | NC | 0,1889 | 0,8777 | NC | NC | NC | 0,8867 | NC |
| Thrombozytopenie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Übelkeit | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | | | |

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

4.3.1.3.2.1 Mortalität: Gesamtüberleben

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2 Morbidität: Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Tabelle 4-44: Subgruppenergebnisse für Krankheitsfreies Überleben (DFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungs- effekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---|---------|---------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| DFS | | | | | | | |
| <i>Bilaterale Oophorektomie (Interaktionstest: p=0,0293)</i> | | | | | | | |
| Ja | 189 | 18 (9,5) | NE [NE; NE] | 176 | 44 (25,0) | NE [NE; NE] | 0,37 [0,21; 0,63] 0,0002 |
| Nein | 732 | 129 (16,4) | NE [NE; NE] | 739 | 166 (22,5) | NE [NE; NE] | 0,71 [0,56; 0,90] 0,0293 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS a: Kaplan-Meier-Methode b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Efron-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Hormonrezeptorstatus, Art der vorherigen Chemotherapie und Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt DFS ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Bilaterale Oophorektomie.

Bei dem Subgruppenmerkmal Bilaterale Oophorektomie zeigte sich für Patient:innen jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

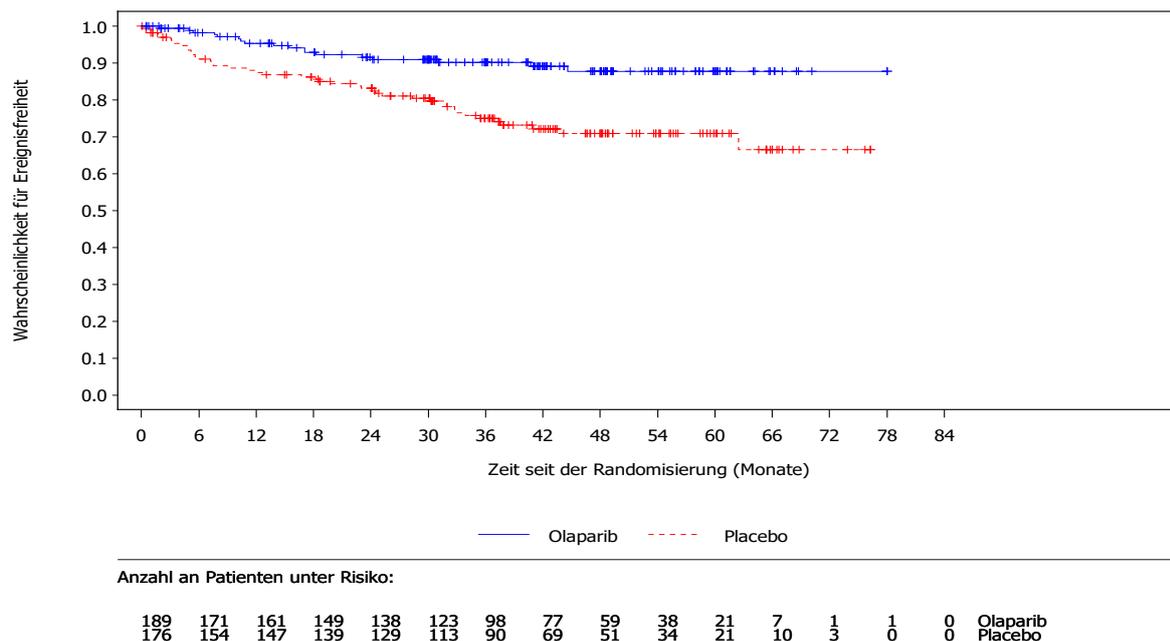


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für DFS der Subgruppe der Patient:innen mit bilateraler Oophorektomie (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

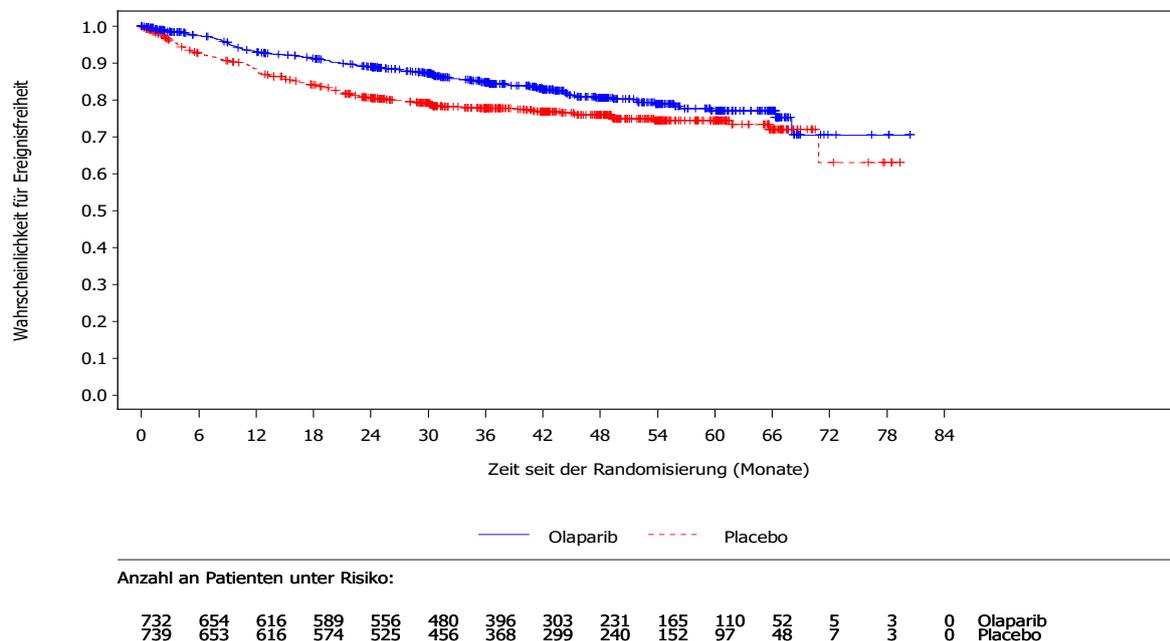


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für DFS der Subgruppe der Patient:innen ohne bilateraler Oophorektomie (FAS, Datenschnitt: 12.07.2021) [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.3 Patientenberichtete Morbidität

Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse für die mittlere Veränderung der Patientenberichteten Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------------|----------------------------------|--|----------------|----------------------------------|--|--|
| | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | MWD [95%-KI] p-Wert ^b SMD [95%-KI] p-Wert ^c |
| EORTC QLQ-C30: Fatigue | | | | | | | |
| <i>BRCA-Mutationsstatus (Interaktionstest: p=0,0361)</i> | | | | | | | |
| <i>BRCA1</i> | 493 | 30,35 (22,10) | 0,59 (0,74) | 490 | 31,13 (21,71) | -2,58 (0,74) | 3,17 [1,12; 5,23] 0,0025 0,19 [0,07; 0,32] 0,0025 |
| <i>BRCA2</i> | 195 | 31,60 (25,04) | -1,62 (1,13) | 186 | 26,34 (20,85) | -0,63 (1,16) | -0,99 [-4,18; 2,20] 0,5412 |
| EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen | | | | | | | |
| <i>BRCA-Mutationsstatus (Interaktionstest: p=0,0232)</i> | | | | | | | |
| <i>BRCA1</i> | 493 | 3,35 (9,24) | 4,03 (0,40) | 490 | 3,74 (10,90) | 0,60 (0,40) | 3,42 [2,30; 4,55] <0,0001 0,38 [0,26; 0,51] <0,0001 |
| <i>BRCA2</i> | 195 | 2,74 (7,64) | 3,05 (0,56) | 186 | 2,87 (8,53) | 1,70 (0,58) | 1,36 [-0,22; 2,94] 0,0916 |
| <i>Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs (Interaktionstest: p=0,0464)</i> | | | | | | | |
| Ja | 198 | 1,60 (5,96) | 5,51 (0,66) | 196 | 4,08 (11,95) | 1,06 (0,66) | 4,46 [2,62; 6,29] <0,0001 0,48 [0,28; 0,68] <0,0001 |
| Nein | 574 | 3,40 (9,16) | 3,17 (0,34) | 578 | 3,11 (9,36) | 0,79 (0,34) | 2,37 [1,44; 3,31] <0,0001 0,29 [0,18; 0,41] <0,0001 |
| EORTC QLQ-C30: Schmerzen | | | | | | | |
| <i>Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) (Interaktionstest: p=0,0098)</i> | | | | | | | |
| Positiv | 156 | 16,45 (21,50) | -2,04 (1,14) | 159 | 18,45 (23,84) | 0,46 (1,14) | -2,50 [-5,69; 0,69] 0,1235 |
| Negativ | 168 | 18,85 (22,60) | -0,49 (1,12) | 175 | 16,48 (20,61) | -3,52 (1,10) | 3,03 [-0,06; 6,12] 0,0550 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------------|----------------------------------|--|----------------|----------------------------------|--|--|
| | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | MWD [95%-KI] p-Wert ^b SMD [95%-KI] p-Wert ^c |
| EORTC QLQ-C30: Dyspnoe | | | | | | | |
| <i>Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,0089)</i> | | | | | | | |
| Anthrazyklin | 6 | NC | NC | 8 | NC | NC | NC |
| Taxan | 37 | 13,51 (26,60) | 6,42 (3,04) | 39 | 11,11 (22,08) | -3,47 (3,00) | 9,89 [1,37; 18,40] 0,0235 0,53 [0,07; 0,98] 0,0243 |
| Anthrazyklin und Taxan | 726 | 13,45 (21,33) | 0,38 (0,53) | 722 | 12,37 (20,27) | -0,58 (0,53) | 0,96 [-0,50; 2,42] 0,1972 |
| <i>Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) (Interaktionstest: p=0,0117)</i> | | | | | | | |
| Positiv | 155 | 10,75 (18,59) | -0,69 (1,14) | 158 | 11,39 (19,10) | 2,38 (1,14) | -3,07 [-6,24; 0,11] 0,0583 |
| Negativ | 167 | 14,17 (22,08) | 0,07 (1,03) | 174 | 11,30 (18,79) | -2,58 (1,00) | 2,65 [-0,17; 5,48] 0,0659 |
| EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit | | | | | | | |
| <i>Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) (Interaktionstest: p=0,0151)</i> | | | | | | | |
| Positiv | 156 | 23,50 (24,89) | -3,40 (1,52) | 159 | 30,82 (30,59) | 0,31 (1,52) | -3,71 [-7,96; 0,55] 0,0874 |
| Negativ | 168 | 26,39 (27,99) | -0,03 (1,49) | 175 | 24,76 (27,62) | -2,94 (1,46) | 2,92 [-1,19; 7,02] 0,1636 |
| EORTC QLQ-C30: Appetitverlust | | | | | | | |
| <i>Aschkenasische jüdische Abstammung (Interaktionstest: p=0,0401)</i> | | | | | | | |
| Ja | 33 | 8,08 (20,46) | -1,79 (2,00) | 25 | 13,33 (25,46) | 2,60 (2,48) | -4,39 [-10,87; 2,09] 0,1779 |
| Nein | 738 | 8,22 (17,93) | 2,10 (0,47) | 745 | 7,87 (17,64) | -0,75 (0,46) | 2,84 [1,55; 4,14] <0,0001 0,22 [0,12; 0,33] <0,0001 |
| <i>Menopausenstatus (Interaktionstest: p=0,0315)</i> | | | | | | | |
| Prämenopausal | 483 | 7,52 (17,73) | 1,86 (0,55) | 466 | 7,01 (17,03) | 0,31 (0,56) | 1,56 [0,01; 3,10] 0,0483 0,13 [0,00; 0,26] 0,0484 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------------|----------------------------------|--|----------------|----------------------------------|--|--|
| | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | MWD [95%-KI] p-Wert ^b SMD [95%-KI] p-Wert ^c |
| Postmenopausal | 286 | 9,44 (18,53) | 2,26 (0,81) | 302 | 9,60 (19,21) | -2,08 (0,78) | 4,35 [2,14; 6,56] 0,0001 0,32 [0,16; 0,48] 0,0001 |
| EORTC QLQ-C30: Verstopfung | | | | | | | |
| <i>Aschkenasische jüdische Abstammung (Interaktionstest: p=0,0274)</i> | | | | | | | |
| Ja | 33 | 9,09 (15,08) | -0,86 (2,56) | 25 | 9,33 (24,57) | 4,56 (3,06) | -5,42 [-13,44; 2,60] 0,1809 |
| Nein | 736 | 9,69 (19,66) | 2,66 (0,54) | 745 | 9,71 (19,77) | 0,28 (0,54) | 2,38 [0,89; 3,87] 0,0017 0,16 [0,06; 0,26] 0,0017 |
| <i>Hormonrezeptorstatus (Interaktionstest: p=0,0314)</i> | | | | | | | |
| ER- und/oder PgR- positiv, HER2-positiv | 137 | 8,76 (20,32) | 5,52 (1,22) | 134 | 7,96 (17,43) | 0,01 (1,24) | 5,51 [2,09; 8,94] 0,0017 0,38 [0,14; 0,62] 0,0017 |
| TNBC | 630 | 9,89 (19,33) | 1,86 (0,58) | 638 | 10,03 (20,38) | 0,45 (0,58) | 1,41 [-0,20; 3,02] 0,0858 |
| EORTC QLQ-C30: Diarrhoe | | | | | | | |
| <i>Aschkenasische jüdische Abstammung (Interaktionstest: p=0,0425)</i> | | | | | | | |
| Ja | 33 | 6,06 (19,46) | -0,92 (3,43) | 25 | 6,67 (21,52) | 8,25 (4,00) | -9,17 [-19,82; 1,47] 0,0892 |
| Nein | 736 | 5,75 (14,81) | 0,96 (0,42) | 745 | 6,00 (14,96) | 0,60 (0,41) | 0,36 [-0,80; 1,51] 0,5433 |
| EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten | | | | | | | |
| <i>BRCA-Mutationsstatus (Interaktionstest: p=0,0049)</i> | | | | | | | |
| BRCA1 | 489 | 23,45 (29,57) | -5,80 (0,81) | 488 | 22,40 (29,58) | -8,28 (0,81) | 2,48 [0,23; 4,72] 0,0309 0,14 [0,01; 0,26] 0,0309 |
| BRCA2 | 192 | 23,09 (30,97) | -8,67 (1,30) | 186 | 22,40 (31,48) | -4,44 (1,32) | -4,23 [-7,88; -0,57] 0,0234 -0,23 [-0,44; -0,03] 0,0236 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------------|----------------------------------|--|----------------|----------------------------------|--|--|
| | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | MWD [95%-KI] p-Wert ^b SMD [95%-KI] p-Wert ^c |
| <i>Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs (Interaktionstest: p=0,0420)</i> | | | | | | | |
| Ja | 196 | 24,49 (30,77) | -4,04 (1,37) | 195 | 21,71 (30,30) | -8,37 (1,37) | 4,33 [0,51; 8,15] 0,0264 0,23 [0,03; 0,42] 0,0265 |
| Nein | 569 | 23,08 (29,24) | -7,28 (0,73) | 577 | 23,34 (29,76) | -6,43 (0,73) | -0,85 [-2,88; 1,18] 0,4106 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS a: Anzahl an Patient:innen mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung. b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur. c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für die Skala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 ergaben sich für die Subgruppenmerkmale *BRCA*-Mutationsstatus und Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs Effektmodifikation. Für die Subgruppe *BRCA*-Mutationsstatus *BRCA1* zeigte sich ein klinisch relevanter Effekt zuungunsten von Olaparib, während für den *BRCA*-Mutationsstatus *BRCA2* kein klinisch relevanter Effekt auftrat. In derselben Skala trat nur für die Patient:innen mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie des Brustkrebses ein klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Olaparib auf. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht klinisch relevant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei allen anderen Skalen und Subgruppen zeigten sich keine klinisch relevanten Effekte.

4.3.1.3.2.4 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------------|----------------------------------|--|----------------|----------------------------------|--|--|
| | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | MWD [95%-KI] p-Wert ^b SMD [95%-KI] p-Wert ^c |
| EORTC QLQ-C30: Physische Funktion | | | | | | | |
| <i>Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,0289)</i> | | | | | | | |
| Anthrazyklin | 6 | 73,33 (24,94) | 8,10 (4,70) | 8 | 89,17 (7,92) | 6,71 (4,03) | 1,39 [-12,98; 15,75] 0,8368 |
| Taxan | 37 | 84,50 (16,41) | -3,07 (1,78) | 39 | 90,26 (14,34) | 3,66 (1,75) | -6,73 [-11,76; -1,70] 0,0095 |
| Anthrazyklin und Taxan | 729 | 86,52 (14,32) | 0,92 (0,36) | 726 | 86,14 (14,48) | 1,58 (0,36) | -0,61 [-1,07; -0,15] 0,0092 |
| EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion | | | | | | | |
| <i>Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,0286)</i> | | | | | | | |
| Anthrazyklin | 6 | 75,00 (32,91) | -11,06 (5,30) | 8 | 85,42 (16,52) | 13,82 (4,53) | -24,88 [-41,12; -8,65] 0,0073 |
| Taxan | 37 | 75,68 (27,67) | 0,54 (2,72) | 39 | 80,77 (27,45) | 10,20 (2,68) | -1,81 [-3,13; -0,49] 0,0073 |
| Anthrazyklin und Taxan | 729 | 80,38 (23,97) | 2,54 (0,60) | 726 | 81,27 (23,79) | 2,80 (0,60) | -9,66 [-17,30; -2,01] 0,0140 |
| <i>Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) (Interaktionstest: p=0,0035)</i> | | | | | | | |
| Positiv | 156 | 83,65 (19,81) | 3,50 (1,15) | 159 | 83,54 (21,46) | -0,80 (1,15) | 0,30 [0,08; 0,52] 0,0086 |
| Negativ | 168 | 81,35 (25,65) | 2,49 (1,10) | 175 | 83,52 (22,17) | 5,23 (1,07) | -2,74 [-5,76; 0,28] 0,0757 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------------|----------------------------------|--|----------------|----------------------------------|--|--|
| | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | MWD [95%-KI] p-Wert ^b SMD [95%-KI] p-Wert ^c |
| EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion | | | | | | | |
| <i>Aschkenasische jüdische Abstammung (Interaktionstest: p=0,0339)</i> | | | | | | | |
| Ja | 33 | 79,80 (28,18) | -0,25 (3,02) | 25 | 83,33 (18,63) | -9,85 (3,54) | 9,60 [0,28; 18,92] 0,0438 0,54 [0,01; 1,07] 0,0451 |
| Nein | 736 | 81,73 (20,63) | -1,91 (0,55) | 745 | 82,82 (20,31) | -1,52 (0,55) | -0,38 [-1,91; 1,15] 0,6235 |
| EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion | | | | | | | |
| <i>Aschkenasische jüdische Abstammung (Interaktionstest: p=0,0466)</i> | | | | | | | |
| Ja | 33 | 67,42 (29,71) | 0,97 (3,37) | 25 | 77,00 (20,02) | -8,68 (3,97) | 9,65 [-0,92; 20,22] 0,0724 |
| Nein | 736 | 77,42 (21,87) | -0,11 (0,55) | 744 | 77,78 (20,86) | 0,19 (0,54) | -0,30 [-1,81; 1,21] 0,6976 |
| EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion | | | | | | | |
| <i>Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) (Interaktionstest: p=0,0025)</i> | | | | | | | |
| Positiv | 156 | 78,10 (23,25) | 8,29 (1,17) | 159 | 79,14 (23,19) | 4,96 (1,17) | 3,33 [0,08; 6,58] 0,0450 0,23 [0,01; 0,45] 0,0453 |
| Negativ | 167 | 80,44 (24,95) | 4,09 (1,07) | 175 | 81,43 (23,49) | 7,46 (1,04) | -3,37 [-6,30; -0,44] 0,0244 -0,24 [-0,46; -0,03] 0,0246 |

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | | Placebo | | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------------|----------------------------------|--|----------------|----------------------------------|--|--|
| | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | N ^a | Ausgangs- wert MW (STD) | Adj. Verän- derung MW (SE) | MWD [95%-KI] p-Wert ^b SMD [95%-KI] p-Wert ^c |
| <i>BRCA-Mutationsstatus (Interaktionstest: p=0,0052)</i> | | | | | | | |
| <i>BRCA1</i> | 491 | 77,33 (25,57) | 5,91 (0,75) | 489 | 77,57 (25,14) | 7,74 (0,75) | -1,83 [-3,90; 0,24] 0,0834 |
| <i>BRCA2</i> | 194 | 77,75 (26,59) | 6,79 (1,12) | 186 | 81,63 (22,63) | 3,34 (1,14) | 3,44 [0,29; 6,60] 0,0327 0,22 [0,02; 0,42] 0,0326 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS a: Anzahl an Patient:innen mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung. b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur. c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für die Skala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich für das Subgruppenmerkmal Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie eine Effektmodifikation. Für mit Anthrazyklin vorbehandelte Patient:innen zeigte sich ein klinisch relevanter Effekt zuungunsten von Olaparib, während dies für die mit Taxan oder Taxan und Anthrazyklin vorbehandelten Gruppen nicht galt. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht klinisch relevant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für alle anderen Skalen und Subgruppen zeigten sich keine klinisch relevanten Effekte.

4.3.1.3.2.5 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-47: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Gesamtrate UE | | | | | |
| <i>Art der Brustoperation vor der Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0123)</i> | | | | | |
| Brusterhaltend | 220 | 197 (89,5) | 235 | 189 (80,4) | 2,08 [1,22; 3,57]; 0,0075 1,11 [1,03; 1,20]; 0,0066 0,09 [0,03; 0,16]; 0,0059 |
| Einseitige Mastektomie | 355 | 324 (91,3) | 352 | 280 (79,5) | 2,69 [1,71; 4,22]; <0,0001 1,15 [1,08; 1,22]; <0,0001 0,12 [0,07; 0,17]; <0,0001 |
| Beidseitige Mastektomie | 336 | 315 (93,8) | 315 | 287 (91,1) | 1,46 [0,81; 2,63]; 0,2043 1,03 [0,98; 1,08]; 0,2053 0,03 [-0,01; 0,07]; 0,2039 |
| <i>Region (Interaktionstest: p=0,0069)</i> | | | | | |
| Asien-Pazifik und Südafrika | 301 | 288 (95,7) | 317 | 273 (86,1) | 3,57 [1,88; 6,77]; <0,0001 1,11 [1,06; 1,17]; <0,0001 0,10 [0,05; 0,14]; <0,0001 |
| Europa | 473 | 423 (89,4) | 444 | 356 (80,2) | 2,09 [1,44; 3,04]; 0,0001 1,12 [1,05; 1,18]; 0,0001 0,09 [0,05; 0,14]; <0,0001 |
| Nordamerika | 121 | 115 (95,0) | 131 | 125 (95,4) | 0,92 [0,29; 2,93]; 0,8879 1,00 [0,94; 1,05]; 0,8881 0,00 [-0,06; 0,05]; 0,8881 |
| Südamerika | 16 | 10 (62,5) | 12 | 4 (33,3) | 3,33 [0,69; 16,02]; 0,1328 1,88 [0,77; 4,55]; 0,1642 0,29 [-0,07; 0,65]; 0,1093 |
| <i>Sponsor (Interaktionstest: p=0,0005)</i> | | | | | |
| AZ | 801 | 732 (91,4) | 796 | 654 (82,2) | 2,30 [1,70; 3,13]; <0,0001 1,11 [1,07; 1,16]; <0,0001 0,09 [0,06; 0,13]; <0,0001 |
| NRG Oncology | 110 | 104 (94,5) | 108 | 104 (96,3) | 0,67 [0,18; 2,43]; 0,5391 0,98 [0,93; 1,04]; 0,5364 -0,02 [-0,07; 0,04]; 0,5357 |
| Gesamtrate Nicht-schwere UE | | | | | |
| <i>Sponsor (Interaktionstest: p=0,0270)</i> | | | | | |
| AZ | 801 | 593 (74,0) | 796 | 589 (74,0) | 1,00 [0,80; 1,25]; 0,9864 1,00 [0,94; 1,06]; 0,9864 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9864 |

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|--------------|---------|--------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| NRG Oncology | 110 | 73 (66,4) | 108 | 87 (80,6) | 0,48 [0,26; 0,88]; 0,0189 0,82 [0,70; 0,97]; 0,0191 -0,14 [-0,26; -0,03]; 0,0161 |
| Gesamtrate Schwere UE | | | | | |
| <i>Art der Brustoperation vor der Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0454)</i> | | | | | |
| Brusterhaltend | 220 | 40 (18,2) | 235 | 12 (5,1) | 4,13 [2,10; 8,11]; <0,0001 3,56 [1,92; 6,61]; <0,0001 0,13 [0,07; 0,19]; <0,0001 |
| Einseitige Mastektomie | 355 | 63 (17,8) | 352 | 28 (8,0) | 2,50 [1,56; 4,00]; 0,0001 2,23 [1,47; 3,40]; 0,0002 0,10 [0,05; 0,15]; <0,0001 |
| Beidseitige Mastektomie | 336 | 67 (19,9) | 315 | 42 (13,3) | 1,62 [1,06; 2,47]; 0,0249 1,50 [1,05; 2,13]; 0,0258 0,07 [0,01; 0,12]; 0,0228 |
| <i>Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) (nur postadjuvant) (Interaktionstest: p=0,0345)</i> | | | | | |
| Negativ | 200 | 40 (20,0) | 191 | 7 (3,7) | 6,57 [2,86; 15,08]; <0,0001 5,46 [2,51; 11,88]; <0,0001 0,16 [0,10; 0,22]; <0,0001 |
| Positiv | 173 | 35 (20,2) | 176 | 18 (10,2) | 2,23 [1,21; 4,11]; 0,0105 1,98 [1,17; 3,36]; 0,0114 0,10 [0,03; 0,17]; 0,0087 |
| Gesamtrate SUE | | | | | |
| <i>Art der Brustoperation vor der Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0261)</i> | | | | | |
| Brusterhaltend | 220 | 19 (8,6) | 235 | 9 (3,8) | 2,37 [1,05; 5,37]; 0,0378 2,26 [1,04; 4,88]; 0,0388 0,05 [0,00; 0,09]; 0,0342 |
| Einseitige Mastektomie | 355 | 35 (9,9) | 352 | 33 (9,4) | 1,06 [0,64; 1,74]; 0,8272 1,05 [0,67; 1,65]; 0,8272 0,00 [-0,04; 0,05]; 0,8272 |
| Beidseitige Mastektomie | 336 | 25 (7,4) | 315 | 36 (11,4) | 0,62 [0,36; 1,06]; 0,0831 0,65 [0,40; 1,06]; 0,0838 -0,04 [-0,08; 0,01]; 0,0821 |
| Gesamtrate Abbruch wegen UE | | | | | |
| <i>Region (Interaktionstest: p=0,0170)</i> | | | | | |
| Asien-Pazifik und Südafrika | 301 | 30 (10,0) | 317 | 6 (1,9) | 5,74 [2,35; 13,99]; 0,0001 5,27 [2,22; 12,47]; 0,0002 0,08 [0,04; 0,12]; <0,0001 |
| Europa | 473 | 56 (11,8) | 444 | 22 (5,0) | 2,58 [1,54; 4,30]; 0,0003 2,39 [1,48; 3,85]; 0,0003 0,07 [0,03; 0,10]; 0,0001 |

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|--------------|---------|-------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Nordamerika | 121 | 12 (9,9) | 131 | 13 (9,9) | 1,00 [0,44; 2,28]; 0,9987 1,00 [0,47; 2,10]; 0,9987 0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9987 |
| Südamerika | 16 | 0 (0,0) | 12 | 1 (8,3) | 0,23 [0,01; 6,22]; 0,3843 0,25 [0,01; 5,76]; 0,3902 -0,08 [-0,27; 0,11]; 0,3933 |
| Sponsor (Interaktionstest: p=0,0297) | | | | | |
| AZ | 801 | 88 (11,0) | 796 | 32 (4,0) | 2,95 [1,94; 4,47]; <0,0001 2,73 [1,85; 4,05]; <0,0001 0,07 [0,04; 0,10]; <0,0001 |
| NRG Oncology | 110 | 10 (9,1) | 108 | 10 (9,3) | 0,98 [0,39; 2,46]; 0,9657 0,98 [0,43; 2,26]; 0,9657 0,00 [-0,08; 0,07]; 0,9657 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set a: Die Berechnung von OR, RR und RD erfolgte auf Basis der Vierfeldertafel. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse der Gesamtrate UE ergaben sich Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Art der Brustoperation vor der Randomisierung, Region und Sponsor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Art der Brustoperation vor der Randomisierung zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Beidseitige Mastektomie kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Patient:innen mit den Ausprägungen Brusterhaltend und Einseitige Mastektomie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Region zeigte sich für Patient:innen aus Asien-Pazifik und Südafrika und Europa ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen aus Nordamerika und Südamerika zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Sponsor zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung AZ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung NRG Oncology zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse der Gesamtrate nicht-schwere UE ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Sponsor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Sponsor zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung NRG Oncology ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung AZ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse der Gesamtrate Schwere UE ergaben sich Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Art der Brustoperation vor der Randomisierung und Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante).

Bei dem Subgruppenmerkmal Art der Brustoperation vor der Randomisierung zeigte sich für Patient:innen jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) zeigte sich für Patient:innen jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse der Gesamtrate SUE ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Art der Brustoperation vor der Randomisierung.

Bei dem Subgruppenmerkmal Art der Brustoperation vor der Randomisierung zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Beidseitige Mastektomie und Einseitige Mastektomie kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Patient:innen mit der Ausprägung Brusterhaltend zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse der Gesamtrate Abbruch wegen UE ergaben sich Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Region und Sponsor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Region zeigte sich für Patient:innen aus Asien-Pazifik und Südafrika und Europa ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für

Patient:innen aus Nordamerika und Südamerika zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Sponsor zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung AZ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung NRG Oncology zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | |
| <i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0493)</i> | | | | | |
| Andere | 16 | 11 (68,8) | 15 | 11 (73,3) | 0,80 [0,17; 3,80]; 0,7789 0,94 [0,60; 1,47]; 0,7785 -0,05 [-0,36; 0,27]; 0,7781 |
| Asiatisch | 259 | 122 (47,1) | 271 | 79 (29,2) | 2,16 [1,51; 3,10]; <0,0001 1,62 [1,29; 2,03]; <0,0001 0,18 [0,10; 0,26]; <0,0001 |
| Kaukasisch | 617 | 356 (57,7) | 589 | 277 (47,0) | 1,54 [1,22; 1,93]; 0,0002 1,23 [1,10; 1,37]; 0,0002 0,11 [0,05; 0,16]; 0,0002 |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 19 | 16 (84,2) | 29 | 15 (51,7) | 4,98 [1,19; 20,85]; 0,0281 1,63 [1,09; 2,43]; 0,0175 0,32 [0,08; 0,57]; 0,0093 |
| Ermüdung | | | | | |
| <i>Aschkenasische jüdische Abstammung (Interaktionstest: p=0,0390)</i> | | | | | |
| Ja | 41 | 21 (51,2) | 35 | 19 (54,3) | 0,88 [0,36; 2,18]; 0,7896 0,94 [0,62; 1,44]; 0,7892 -0,03 [-0,26; 0,19]; 0,7894 |
| Nein | 870 | 345 (39,7) | 866 | 227 (26,2) | 1,85 [1,51; 2,27]; <0,0001 1,51 [1,32; 1,74]; <0,0001 0,13 [0,09; 0,18]; <0,0001 |
| <i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0039)</i> | | | | | |
| Andere | 16 | 7 (43,8) | 15 | 10 (66,7) | 0,39 [0,09; 1,67]; 0,2045 0,66 [0,34; 1,27]; 0,2116 -0,23 [-0,57; 0,11]; 0,1872 |
| Asiatisch | 259 | 69 (26,6) | 271 | 33 (12,2) | 2,62 [1,66; 4,13]; <0,0001 2,19 [1,50; 3,19]; <0,0001 0,14 [0,08; 0,21]; <0,0001 |

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Kaukasisch | 617 | 277 (44,9) | 589 | 195 (33,1) | 1,65 [1,30; 2,08]; <0,0001 1,36 [1,17; 1,57]; <0,0001 0,12 [0,06; 0,17]; <0,0001 |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 19 | 13 (68,4) | 29 | 8 (27,6) | 5,69 [1,61; 20,14]; 0,0071 2,48 [1,28; 4,82]; 0,0073 0,41 [0,14; 0,67]; 0,0025 |
| Anämie | | | | | |
| <i>Sponsor (Interaktionstest: p=0,0413)</i> | | | | | |
| AZ | 801 | 182 (22,7) | 796 | 25 (3,1) | 9,07 [5,89; 13,96]; <0,0001 7,23 [4,82; 10,86]; <0,0001 0,20 [0,16; 0,23]; <0,0001 |
| NRG Oncology | 110 | 33 (30,0) | 108 | 10 (9,3) | 4,20 [1,95; 9,05]; 0,0002 3,24 [1,68; 6,24]; 0,0004 0,21 [0,11; 0,31]; <0,0001 |
| Dyspepsie | | | | | |
| <i>Alter (Interaktionstest: p=0,0355)</i> | | | | | |
| <50 | 690 | 46 (6,7) | 663 | 21 (3,2) | 2,18 [1,29; 3,70]; 0,0037 2,10 [1,27; 3,49]; 0,0039 0,03 [0,01; 0,06]; 0,0027 |
| 50-64 | 192 | 9 (4,7) | 209 | 13 (6,2) | 0,74 [0,31; 1,78]; 0,5021 0,75 [0,33; 1,72]; 0,5026 -0,02 [-0,06; 0,03]; 0,4981 |
| ≥65 | 29 | 0 (0,0) | 32 | 3 (9,4) | 0,14 [0,01; 2,89]; 0,2046 0,16 [0,01; 2,92]; 0,2144 -0,09 [-0,21; 0,02]; 0,1089 |
| <i>Menopausenstatus (Interaktionstest: p=0,0354)</i> | | | | | |
| Postmenopausal | 346 | 17 (4,9) | 356 | 20 (5,6) | 0,87 [0,45; 1,69]; 0,6763 0,87 [0,47; 1,64]; 0,6764 -0,01 [-0,04; 0,03]; 0,6758 |
| Prämenopausal | 563 | 38 (6,8) | 544 | 17 (3,1) | 2,24 [1,25; 4,03]; 0,0067 2,16 [1,23; 3,78]; 0,0070 0,04 [0,01; 0,06]; 0,0051 |
| Erbrechen | | | | | |
| <i>Art der Brustoperation vor der Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0097)</i> | | | | | |
| Brusterhaltend | 220 | 52 (23,6) | 235 | 16 (6,8) | 4,24 [2,34; 7,68]; <0,0001 3,47 [2,04; 5,89]; <0,0001 0,17 [0,10; 0,23]; <0,0001 |
| Einseitige Mastektomie | 355 | 88 (24,8) | 352 | 22 (6,3) | 4,94 [3,02; 8,10]; <0,0001 3,97 [2,55; 6,18]; <0,0001 0,19 [0,13; 0,24]; <0,0001 |

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Beidseitige Mastektomie | 336 | 66 (19,6) | 315 | 36 (11,4) | 1,89 [1,22; 2,94]; 0,0044 1,72 [1,18; 2,50]; 0,0047 0,08 [0,03; 0,14]; 0,0035 |
| Bilaterale Oophorektomie (Interaktionstest: p=0,0017) | | | | | |
| Ja | 189 | 27 (14,3) | 176 | 20 (11,4) | 1,30 [0,70; 2,41]; 0,4058 1,26 [0,73; 2,16]; 0,4067 0,03 [-0,04; 0,10]; 0,4029 |
| Nein | 722 | 179 (24,8) | 728 | 54 (7,4) | 4,11 [2,97; 5,69]; <0,0001 3,34 [2,51; 4,45]; <0,0001 0,17 [0,14; 0,21]; <0,0001 |
| Menopausenstatus (Interaktionstest: p=0,0475) | | | | | |
| Postmenopausal | 346 | 64 (18,5) | 356 | 33 (9,3) | 2,22 [1,42; 3,48]; 0,0005 2,00 [1,35; 2,96]; 0,0006 0,09 [0,04; 0,14]; 0,0004 |
| Prämenopausal | 563 | 142 (25,2) | 544 | 41 (7,5) | 4,14 [2,86; 6,00]; <0,0001 3,35 [2,41; 4,64]; <0,0001 0,18 [0,13; 0,22]; <0,0001 |
| Stomatitis | | | | | |
| Bilaterale Oophorektomie (Interaktionstest: p=0,0037) | | | | | |
| Ja | 189 | 13 (6,9) | 176 | 14 (8,0) | 0,85 [0,39; 1,87]; 0,6949 0,86 [0,42; 1,79]; 0,6949 -0,01 [-0,06; 0,04]; 0,6953 |
| Nein | 722 | 68 (9,4) | 728 | 22 (3,0) | 3,34 [2,04; 5,46]; <0,0001 3,12 [1,95; 4,98]; <0,0001 0,06 [0,04; 0,09]; <0,0001 |
| Übelkeit | | | | | |
| Ethnie (Interaktionstest: p=0,0021) | | | | | |
| Andere | 16 | 7 (43,8) | 15 | 5 (33,3) | 1,56 [0,36; 6,69]; 0,5528 1,31 [0,53; 3,25]; 0,5564 0,10 [-0,24; 0,44]; 0,5489 |
| Asiatisch | 259 | 153 (59,1) | 271 | 43 (15,9) | 7,65 [5,08; 11,52]; <0,0001 3,72 [2,78; 4,99]; <0,0001 0,43 [0,36; 0,51]; <0,0001 |
| Kaukasisch | 617 | 350 (56,7) | 589 | 155 (26,3) | 3,67 [2,88; 4,68]; <0,0001 2,16 [1,85; 2,51]; <0,0001 0,30 [0,25; 0,36]; <0,0001 |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 19 | 9 (47,4) | 29 | 10 (34,5) | 1,71 [0,52; 5,58]; 0,3737 1,37 [0,69; 2,74]; 0,3672 0,13 [-0,15; 0,41]; 0,3729 |

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Ethnische Abstammung (Interaktionstest: p=0,0326) | | | | | |
| Hispanisch | 34 | 11 (32,4) | 24 | 8 (33,3) | 0,96 [0,31; 2,91]; 0,9375 0,97 [0,46; 2,05]; 0,9375 -0,01 [-0,26; 0,24]; 0,9376 |
| Nicht-hispanisch | 798 | 464 (58,2) | 803 | 184 (22,9) | 4,67 [3,76; 5,80]; <0,0001 2,54 [2,21; 2,92]; <0,0001 0,35 [0,31; 0,40]; <0,0001 |
| Unbekannt, nicht erfasst, verweigert | 79 | 44 (55,7) | 77 | 21 (27,3) | 3,35 [1,72; 6,55]; 0,0004 2,04 [1,35; 3,09]; 0,0007 0,28 [0,14; 0,43]; 0,0002 |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | | | | | |
| Ethnie (Interaktionstest: p=0,0404) | | | | | |
| Andere | 16 | 5 (31,3) | 15 | 8 (53,3) | 0,40 [0,09; 1,72]; 0,2174 0,59 [0,25; 1,39]; 0,2271 -0,22 [-0,56; 0,12]; 0,2025 |
| Asiatisch | 259 | 97 (37,5) | 271 | 62 (22,9) | 2,02 [1,38; 2,95]; 0,0003 1,64 [1,25; 2,14]; 0,0003 0,15 [0,07; 0,22]; 0,0002 |
| Kaukasisch | 617 | 261 (42,3) | 589 | 216 (36,7) | 1,27 [1,00; 1,60]; 0,0458 1,15 [1,00; 1,33]; 0,0464 0,06 [0,00; 0,11]; 0,0452 |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 19 | 7 (36,8) | 29 | 11 (37,9) | 0,95 [0,29; 3,16]; 0,9393 0,97 [0,46; 2,06]; 0,9394 -0,01 [-0,29; 0,27]; 0,9392 |
| Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs (Interaktionstest: p=0,0333) | | | | | |
| Ja | 243 | 100 (41,2) | 236 | 96 (40,7) | 1,02 [0,71; 1,47]; 0,9159 1,01 [0,82; 1,25]; 0,9159 0,00 [-0,08; 0,09]; 0,9159 |
| Nein | 668 | 270 (40,4) | 668 | 201 (30,1) | 1,58 [1,26; 1,98]; <0,0001 1,34 [1,16; 1,56]; <0,0001 0,10 [0,05; 0,15]; <0,0001 |
| SOC: Herzerkrankungen | | | | | |
| Art der Brustoperation vor der Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0050) | | | | | |
| Brusterhaltend | 220 | 3 (1,4) | 235 | 10 (4,3) | 0,31 [0,08; 1,15]; 0,0791 0,32 [0,09; 1,15]; 0,0807 -0,03 [-0,06; 0,00]; 0,0590 |
| Einseitige Mastektomie | 355 | 16 (4,5) | 352 | 2 (0,6) | 8,26 [1,88; 36,19]; 0,0051 7,93 [1,84; 34,24]; 0,0055 0,04 [0,02; 0,06]; 0,0008 |
| Beidseitige Mastektomie | 336 | 23 (6,9) | 315 | 14 (4,4) | 1,58 [0,80; 3,13]; 0,1894 1,54 [0,81; 2,94]; 0,1903 0,02 [-0,01; 0,06]; 0,1827 |

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|--------------|---------|--------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Art der vorherigen Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,0159) | | | | | |
| Adjuvant | 457 | 12 (2,6) | 450 | 15 (3,3) | 0,78 [0,36; 1,69]; 0,5317 0,79 [0,37; 1,66]; 0,5318 -0,01 [-0,03; 0,02]; 0,5310 |
| Neoadjuvant | 454 | 30 (6,6) | 454 | 11 (2,4) | 2,85 [1,41; 5,76]; 0,0035 2,73 [1,38; 5,38]; 0,0038 0,04 [0,01; 0,07]; 0,0023 |
| Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs (Interaktionstest: p=0,0132) | | | | | |
| Ja | 243 | 16 (6,6) | 236 | 2 (0,9) | 8,25 [1,87; 36,27]; 0,0052 7,77 [1,81; 33,42]; 0,0059 0,06 [0,02; 0,09]; 0,0007 |
| Nein | 668 | 26 (3,9) | 668 | 24 (3,6) | 1,09 [0,62; 1,91]; 0,7732 1,08 [0,63; 1,87]; 0,7732 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,7731 |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | |
| Art der Brustoperation vor der Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0052) | | | | | |
| Brusterhaltend | 220 | 38 (17,3) | 235 | 23 (9,8) | 1,92 [1,11; 3,35]; 0,0206 1,76 [1,09; 2,86]; 0,0214 0,07 [0,01; 0,14]; 0,0194 |
| Einseitige Mastektomie | 355 | 63 (17,8) | 352 | 20 (5,7) | 3,58 [2,11; 6,07]; <0,0001 3,12 [1,93; 5,05]; <0,0001 0,12 [0,07; 0,17]; <0,0001 |
| Beidseitige Mastektomie | 336 | 54 (16,1) | 315 | 44 (14,0) | 1,18 [0,77; 1,82]; 0,4536 1,15 [0,80; 1,66]; 0,4540 0,02 [-0,03; 0,08]; 0,4523 |
| Appetit vermindert | | | | | |
| Art der Brustoperation vor der Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0051) | | | | | |
| Brusterhaltend | 220 | 36 (16,4) | 235 | 15 (6,4) | 2,87 [1,52; 5,41]; 0,0011 2,56 [1,44; 4,55]; 0,0013 0,10 [0,04; 0,16]; 0,0007 |
| Einseitige Mastektomie | 355 | 47 (13,2) | 352 | 10 (2,8) | 5,22 [2,59; 10,51]; <0,0001 4,66 [2,39; 9,07]; <0,0001 0,10 [0,06; 0,14]; <0,0001 |
| Beidseitige Mastektomie | 336 | 36 (10,7) | 315 | 27 (8,6) | 1,28 [0,76; 2,16]; 0,3563 1,25 [0,78; 2,01]; 0,3569 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,3535 |
| Region (Interaktionstest: p=0,0489) | | | | | |
| Asien-Pazifik und Südafrika | 301 | 52 (17,3) | 317 | 15 (4,7) | 4,20 [2,31; 7,65]; <0,0001 3,65 [2,10; 6,34]; <0,0001 0,13 [0,08; 0,17]; <0,0001 |

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Europa | 473 | 46 (9,7) | 444 | 21 (4,7) | 2,17 [1,27; 3,70]; 0,0044 2,06 [1,25; 3,39]; 0,0047 0,05 [0,02; 0,08]; 0,0032 |
| Nordamerika | 121 | 21 (17,4) | 131 | 17 (13,0) | 1,41 [0,70; 2,82]; 0,3333 1,34 [0,74; 2,41]; 0,3340 0,04 [-0,04; 0,13]; 0,3332 |
| Südamerika | 16 | 0 (0,0) | 12 | 0 (0,0) | NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC 0,00 [-0,13; 0,13]; 10,000 |
| SOC: Untersuchungen | | | | | |
| Bilaterale Oophorektomie (Interaktionstest: p=0,0087) | | | | | |
| Ja | 189 | 50 (26,5) | 176 | 46 (26,1) | 1,02 [0,64; 1,62]; 0,9449 1,01 [0,72; 1,43]; 0,9449 0,00 [-0,09; 0,09]; 0,9449 |
| Nein | 722 | 235 (32,6) | 728 | 139 (19,1) | 2,04 [1,61; 2,60]; <0,0001 1,70 [1,42; 2,05]; <0,0001 0,13 [0,09; 0,18]; <0,0001 |
| Kreatinin im Blut erhöht | | | | | |
| Bilaterale Oophorektomie (Interaktionstest: p=0,0463) | | | | | |
| Ja | 189 | 2 (1,1) | 176 | 2 (1,1) | 0,93 [0,13; 6,68]; 0,9429 0,93 [0,13; 6,54]; 0,9429 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9429 |
| Nein | 722 | 16 (2,2) | 728 | 1 (0,1) | 16,48 [2,18; 124,57]; 0,0066 16,13 [2,15; 121,33]; 0,0069 0,02 [0,01; 0,03]; 0,0002 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | | | | | |
| Region (Interaktionstest: p=0,0492) | | | | | |
| Asien-Pazifik und Südafrika | 301 | 34 (11,3) | 317 | 7 (2,2) | 5,64 [2,46; 12,93]; <0,0001 5,12 [2,30; 11,36]; <0,0001 0,09 [0,05; 0,13]; <0,0001 |
| Europa | 473 | 12 (2,5) | 444 | 7 (1,6) | 1,63 [0,63; 4,17]; 0,3120 1,61 [0,64; 4,05]; 0,3125 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3038 |
| Nordamerika | 121 | 16 (13,2) | 131 | 1 (0,8) | 19,81 [2,58; 151,83]; 0,0041 17,32 [2,33; 128,65]; 0,0053 0,12 [0,06; 0,19]; <0,0001 |
| Südamerika | 16 | 0 (0,0) | 12 | 0 (0,0) | NC [NC; NC]; NC NC [NC; NC]; NC 0,00 [-0,13; 0,13]; 10,000 |

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---------|-------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | | | | | |
| <i>Hormonrezeptorstatus (Interaktionstest: p=0,0260)</i> | | | | | |
| ER- und/oder PgR-positiv, HER2-positiv | 168 | 15 (8,9) | 155 | 12 (7,7) | 1,17 [0,53; 2,58]; 0,7005 1,15 [0,56; 2,39]; 0,7007 0,01 [-0,05; 0,07]; 0,6995 |
| TNBC | 741 | 132 (17,8) | 749 | 47 (6,3) | 3,24 [2,28; 4,59]; <0,0001 2,84 [2,07; 3,90]; <0,0001 0,12 [0,08; 0,15]; <0,0001 |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | |
| <i>Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) (nur postadjuvant) (Interaktionstest: p=0,0462)</i> | | | | | |
| Negativ | 200 | 14 (7,0) | 191 | 12 (6,3) | 1,12 [0,51; 2,49]; 0,7761 1,11 [0,53; 2,35]; 0,7761 0,01 [-0,04; 0,06]; 0,7757 |
| Positiv | 173 | 4 (2,3) | 176 | 14 (8,0) | 0,27 [0,09; 0,85]; 0,0249 0,29 [0,10; 0,87]; 0,0265 -0,06 [-0,10; -0,01]; 0,0158 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set a: Die Berechnung von OR, RR und RD erfolgte auf Basis der Vierfeldertafel. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse zur SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Ethnie.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ethnie zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Andere, Asiatisch und Kaukasisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit der Ausprägung Schwarz oder afroamerikanisch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu Ermüdung ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Aschkenasische jüdische Abstammung und Ethnie.

Bei dem Subgruppenmerkmal Aschkenasische jüdische Abstammung zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Nein ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter

Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ethnie zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Asiatisch, Kaukasisch und Schwarz oder afroamerikanisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Andere zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu Anämie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Sponsor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Sponsor zeigte sich für Patient:innen jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu Dyspepsie ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Alter und Menopausenstatus.

Für Patient:innen <50 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen 50-64 Jahre und ≥ 65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Menopausenstatus zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Prämenopausal ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Postmenopausal zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu Erbrechen ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Art der Brustoperation vor der Randomisierung, Bilaterale Oophorektomie und Menopausenstatus.

Bei dem Subgruppenmerkmal Art der Brustoperation vor der Randomisierung zeigte sich für Patient:innen jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Bilaterale Oophorektomie zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Nein ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Menopausenstatus zeigte sich für Patient:innen jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu Stomatitis ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Bilaterale Oophorektomie.

Bei dem Subgruppenmerkmal Bilaterale Oophorektomie zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Nein ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu Übelkeit ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ethnie und Ethnische Abstammung.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ethnie zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Asiatisch und Kaukasisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit den Ausprägungen Andere und Schwarz oder afroamerikanisch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ethnische Abstammung zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Nicht hispanisch und Unbekannt, nicht erfasst, verweigert ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägungen Hispanisch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zur SOC Erkrankungen des Nervensystems ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ethnie und Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ethnie zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Asiatisch und Kaukasisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit den Ausprägungen Andere und Schwarz oder afroamerikanisch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Nein ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zur SOC Herzerkrankungen ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Art der Brustoperation vor der Randomisierung, Art der vorherigen Chemotherapie und Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs.

Bei dem Subgruppenmerkmal Art der Brustoperation vor der Randomisierung zeigte sich für Patient:innen mit der Ausprägung Einseitige Mastektomie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit den Ausprägungen Beidseitige Mastektomie und Brusterhaltend zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Art der vorherigen Chemotherapie zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Neoadjuvant ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Adjuvant zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Vorherige Platin-basierte Chemotherapie bei Brustkrebs zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Ja ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Nein zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zur SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Art der Brustoperation vor der Randomisierung.

Bei dem Subgruppenmerkmal Art der Brustoperation vor der Randomisierung zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Beidseitige Mastektomie kein statistisch signifikanter

Unterschied. Für Patient:innen mit den Ausprägungen Brusterhaltend und Einseitige Mastektomie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu Appetit vermindert ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Art der Brustoperation vor der Randomisierung und Region.

Bei dem Subgruppenmerkmal Art der Brustoperation vor der Randomisierung zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Beidseitige Mastektomie kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Patient:innen mit den Ausprägungen Brusterhaltend und Einseitige Mastektomie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Region zeigte sich für Patient:innen aus Asien-Pazifik und Südafrika und Europa ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen aus Nordamerika und Südamerika zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zur SOC Untersuchungen ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Bilaterale Oophorektomie.

Bei dem Subgruppenmerkmal Bilaterale Oophorektomie zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Nein ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu Kreatinin im Blut erhöht ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Bilaterale Oophorektomie.

Bei dem Subgruppenmerkmal Bilaterale Oophorektomie zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Nein ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu Lymphozytenzahl erniedrigt ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region.

Bei dem Subgruppenmerkmal Region zeigte sich für Patient:innen aus Asien-Pazifik und Südafrika und Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen aus Europa und Südamerika zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu Neutrophilenzahl erniedrigt ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Hormonrezeptorstatus.

Bei dem Subgruppenmerkmal Hormonrezeptorstatus zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung TNBC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung ER- und/oder PgR-positiv, HER2-positiv zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zur SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante).

Bei dem Subgruppenmerkmal Axillärer Lymphknotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung (für TNBC nur post-adjuvante) zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Positiv ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Negativ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|---------------|---------|--------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Anämie | | | | | |
| <i>Sponsor (Interaktionstest: p=0,0386)</i> | | | | | |
| AZ | 801 | 184 (23,0) | 796 | 25 (3,1) | 9,20 [5,98; 14,15]; <0,0001 7,31 [4,87; 10,98]; <0,0001 0,20 [0,17; 0,23]; <0,0001 |
| NRG Oncology | 110 | 33 (30,0) | 108 | 10 (9,3) | 4,20 [1,95; 9,05]; 0,0002 3,24 [1,68; 6,24]; 0,0004 0,21 [0,11; 0,31]; <0,0001 |
| Erbrechen | | | | | |
| <i>Art der Brustoperation vor der Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0097)</i> | | | | | |
| Brusterhaltend | 220 | 52 (23,6) | 235 | 16 (6,8) | 4,24 [2,34; 7,68]; <0,0001 3,47 [2,04; 5,89]; <0,0001 0,17 [0,10; 0,23]; <0,0001 |
| Einseitige Mastektomie | 355 | 88 (24,8) | 352 | 22 (6,3) | 4,94 [3,02; 8,10]; <0,0001 3,97 [2,55; 6,18]; <0,0001 0,19 [0,13; 0,24]; <0,0001 |
| Beidseitige Mastektomie | 336 | 66 (19,6) | 315 | 36 (11,4) | 1,89 [1,22; 2,94]; 0,0044 1,72 [1,18; 2,50]; 0,0047 0,08 [0,03; 0,14]; 0,0035 |
| <i>Bilaterale Oophorektomie (Interaktionstest: p=0,0017)</i> | | | | | |
| Ja | 189 | 27 (14,3) | 176 | 20 (11,4) | 1,30 [0,70; 2,41]; 0,4058 1,26 [0,73; 2,16]; 0,4067 0,03 [-0,04; 0,10]; 0,4029 |
| Nein | 722 | 179 (24,8) | 728 | 54 (7,4) | 4,11 [2,97; 5,69]; <0,0001 3,34 [2,51; 4,45]; <0,0001 0,17 [0,14; 0,21]; <0,0001 |
| <i>Menopausenstatus (Interaktionstest: p=0,0475)</i> | | | | | |
| Postmenopausal | 346 | 64 (18,5) | 356 | 33 (9,3) | 2,22 [1,42; 3,48]; 0,0005 2,00 [1,35; 2,96]; 0,0006 0,09 [0,04; 0,14]; 0,0004 |
| Prämenopausal | 563 | 142 (25,2) | 544 | 41 (7,5) | 4,14 [2,86; 6,00]; <0,0001 3,35 [2,41; 4,64]; <0,0001 0,18 [0,13; 0,22]; <0,0001 |
| Übelkeit | | | | | |
| <i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0021)</i> | | | | | |
| Andere | 16 | 7 (43,8) | 15 | 5 (33,3) | 1,56 [0,36; 6,69]; 0,5528 1,31 [0,53; 3,25]; 0,5564 0,10 [-0,24; 0,44]; 0,5489 |

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Asiatisch | 259 | 153 (59,1) | 271 | 43 (15,9) | 7,65 [5,08; 11,52]; <0,0001 3,72 [2,78; 4,99]; <0,0001 0,43 [0,36; 0,51]; <0,0001 |
| Kaukasisch | 617 | 350 (56,7) | 589 | 155 (26,3) | 3,67 [2,88; 4,68]; <0,0001 2,16 [1,85; 2,51]; <0,0001 0,30 [0,25; 0,36]; <0,0001 |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 19 | 9 (47,4) | 29 | 10 (34,5) | 1,71 [0,52; 5,58]; 0,3737 1,37 [0,69; 2,74]; 0,3672 0,13 [-0,15; 0,41]; 0,3729 |
| Ethnische Abstammung (Interaktionstest: p=0,0326) | | | | | |
| Hispanisch | 34 | 11 (32,4) | 24 | 8 (33,3) | 0,96 [0,31; 2,91]; 0,9375 0,97 [0,46; 2,05]; 0,9375 -0,01 [-0,26; 0,24]; 0,9376 |
| Nicht-hispanisch | 798 | 464 (58,2) | 803 | 184 (22,9) | 4,67 [3,76; 5,80]; <0,0001 2,54 [2,21; 2,92]; <0,0001 0,35 [0,31; 0,40]; <0,0001 |
| Unbekannt, nicht erfasst, verweigert | 79 | 44 (55,7) | 77 | 21 (27,3) | 3,35 [1,72; 6,55]; 0,0004 2,04 [1,35; 3,09]; 0,0007 0,28 [0,14; 0,43]; 0,0002 |
| Fatigue und Asthenie | | | | | |
| Aschkenasische jüdische Abstammung (Interaktionstest: p=0,0037) | | | | | |
| Ja | 41 | 22 (53,7) | 35 | 22 (62,9) | 0,68 [0,27; 1,72]; 0,4190 0,85 [0,58; 1,25]; 0,4167 -0,09 [-0,31; 0,13]; 0,4150 |
| Nein | 870 | 364 (41,8) | 866 | 233 (26,9) | 1,95 [1,60; 2,39]; <0,0001 1,56 [1,36; 1,78]; <0,0001 0,15 [0,11; 0,19]; <0,0001 |
| Ethnie (Interaktionstest: p=0,0020) | | | | | |
| Andere | 16 | 7 (43,8) | 15 | 10 (66,7) | 0,39 [0,09; 1,67]; 0,2045 0,66 [0,34; 1,27]; 0,2116 -0,23 [-0,57; 0,11]; 0,1872 |
| Asiatisch | 259 | 75 (29,0) | 271 | 34 (12,6) | 2,84 [1,81; 4,45]; <0,0001 2,31 [1,60; 3,33]; <0,0001 0,16 [0,10; 0,23]; <0,0001 |
| Kaukasisch | 617 | 291 (47,2) | 589 | 203 (34,5) | 1,70 [1,35; 2,14]; <0,0001 1,37 [1,19; 1,57]; <0,0001 0,13 [0,07; 0,18]; <0,0001 |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 19 | 13 (68,4) | 29 | 8 (27,6) | 5,69 [1,61; 20,14]; 0,0071 2,48 [1,28; 4,82]; 0,0073 0,41 [0,14; 0,67]; 0,0025 |

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---------|-------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Neutropenie | | | | | |
| <i>Hormonrezeptorstatus (Interaktionstest: p=0,0255)</i> | | | | | |
| ER- und/oder PgR-positiv, HER2-positiv | 168 | 15 (8,9) | 155 | 12 (7,7) | 1,17 [0,53; 2,58]; 0,7005 1,15 [0,56; 2,39]; 0,7007 0,01 [-0,05; 0,07]; 0,6995 |
| TNBC | 741 | 135 (18,2) | 749 | 48 (6,4) | 3,25 [2,30; 4,60]; <0,0001 2,84 [2,08; 3,89]; <0,0001 0,12 [0,09; 0,15]; <0,0001 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set a: Die Berechnung von OR, RR und RD erfolgte auf Basis der Vierfeldertafel. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse zu UESI Anämie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Sponsor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Sponsor zeigte sich für Patient:innen jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu UESI Erbrechen ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Art der Brustoperation vor der Randomisierung, Bilaterale Oophorektomie und Menopausenstatus.

Bei dem Subgruppenmerkmal Art der Brustoperation vor der Randomisierung zeigte sich für Patient:innen jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Bilaterale Oophorektomie zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Nein ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Menopausenstatus zeigte sich für Patient:innen jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu UESI Übelkeit ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ethnie und Ethnische Abstammung.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ethnie zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Asiatisch und Kaukasisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit den Ausprägungen Andere und Schwarz oder afroamerikanisch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ethnische Abstammung zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Nicht hispanisch und Unbekannt, nicht erfasst, verweigert ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Hispanisch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu UESI Fatigue und Asthenie ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Aschkenasische jüdische Abstammung und Ethnie.

Bei dem Subgruppenmerkmal Aschkenasische jüdische Abstammung zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Nein ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ethnie zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Asiatisch, Kaukasisch und Schwarz oder afroamerikanisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Andere zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu UESI Neutropenie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Hormonrezeptorstatus.

Bei dem Subgruppenmerkmal Hormonrezeptorstatus zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung TNBC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung ER- und/oder PgR-positiv, HER2-positiv zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für nicht-schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|---|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Erbrechen | | | | | |
| <i>Art der Brustoperation vor der Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0077)</i> | | | | | |
| Brusterhaltend | 220 | 52 (23,6) | 235 | 16 (6,8) | 4,24 [2,34; 7,68]; <0,0001 3,47 [2,04; 5,89]; <0,0001 0,17 [0,10; 0,23]; <0,0001 |
| Einseitige Mastektomie | 355 | 87 (24,5) | 352 | 22 (6,3) | 4,87 [2,97; 7,99]; <0,0001 3,92 [2,52; 6,11]; <0,0001 0,18 [0,13; 0,23]; <0,0001 |
| Beidseitige Mastektomie | 336 | 64 (19,1) | 315 | 36 (11,4) | 1,82 [1,17; 2,83]; 0,0076 1,67 [1,14; 2,43]; 0,0081 0,08 [0,02; 0,13]; 0,0064 |
| <i>Bilaterale Oophorektomie (Interaktionstest: p=0,0014)</i> | | | | | |
| Ja | 189 | 26 (13,8) | 176 | 20 (11,4) | 1,24 [0,67; 2,32]; 0,4918 1,21 [0,70; 2,09]; 0,4924 0,02 [-0,04; 0,09]; 0,4897 |
| Nein | 722 | 177 (24,5) | 728 | 54 (7,4) | 4,05 [2,93; 5,61]; <0,0001 3,31 [2,48; 4,40]; <0,0001 0,17 [0,13; 0,21]; <0,0001 |
| <i>Menopausenstatus (Interaktionstest: p=0,0312)</i> | | | | | |
| Postmenopausal | 346 | 61 (17,6) | 356 | 33 (9,3) | 2,09 [1,33; 3,29]; 0,0014 1,90 [1,28; 2,83]; 0,0015 0,08 [0,03; 0,13]; 0,0011 |
| Prämenopausal | 563 | 142 (25,2) | 544 | 41 (7,5) | 4,14 [2,86; 6,00]; <0,0001 3,35 [2,41; 4,64]; <0,0001 0,18 [0,13; 0,22]; <0,0001 |
| Übelkeit | | | | | |
| <i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0020)</i> | | | | | |
| Andere | 16 | 7 (43,8) | 15 | 5 (33,3) | 1,56 [0,36; 6,69]; 0,5528 1,31 [0,53; 3,25]; 0,5564 0,10 [-0,24; 0,44]; 0,5489 |
| Asiatisch | 259 | 153 (59,1) | 271 | 43 (15,9) | 7,65 [5,08; 11,52]; <0,0001 3,72 [2,78; 4,99]; <0,0001 0,43 [0,36; 0,51]; <0,0001 |
| Kaukasisch | 617 | 349 (56,6) | 589 | 155 (26,3) | 3,65 [2,86; 4,65]; <0,0001 2,15 [1,85; 2,50]; <0,0001 0,30 [0,25; 0,36]; <0,0001 |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 19 | 9 (47,4) | 29 | 10 (34,5) | 1,71 [0,52; 5,58]; 0,3737 1,37 [0,69; 2,74]; 0,3672 0,13 [-0,15; 0,41]; 0,3729 |

| OlympiA-Studie Endpunkt Subgruppe | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo |
|--|----------|---------------|---------|---------------|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^a RD [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Ethnische Abstammung (Interaktionstest: p=0,0333) | | | | | |
| Hispanisch | 34 | 11 (32,4) | 24 | 8 (33,3) | 0,96 [0,31; 2,91]; 0,9375 0,97 [0,46; 2,05]; 0,9375 -0,01 [-0,26; 0,24]; 0,9376 |
| Nicht-hispanisch | 798 | 463 (58,0) | 803 | 184 (22,9) | 4,65 [3,74; 5,77]; <0,0001 2,53 [2,20; 2,91]; <0,0001 0,35 [0,31; 0,40]; <0,0001 |
| Unbekannt, nicht erfasst, verweigert | 79 | 44 (55,7) | 77 | 21 (27,3) | 3,35 [1,72; 6,55]; 0,0004 2,04 [1,35; 3,09]; 0,0007 0,28 [0,14; 0,43]; 0,0002 |
| Fatigue und Asthenie | | | | | |
| Aschkenasische jüdische Abstammung (Interaktionstest: p=0,0028) | | | | | |
| Ja | 41 | 21 (51,2) | 35 | 22 (62,9) | 0,62 [0,25; 1,56]; 0,3089 0,81 [0,55; 1,21]; 0,3066 -0,12 [-0,34; 0,11]; 0,3030 |
| Nein | 870 | 358 (41,2) | 866 | 232 (26,8) | 1,91 [1,56; 2,34]; <0,0001 1,54 [1,34; 1,76]; <0,0001 0,14 [0,10; 0,19]; <0,0001 |
| Ethnie (Interaktionstest: p=0,0016) | | | | | |
| Andere | 16 | 7 (43,8) | 15 | 10 (66,7) | 0,39 [0,09; 1,67]; 0,2045 0,66 [0,34; 1,27]; 0,2116 -0,23 [-0,57; 0,11]; 0,1872 |
| Asiatisch | 259 | 75 (29,0) | 271 | 34 (12,6) | 2,84 [1,81; 4,45]; <0,0001 2,31 [1,60; 3,33]; <0,0001 0,16 [0,10; 0,23]; <0,0001 |
| Kaukasisch | 617 | 284 (46,0) | 589 | 202 (34,3) | 1,63 [1,30; 2,06]; <0,0001 1,34 [1,17; 1,54]; <0,0001 0,12 [0,06; 0,17]; <0,0001 |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 19 | 13 (68,4) | 29 | 8 (27,6) | 5,69 [1,61; 20,14]; 0,0071 2,48 [1,28; 4,82]; 0,0073 0,41 [0,14; 0,67]; 0,0025 |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: Safety-Analysis-Set a: Die Berechnung von OR, RR und RD erfolgte auf Basis der Vierfeldertafel. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse zu nicht-schwere UESI Erbrechen ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Art der Brustoperation vor der Randomisierung, Bilaterale Oophorektomie und Menopausenstatus.

Bei dem Subgruppenmerkmal Art der Brustoperation vor der Randomisierung zeigte sich für Patient:innen jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Bilaterale Oophorektomie zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Nein ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Menopausenstatus zeigte sich für Patient:innen jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu nicht-schwere UESI Übelkeit ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ethnie und Ethnische Abstammung.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ethnie zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Asiatisch und Kaukasisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit den Ausprägungen Andere und Schwarz oder afroamerikanisch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ethnische Abstammung zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Nicht hispanisch und Unbekannt, nicht erfasst, verweigert ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Hispanisch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppenanalyse zu nicht-schwere UESI Fatigue und Asthenie ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Aschkenasische jüdische Abstammung und Ethnie.

Bei dem Subgruppenmerkmal Aschkenasische jüdische Abstammung zeigte sich für Patient:innen mit Ausprägung Nein ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ethnie zeigte sich für Patient:innen mit den Ausprägungen Asiatisch, Kaukasisch und Schwarz oder afroamerikanisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patient:innen mit Ausprägung Andere zeigte sich

kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Effekte gleichgerichtet oder nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

OlympiA-Studie (D081CC00006)

A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multicentre 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-Statistical Analysis Plan.

Quellen:

- Klinischer Studienbericht [12, 26]
- Studienpublikation [25]
- Studienregistereinträge [27-32]
- Zusatzanalysen [3]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-52: 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 4-53: 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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|---|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-56: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-58: 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 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | |
| | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der Nachweis sowie die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgten auf Grundlage der Studie OlympiA. Bei der Studie handelt es sich um eine *Good Clinical Practice* (GCP)-konform durchgeführte RCT der Phase-III mit der Evidenzstufe Ib. Dies entspricht der höchstmöglichen Evidenzstufe für randomisierte klinische Studien, sodass sich

bei konsistenten Ergebnissen aus den vorgelegten Nachweisen Hinweise für einen Zusatznutzen ableiten lassen.

Eine hohe Datenqualität und -validität der erhobenen Patientendaten wurde durch kontinuierliches Monitoring, Audits und durch die Involvierung eines externen unabhängigen Daten-Monitoring-Komitees gewährleistet. Die Studie wurde mit verdeckter Gruppenzuteilung randomisiert, sodass weder die Patient:innen noch das behandelnde Zentrumspersonal wussten, welchem Behandlungsarm die Patient:innen zugeordnet waren. Es lagen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte wurde als niedrig eingestuft. Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Prüfärzt:innen oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Die Endpunkte Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS) wurden verblindet beurteilt. Weitere Verzerrungsaspekte lagen nicht vor, sodass der Endpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens ohne Einschränkungen verwendet werden konnte. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor.

Bei den Endpunkten zur Sicherheit wurde auf die Durchführung von Ereigniszeitanalysen verzichtet, da vergleichbare mediane Beobachtungsdauern in beiden Studienarmen vorlagen.

Da die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, generell kritisch zu beurteilen ist und für die Studie OlympiA keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vorlagen, wurden die Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten *Post-hoc*-Analysen folgen den Vorgaben der Dossievorlage des G-BA und dem Methodenpapier 6.1 zur Nutzenbewertung des IQWiG [14]. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des Zusatznutzens 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.

Die Daten aus der Studie OlympiA, einer noch laufenden, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie sind Basis für die vorliegende Nutzenbewertung. Diese schloss erwachsene Patient:innen, mit *BRCA1/2*-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko ein, die zuvor mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden. Dies entspricht der Zielpopulation.

Insgesamt wurden 1.836 Patient:innen in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu Olaparib oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus, nach vorheriger neoadjuvanter vs. adjuvanter Chemotherapie und nach dem vorherigen Einsatz von Platinsalzen bei Brustkrebs.

Alle Endpunkte einschließlich des Gesamtüberlebens wurden zum Zeitpunkt der finalen Analyse des primären Endpunktes iDFS, d. h. zum Datenschnitt vom 12.07.2021, ausgewertet und wie folgt präsentiert.

Bewertung des Zusatznutzens

In der Ableitung des Zusatznutzens wurden folgende patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)
 - Rezidivrate
 - DFS
 - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand
 - der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
 - FACIT-Fatigue
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
 - des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Sicherheit
 - UE unabhängig vom Schweregrad (Gesamtrate sowie nach SOC und PT nach MedDRA)
 - Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) (Gesamtrate)
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - UESI unabhängig vom Schweregrad (präspezifizierte UESI)
 - Nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) (präspezifizierte UESI)
 - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) (präspezifizierte UESI)
 - Schwerwiegende UESI (präspezifizierte UESI)

In Tabelle 4-62 werden alle für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte der Studie OlympiA zusammengefasst.

Tabelle 4-62: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Mortalität: Gesamtüberleben (OS) | | | | | | |
| OS | 75/921 (8,1) | NE [NE; NE] | 109/915 (11,9) | NE [NE; NE] | HR: 0,68 [0,50; 0,91] 0,0091 RR: 0,68 [0,52; 0,90] 0,0070 | Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen |
| Morbidität | | | | | | |
| Rezidiv-/Krankheitsfreies Überleben (DFS) | | | | | | |
| Rezidivrate | 138/921 (15,0) | - | 210/915 (23,0) | - | RR: 0,65 [0,54; 0,79] <0,0001 | Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen |
| DFS | 138/921 (15,0) | NE [NE; NE] | 210/915 (23,0) | NE [NE; NE] | HR: 0,64 [0,51; 0,79] <0,0001 | |
| Patientenberichtete Morbidität | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | |
| Fatigue | 772 | MW (SE) 0,10 (0,57) | 774 | MW (SE) -1,88 (0,57) | MWD: 1,98 [0,41; 3,55] 0,0135 SMD: 0,13 [0,03; 0,23] 0,0135 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Übelkeit und Erbrechen | 772 | MW (SE) 3,76 (0,30) | 774 | MW (SE) 0,86 (0,30) | MWD: 2,90 [2,07; 3,74] <0,0001 SMD: 0,35 [0,25; 0,45] <0,0001 | |
| Schmerzen | 772 | MW (SE) -1,76 (0,58) | 775 | MW (SE) -2,01 (0,58) | MWD: 0,26 [-1,34; 1,86] 0,7516 | |
| Dyspnoe | 769 | MW (SE) 0,66 (0,52) | 770 | MW (SE) -0,74 (0,52) | MWD: 1,41 [-0,03; 2,84] 0,0549 | |
| Schlaflosigkeit | 771 | MW (SE) 0,03 (0,74) | 773 | MW (SE) -0,40 (0,74) | MWD: 0,44 [-1,61; 2,48] 0,6767 | |
| Appetitverlust | 771 | MW (SE) 1,96 (0,46) | 772 | MW (SE) -0,63 (0,46) | MWD: 2,60 [1,33; 3,86] <0,0001 SMD: 0,20 [0,11; 0,31] 0,0001 | |
| Verstopfung | 769 | MW (SE) 2,52 (0,53) | 772 | MW (SE) 0,39 (0,53) | MWD: 2,13 [0,67; 3,59] 0,0043 SMD: 0,15 [0,05; 0,25] 0,0043 | |
| Diarrhoe | 769 | MW (SE) 0,88 (0,42) | 772 | MW (SE) 0,74 (0,41) | MWD: 0,14 [-1,01; 1,30] 0,8057 | |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 765 | MW (SE) -6,50 (0,65) | 772 | MW (SE) -6,85 (0,65) | MWD: 0,36 [-1,46; 2,15] 0,6989 | |

| Studie OlympiA Endpunkt | Olaparib | | Placebo | | Behandlungseffekt | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| FACIT-Fatigue | | | | | | |
| Fatigue-Skala | 766 | MW (SE) -0,02 (0,23) | 773 | MW (SE) 0,79 (0,23) | MWD: -0,80 [-1,45; -0,16] 0,0145 SMD: -0,12 [-0,23; -0,03] 0,0145 | |
| Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 768 | MW (SE) 1,62 (0,51) | 773 | MW (SE) 3,45 (0,50) | MWD: -1,83 [-3,23; -0,43] 0,0107 SMD: -0,13 [-0,23; -0,03] 0,0107 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Physische Funktion | 772 | MW (SE) 0,82 (0,35) | 774 | MW (SE) 1,68 (0,35) | MWD: -0,86 [-1,83; 0,11] 0,0836 | |
| Rollenfunktion | 772 | MW (SE) 2,45 (0,58) | 774 | MW (SE) 3,21 (0,58) | MWD: -0,76 [-2,38; 0,85] 0,3550 | |
| Kognitive Funktion | 769 | MW (SE) -1,82 (0,54) | 772 | MW (SE) -1,73 (0,54) | MWD: -0,09 [-1,60; 1,42] 0,9084 | |
| Emotionale Funktion | 769 | MW (SE) -0,05 (0,54) | 771 | MW (SE) -0,04 (0,54) | MWD: -0,02 [-1,51; 1,48] 0,9838 | |
| Soziale Funktion | 769 | MW (SE) 5,34 (0,57) | 773 | MW (SE) 5,94 (0,57) | MWD: -0,60 [-2,19; 0,99] 0,4573 | |
| Sicherheit | | | | | | |
| UE | 836/911 (91,8) | - | 758/904 (83,8) | - | RR: 1,09 [1,06; 1,13] <0,0001 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) | 666/911 (73,1) | - | 676/904 (74,8) | - | RR: 0,98 [0,93; 1,03] 0,4170 | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | 170/911 (18,7) | - | 82/904 (9,1) | - | RR: 2,06 [1,61; 2,65] <0,0001 | |
| Schwerwiegende UE | 79/911 (8,7) | - | 78/904 (8,6) | - | RR: 1,01 [0,74; 1,36] 0,9737 | |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 98/911 (10,8) | - | 42/904 (4,7) | - | RR: 2,32 [1,65; 3,32] <0,0001 | |
| Datenquelle: [3] Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS und Safety-Analysis-Set Analyse-Set: FAS und Safety-Analysis-Set Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Mortalität

Gesamtüberleben

Das wichtigste Ziel in der Behandlung des frühen Mammakarzinoms ist die Heilung und damit verbunden die Verbesserung des Gesamtüberlebens. Ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf ergibt sich vor allem aus der bisher fehlenden zielgerichteten Behandlungsmöglichkeit für die meist jungen Patient:innen mit *BRCA*-mutierten frühen Brustkrebs für die in der betrachteten Indikation eine vergleichsweise ungünstige Prognose besteht.

Für das Gesamtüberleben lag mit einem HR von 0,68 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib im Vergleich zur zVT vor ([95%-KI]: [0,50; 0,91]; $p=0,0091$). Das Mortalitätsrisiko wurde somit klinisch relevant unter Olaparib gegenüber der zVT um 32% reduziert.

Vor dem Hintergrund des großen, bislang nicht gedeckten therapeutischen Bedarfs demonstriert Olaparib mit der erstmaligen erheblichen Verringerung des Sterberisikos im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nachhaltige und im Vergleich zur zVT große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Daraus ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mittels Resektion und einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie kurativ behandelt. Dennoch kann es durch verbliebene Tumorzellen im weiteren Verlauf zu einer Wiederkehr der Krebserkrankung (Rezidiv) kommen. Das Auftreten von Rezidiven stellt somit in der Behandlung des frühen Brustkrebses grundsätzlich ein patientenrelevantes Ereignis dar [4-7]. Das Auftreten eines Rezidivs geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose und dem Scheitern des Heilungsversuches einher [8, 9].

Die Darstellung des Endpunkts Rezidive/DFS erfolgt sowohl anhand von Rezidivraten (Ereignisrate: Anteil der Patient:innen mit einem Rezidivereignis oder Tod als jeweils erstes Ereignis zum jeweiligen Datenschnitt) als auch über das DFS (Zeit bis zu einem Rezidiv oder Tod).

Für den Endpunkt Rezidive/DFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib im Vergleich zur zVT vor (HR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,79]; $p<0,0001$ und RR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; $p<0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für ein Rezidiv von 36% im Beobachtungszeitraum. Zudem kam es zu einer deutlichen sowie klinisch relevanten Verringerung der Rate von Rezidivereignissen um 35%. Für die Patient:innen, deren Rezidivereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraums von mindestens drei Jahren vermieden werden konnten, ist das wichtige Therapieziel Heilung weiterhin erreichbar. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Rezidive/DFS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT.

Patientenberichtete Morbidität (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue)

Die Patientenberichtete Morbidität wurde mit den validierten Instrumenten des EORTC QLQ-C30 und der FACIT-Fatigue-Skala erhoben [2]. Dabei erfolgte die Auswertung über die Zeit mittels MMRM-Analyse.

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhoe, Fatigue, Appetitverlust und Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Olaparib und der zVT in der Auswertung über die Zeit mittels der MMRM-Analyse. Lediglich für Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: 2,90 [2,07; 3,74]; $p < 0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,45]; $p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist auf die 12-monatige Behandlungsphase beschränkt und löste sich im weiteren Verlauf der Beobachtung (Monat 18 und 24) auf.

Übelkeit und Erbrechen sind bereits bekannte Nebenwirkungen einer Therapie mit Olaparib, die durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie in der Praxis gut handhabbar sind [1]. Die Einordnung des Ergebnisses wird auch durch Betrachtung der Skala Übelkeit und Erbrechen (siehe Abbildung 25) im zeitlichen Verlauf ermöglicht. In der Abbildung ist deutlich erkennbar, dass sich der Unterschied zwischen den Studienarmen auf die 12-monatige Behandlungsphase beschränkt und im weiteren Verlauf der Beobachtung bei 18 und 24 Monaten wieder verschwindet. Damit ist dieser Unterschied in der Symptomatik transient während hingegen die Vorteile in den Effektivitätspunkten für mindestens die Dauer der Beobachtung fortbestehen.

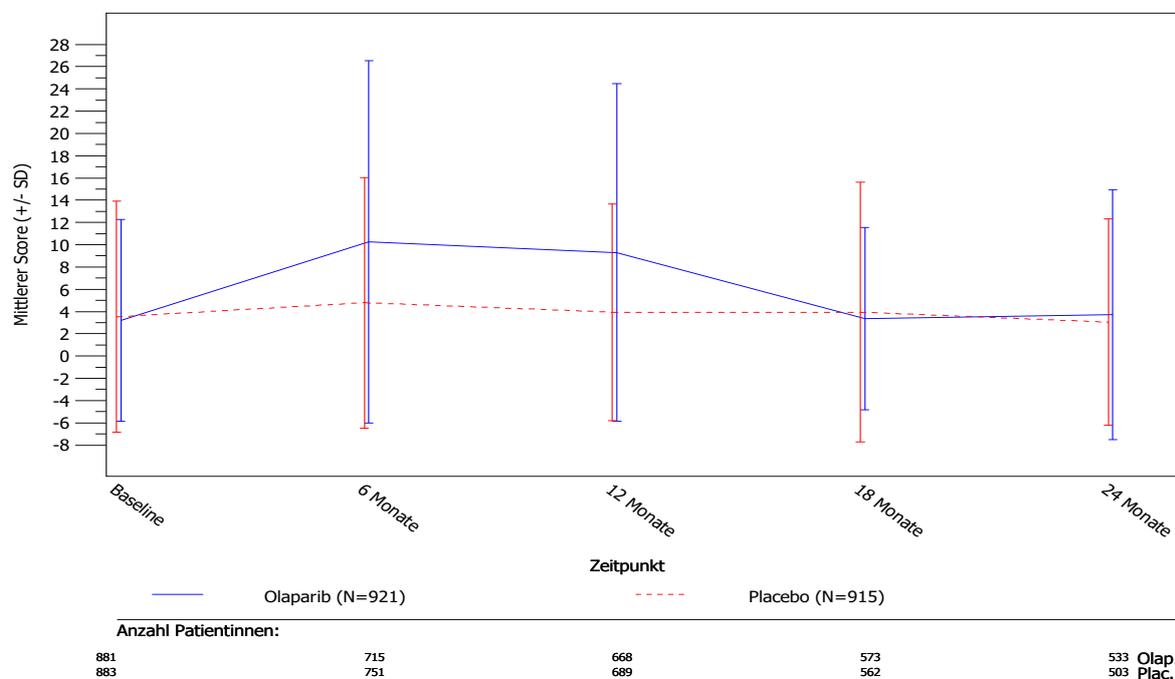


Abbildung 25: Mittelwert über die Zeit bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 [3]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auch in der FACIT-Fatigue Skala des FACIT-Fragebogens fand sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der FACIT-Fatigue-Skala und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bis auf die gut handhabbare und reversible Symptomatik Übelkeit und Erbrechen keine klinisch relevanten Unterschiede auf. Somit ist **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT *beobachtendes Abwarten* nachgewiesen.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patient:innen im Krankheitskontext und stellt eine wesentliche patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar.

Von den sechs Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte nur die Skala Globaler Gesundheitsstatus einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MWD [95%-KI] -1,83 [-3,23; -0,43]; $p=0,0107$). Dieser war jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI] -0,13 [-0,23; -0,03]; $p=0,0107$). Im zeitlichen Verlauf der Beobachtung nimmt die Lebensqualität in beiden Studienarmen leicht zu. Somit ist mit einer adjuvanten Behandlung durch Olaparib keine Beeinträchtigung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergegangen. Es ergibt sich für den Endpunkt Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT *beobachtendes Abwarten*.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei der medikamentösen adjuvanten Therapie von Patient:innen mit frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko sind die UE der Vermeidung eines Rezidivs und damit der verbesserten Chance auf Heilung gegenüberzustellen. Dabei müssen die Reversibilität und Behandelbarkeit der UE in die Bewertung mit einfließen. Im Rahmen dessen ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Therapie mit Olaparib um eine zeitlich begrenzte, 12-monatige Therapie handelt.

Bei den meisten Patient:innen beider Behandlungsarme trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf (92% im Olaparib-Arm und 84% im Placebo-Arm). Die Gesamtraten UE zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen ebenso wie die Nichtschweren UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) und die SUE. Bei den Schweren UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Olaparib (RR [95%-KI]: 2,06 [1,61; 2,65]; $p<0,0001$) im Vergleich zum *beobachtenden Abwarten*.

Der Anteil UE, die zu einem Therapieabbruch führten, war in der Olaparib-Gruppe mit 10,8% höher als in der Placebo-Gruppe mit 4,7% (RR [95%-KI]: 2,32 [1,65; 3,32]; $p<0,0001$). Die Gründe für einen Therapieabbruch waren z. B. Übelkeit (2,2%), Anämie (1,8%), Fatigue (1,6%) und eine verringerte Neutrophilenzahl (1%). Es handelt sich hierbei um insgesamt niedrige Abbruchraten in beiden Studienarmen aus denen sich keine einheitliche Ursache für Therapieabbrüche unter Olaparib ableitet.

Effekte zuungunsten von Olaparib ergaben sich unter der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems als UE unabhängig vom Schweregrad (RR [95%-KI]: 5,28 [3,91; 7,33]; $p < 0,0001$), welches durch die PT Anämie und Leukopenie bedingt wurden. Die Nachteile für Olaparib bei Schweregraden (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei SUE sind auf SOC-Ebene Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ebenfalls auf Anämien zurückzuführen (RR [95%-KI]: 20,34 [6,29; 124,59]; $p < 0,0001$ und RR [95%-KI]: 17,86 [3,70; 320,86]; $p < 0,0001$). Die Mehrzahl der in der Studie aufgetretenen Anämien konnten durch Dosisreduktion oder vorübergehende Unterbrechung der Einnahme von Olaparib kontrolliert werden. Im 12-monatigen Behandlungszeitraum erhielten insgesamt 53 Patient:innen (5,8%) in der Olaparib-Gruppe und 8 Patient:innen (0,9%) in der Placebo-Gruppe eine Bluttransfusion. Insgesamt entsprach das Auftreten der Anämien und der Veränderungen im weißen Blutbild in der Studie OlympiA dem bekannten Sicherheitsprofil von Olaparib. Zum Management der hämatologischen Toxizität enthält die Fachinformation für Olaparib bereits den Hinweis, regelmäßige Kontrolle des großen Blutbilds durchzuführen [1].

UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 71,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 47,6% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,51 [1,40; 1,64]; $p < 0,0001$). Der beobachtete Effekt beruhte auf den PT Abdominale Beschwerden, Bauch aufgetrieben, Diarrhoe, Erbrechen, Gastritis, Gastroösophageale Refluxerkrankung, Stomatitis und Übelkeit. Diese ebenfalls in der Fachinformation gelisteten gastrointestinales Symptome sind durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie gut therapierbar [1]. In der Studie OlympiA waren die gastrointestinales UE überwiegend von milder bis moderater Ausprägung. Nur sehr wenige Patient:innen (3,3% im Olaparib-Arm vs. 0,9% im Placebo-Arm) brachen die Therapie aufgrund dieser UE ab.

UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten bei 17,0% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 9,7% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,75 [1,37; 2,24]; $p < 0,0001$). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Appetit vermindert. Verminderter Appetit ist ebenfalls in der Fachinformation unter den gelegentlichen bis sehr häufigen Nebenwirkungen aufgelistet [1]. Nur zwei Patient:innen im Placebo-Arm und vier Patient:innen (0,4%) im Olaparib-Arm brachen die Studienmedikation wegen verminderten Appetits ab.

UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 55,4% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 42,3% der Patient:innen im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 1,31 [1,19; 1,45]; $p < 0,0001$). Dieser Effekt beruht im Wesentlichen auf den PT Ermüdung und Unwohlsein. Schwere UE des PT Ermüdung traten bei 1,1% der Patient:innen im Olaparib-Arm und bei 0,2% der Patient:innen im Placebo-Arm auf.

Für die UE der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 0,23 [0,09; 0,52]; $p = 0,0002$). Dabei trat bei 0,7% der Patient:innen im Behandlungsarm eine Neubildung im Vergleich zu 2,9% der Patient:innen im Kontrollarm auf. Dieser Vorteil bestätigte sich zudem bei den SUE dieser SOC (RR [95%-KI]: 0,25 [0,08; 0,61]; $p = 0,0017$).

Zusammenfassend zeigten sich in der Studie OlympiA nur bereits bekannte Nebenwirkungen, welche auch durch die langjährige Erfahrung durch gynäkologische als auch internistische Onkolog:innen gut handhabbar sind. Diese Nebenwirkungen sind bereits in der Fachinformation gelistet [1]. Die Ausprägung der UE war in der Regel leicht bis mittelschwer und führte zu einer geringen Rate von 10,8% zum Abbruch der Studienmedikation. Daraus ergeben sich für die adjuvante Therapie von Olaparib bei Patient:innen mit *gBRCAm* und HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium keine zusätzlichen Sicherheitshinweise.

Unter einer aktiven Behandlung mit Olaparib ist eine deutliche Verbesserung in den Wirksamkeitsendpunkten dargestellt, die durch auftretende UE nicht geschmälert wird. Trotz Unterschieden in den Sicherheitsendpunkten liegt keine relevante Beeinträchtigung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Unter Berücksichtigung der unter Olaparib zur *zVT beobachtendes Abwarten* gleichbleibenden Lebensqualität ist für den Endpunkt Sicherheit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Mit der Studie OlympiA liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität) vor. Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Olaparib in der Zielpopulation gegenüber der *zVT beobachtendes Abwarten* folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

- Erstmalig deckt Olaparib den besonders großen medizinischen Bedarf für eine zielgerichtete Therapie für die meist jungen Patient:innen mit *BRCA*-mutierten frühen Brustkrebs bei einer vergleichsweise schlechten Prognose. Dabei konnte mit Olaparib eine erhebliche Verringerung des Sterberisikos um 32% im Vergleich zur *zVT* und somit eine große Verbesserung des therapierlevanten Nutzens gezeigt werden.
- Eine deutliche Reduktion des Auftretens von Rezidiven im Beobachtungszeitraum mit einer klinisch relevanten Risikoreduktion von 36% (HR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,79]; $p < 0,0001$). Damit wird ein maßgebliches Therapieziel in dieser Indikation erreicht. Für Patient:innen wird die Chance auf dauerhafte Heilung durch die nachgewiesene Senkung der Rezidivraten und die verlängerte rezidivfreie Zeit aufrechterhalten.
- Eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen bei guter Verträglichkeit mit einem therapeutisch beherrschbaren Nebenwirkungsprofil.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse zeigte sich für Olaparib in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der *zVT* deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Zielpopulation.

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 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|
| Erwachsenen Patienten mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden. | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) 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 2006²¹) 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:

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: August. 2022.
2. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(2):63-74.
3. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Studie OlympiA. 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-276 - Olaparib zur Behandlung des HER2-negativen Brustkrebs. 2021.
 8. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*. 2017;34:122-30.
 9. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) – Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf. [Zugriff am: 25.05.2022]
 10. 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):451-5.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 18.03.2022. In Kraft getreten am 25.06.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO_2022-03-18_iK_2022-06-25.pdf. [Zugriff am: 19.07.2022]
 12. AstraZeneca. 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– Clinical Study Report D081CC00006. 2021.
 13. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 09. August 2019 (BGBl. S. 1202) geändert worden ist. 2010. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 21.07.2022]
 14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 17.05.2022]
 15. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol*. 2017;88(5):519m-39m.
 16. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220.
 17. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdat.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
 18. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2021.

- Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. [Zugriff am: 21.07.2022]
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practise Guidelines in Oncology - Breast Cancer. 2022 [14.07.2022]; Verfügbar unter: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
 20. 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.
 21. 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. *Eur J Cancer Suppl.* 2012;10:141–9.
 22. Hjerstad 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.
 23. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):246-52.
 24. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, Kolli A, Newman LA, Gonzalez-Angulo AM, et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1956-62.
 25. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405.
 26. AstraZeneca. 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 - Analysis of Overall Survival and Safety Update (Clinical Study Report D081CC00006 Addendum 1). 2022.
 27. ClinicalTrials.gov. NCT02032823 - Titel: Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer. 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032823>. [Zugriff am: 18.07.2022]
 28. EU-CTR. 2013-003839-30 - Titel: 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 [...]. 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003839-30. [Zugriff am: 18.07.2022]
 29. ICTRP. DRKS00006235 - Titel: 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. 2022. Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006235>. [Zugriff am: 18.07.2022]
30. ICTRP. EUCTR2013-003839-30-GB - Titel: Olaparib as adjuvant treatment in patients with germline BRCA mutated high risk HER2 negative primary breast cancer. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003839-30-GB>. [Zugriff am: 18.07.2022]
 31. ICTRP. JPRN-JapicCTI-142604 - Titel: OlympiA. 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142604>. [Zugriff am: 18.07.2022]
 32. ICTRP. NCT02032823 - Titel: Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02032823>. [Zugriff am: 18.07.2022]
 33. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 21.07.2022]
 34. Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz). Was ist Brustkrebs? Anatomie, Häufigkeit, Tumorbilogie. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/was-ist-brustkrebs.php>. [Zugriff am: 20.05.2022]
 35. Mavaddat N, Rebbeck TR, Lakhani SR, Easton DF, Antoniou AC. Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Res.* 2010;12(3):R28.
 36. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms - Standardauswertungen. 2020.
 37. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2020 - Zusatzauswertung zum Kollektiv der Risikopatientinnen beim frühen HER2-negativen Mammakarzinom 2022.
 38. Bell R, Brown J, Parmar M, Toi M, Suter T, Steger GG, et al. Final efficacy and updated safety results of the randomized phase III BEATRICE trial evaluating adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative early breast cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(4):754-60.
 39. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):933-42.
 40. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
 41. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987-98.
 42. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796-804.

43. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
44. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017;285(2):358-75.
45. Abdelsattar JM, Al-Hilli Z, Hoskin TL, Heins CN, Boughey JC. Validation of the CPS + EG Staging System for Disease-Specific Survival in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(10):3206-11.
46. Bian L, Yu P, Wen J, Li N, Huang W, Xie X, et al. Survival benefit of platinum-based regimen in early stage triple negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *npj Breast Cancer*. 2021;7(1):157.
47. Zou G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702-6.
48. EORTC the Quality of Life Group (EORTC). Scoring of the QLQ-C30 Summary Score. 2022. Verfügbar unter: https://qol.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/scoring_of_the_qlq-c30_summary_score.pdf. [Zugriff am: 21.07.2022]
49. FACIT.org. FACIT-F Scoring Guidelines 2022. Verfügbar unter: <https://www.facit.org/measures-scoring-downloads/facit-f-scoring-downloads>. [Zugriff am: 17.05.2022]
50. AstraZeneca. A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multicentre 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-Statistical Analysis Plan. 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 | 07.11.2016 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2016 November 04 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-64 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 31.05.2022

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase Classic+Embase 1947 to 2022 May 31 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.06.2022 | |
| Zeitsegment | 1947 to 2022 May 31 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [10] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp breast cancer/ | 538238 |
| 2 | exp breast tumor/ | 621801 |
| 3 | exp breast carcinoma/ | 106684 |
| 4 | exp breast adenocarcinoma/ | 16303 |
| 5 | ((mammary* or breast*) and (car#ino* or tumor?r* or cancer* or adenocarc#ino* or malignan* or neoplas*)).mp. | 842795 |
| 6 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 | 846150 |
| 7 | exp olaparib/ | 7531 |
| 8 | olaparib*.mp. | 7837 |
| 9 | lynparza*.mp. | 319 |
| 10 | AZD 2281*.mp. | 619 |
| 11 | AZD-2281*.mp. | 619 |
| 12 | AZD2281*.mp. | 231 |
| 13 | 763113-22-0.rn. | 6862 |
| 14 | ku 59436*.mp. | 29 |
| 15 | ku-59436*.mp. | 29 |
| 16 | ku59436*.mp. | 1 |
| 17 | ku 0059436*.mp. | 151 |
| 18 | ku-0059436*.mp. | 151 |
| 19 | ku0059436*.mp. | 3 |
| 20 | 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 | 7913 |
| 21 | random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. | 2087410 |
| 22 | 6 and 20 and 21 | 411 |

Tabelle 4-65 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® 1946 bis 31.05.2022

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®1946 to May 31, 2022 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.06.2022 | |
| Zeitsegment | 1946 to May 31, 2022 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [10] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp Breast Neoplasms/ | 327169 |
| 2 | ((mamma* or breast*) and (car#ino* or tumo?r* or cancer* or adenocar#ino* or malignan* or neoplas*)).mp. | 543630 |
| 3 | 1 or 2 | 543635 |
| 4 | olaparib*.mp. | 2235 |
| 5 | lynparza*.mp. | 55 |
| 6 | AZD 2281*.mp. | 19 |
| 7 | AZD-2281*.mp. | 19 |
| 8 | AZD2281*.mp. | 77 |
| 9 | 763113-22-0.rn. | 0 |
| 10 | ku 59436*.mp. | 2 |
| 11 | ku-59436*.mp. | 2 |
| 12 | ku59436*.mp. | 0 |
| 13 | ku 0059436*.mp. | 9 |
| 14 | ku-0059436*.mp. | 9 |
| 15 | ku0059436*.mp. | 2 |
| 16 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 | 2253 |
| 17 | randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp. | 1066327 |
| 18 | 3 and 16 and 17 | 46 |

Tabelle 4-66 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Stand April 2022)

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2022 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.06.2022 | |
| Zeitsegment | April 2022 | |
| Suchfilter | Kein Filter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp Breast Neoplasms/ | 14576 |
| 2 | ((mamma* or breast*) and (car#ino* or tumo?r* or cancer* or adenocar#ino* or malignan* or neoplas*)).mp. | 45127 |
| 3 | 1 or 2 | 45127 |
| 4 | olaparib*.mp. | 739 |
| 5 | lynparza*.mp. | 60 |
| 6 | AZD 2281*.mp. | 4 |
| 7 | AZD-2281*.mp. | 4 |
| 8 | AZD2281*.mp. | 74 |
| 9 | ku 59436*.mp. | 0 |
| 10 | ku-59436*.mp. | 0 |
| 11 | ku59436*.mp. | 0 |
| 12 | ku 0059436*.mp. | 18 |
| 13 | ku-0059436*.mp. | 18 |
| 14 | ku0059436*.mp. | 1 |
| 15 | 763113-22-0.mp. | 52 |
| 16 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 | 742 |
| 17 | 3 and 16 | 166 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 07.11.2016 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | linagliptin OR BI 1356 |
| Treffer | 169 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-67 (Anhang): Suchstrategie für Clinicaltrials.gov

| | |
|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | ClinicalTrials.gov |
| Internetadresse | http://clinicaltrials.gov/ct2/home |
| Datum der Suche | 02.06.2022 |
| Eingabeoberfläche | Advanced Search |
| Suchstrategie | breast OR mamma [Condition or disease] 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 OR 763113-22-0 [Intervention/treatment] |
| Treffer | 78 |

Tabelle 4-68 (Anhang): Suchstrategie für EU-CTR

| | |
|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | EU-CTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 02.06.2022 |
| Eingabeoberfläche | Search |
| Suchstrategie | (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" OR 763113-22-0) AND (breast OR mamma) |
| Treffer | 31 |

Tabelle 4-69 (Anhang): Suchstrategie für WHO-ICTRP

| | |
|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | ICTRP |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 02.06.2022 |
| Eingabeoberfläche | Advanced Search |
| 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 OR 763113-22-0 [Intervention] All Phases |
| Treffer | 154 records for 96 trials |

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

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen (siehe Abbildung 2)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-70 (Anhang): Ausgeschlossene Studien der Registersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|--|------------------------|
| ClinicalTrials.gov | | | |
| (1) | NCT03641755 | Olaparib + Sapacitabine in BRCA Mutant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641755 | A2 Andere Intervention |
| (2) | 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. [Zugriffdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561832 | A2 Andere Intervention |
| (3) | NCT03742245 | Olaparib in Combination With Vorinostat in Patients With Relapsed/Refractory and/or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742245 | A2 Andere Intervention |
| (4) | NCT03598257 | Radiation Therapy With or Without Olaparib in Treating Patients With Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598257 | A2 Andere Intervention |
| (5) | NCT05128734 | Temozolomide Monotherapy or in Combination With Olaparib in Patients With Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05128734 | A2 Andere Intervention |
| (6) | NCT05203445 | A Study of Olaparib and Pembrolizumab in People With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05203445 | A5 Anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|-------------------------------|
| (7) | 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: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150576 | A2 Andere Intervention |
| (8) | NCT03025035 | Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Advanced BRCA-mutated or HDR-defect Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025035 | A2 Andere Intervention |
| (9) | NCT03594396 | Window of Opportunity Trial of Neoadjuvant Olaparib and Durvalumab for Triple Negative or Low ER+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594396 | A2 Andere Intervention |
| (10) | NCT05033756 | Comprehensive Analysis of Predictors of the Treatment With Pembrolizumab and Olaparib in Patients With Unresectable or Metastatic HER2 Negative Breast Cancer and a Deleterious Germline Mutation or a Homologous Recombination Deficiency (COMPRENDO). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033756 | A2 Andere Intervention |
| (11) | NCT03205761 | Analysis of Olaparib Response in Patients With BRCA1 and/or 2 Promoter Methylation Diagnosed of Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205761 | A5 Anderer Studientyp |
| (12) | NCT03931551 | Olaparib+Trastuzumab in HER2[+],Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931551 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (13) | NCT02810743 | Substantially Improving the Cure Rate of High-risk BRCA1-like Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810743 | A2 Andere Intervention |
| (14) | 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: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681562 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (15) | 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. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740893 | A5 Anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|--|-------------------------------|
| (16) | NCT04191135 | Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction With First-Line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191135 | A2 Andere Intervention |
| (17) | NCT04683679 | A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683679 | A2 Andere Intervention |
| (18) | NCT03167619 | Phase II Multicenter Study of Durvalumab and Olaparib in Platinum tReated Advanced Triple Negative Breast Cancer (DORA). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167619 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (19) | NCT00494234 | Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494234 | A2 Andere Intervention |
| (20) | NCT05340413 | Predicting Olaparib Sensitivity in Patients With Unresectable Locally Advanced/Metastatic HER2-negative Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05340413 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (21) | NCT04041128 | PARP Inhibition During Pre-surgical Window in Breast/Ovary Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04041128 | A5 Anderer Studientyp |
| (22) | NCT00707707 | Phase I/II Study of AZD2281 Given in Combination With Paclitaxel in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707707 | A2 Andere Intervention |
| (23) | NCT03801369 | Olaparib and Durvalumab in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801369 | A2 Andere Intervention |
| (24) | NCT04330040 | Prospective Multicentre Phase-IV Clinical Trial of Olaparib in Indian Patients With Ovarian and Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330040 | A5 Anderer Studientyp |
| (25) | NCT03590938 | Lynparza Breast Cancer Clinical Experience Investigation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590938 | A5 Anderer Studientyp |
| (26) | NCT04053322 | Durvalumab, With Olaparib and Fulvestrant in Advanced ER+, HER2- Breast Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04053322 | A2 Andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|-------------------------------|
| (27) | NCT03109080 | Olaparib & Radiation Therapy for Patients Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109080 | A2 Andere Intervention |
| (28) | NCT05174832 | Induction of Cisplatin/Nab-paclitaxel/Pembrolizumab Followed by Olaparib/Pembrolizumab Maintenance in mTNBC Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05174832 | A2 Andere Intervention |
| (29) | NCT05258747 | A Crossover Bioequivalence Study of Olaparib Tablets, 150 mg (Lek Pharmaceuticals d.d.) and Lynparza® (Olaparib) Tablets 150 mg (AstraZeneca Pharmaceuticals LP), in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer, Recurrent Ovarian Cancer or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05258747 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (30) | NCT03286842 | To Study Clinical Effectiveness and Safety of Olaparib Monotherapy in Metastatic Breast Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286842 | A5 Anderer Studientyp |
| (31) | NCT02227082 | Olaparib and Radiotherapy in Inoperable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227082 | A2 Andere Intervention |
| (32) | NCT03367689 | A Two-stage Simon Design Phase II Study for Non-BRCA MBC Patients With HRD Treated With Olaparib Single Agent. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367689 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (33) | NCT02000622 | Assessment of the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000622 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (34) | 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. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789332 | A2 Andere Intervention |
| (35) | NCT03344965 | Olaparib In Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344965 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (36) | NCT04711824 | Study of Stereotactic Radiosurgery With Olaparib Followed by Durvalumab and Physician's Choice Systemic Therapy in Subjects With Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04711824 | A5 Anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|--|------------------------------|
| (37) | NCT01445418 | AZD2281 Plus Carboplatin to Treat Breast and Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445418 | A2 Andere Intervention |
| (38) | NCT05332561 | Genomics Guided Targeted Post-neoadjuvant Therapy in Patients With Early Breast Cancer (COGNITION-GUIDE). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05332561 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (39) | NCT02484404 | Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Durvalumab 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 Can.... ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484404 | A2 Andere Intervention |
| (40) | NCT03330847 | To Assess Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair With Olaparib Versus Olaparib Monotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330847 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (41) | NCT03685331 | HOPE: Olaparib, Palbociclib and Fulvestrant in Patients With BRCA Mutation-associated, HR+, HER2-metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685331 | A2 Andere Intervention |
| (42) | NCT03182634 | The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic Choices (plasmaMATCH) Trial. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182634 | A2 Andere Intervention |
| (43) | NCT03955640 | Hyperthermia and Olaparib in Treating Breast Cancer Patients With Chest Wall Recurrences. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955640 | A5 Anderer Studientyp |
| (44) | 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. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623349 | A2 Andere Intervention |
| (45) | NCT03544125 | Olaparib and Durvalumab in Treating Participants With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544125 | A2 Andere Intervention |
| (46) | 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. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679783 | A5 Anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|-------------------------------|
| (47) | NCT02418624 | Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418624 | A2 Andere Intervention |
| (48) | NCT04090567 | Olaparib With Cediranib or AZD6738 for the Treatment of Advanced or Metastatic Germline BRCA Mutated Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04090567 | A2 Andere Intervention |
| (49) | NCT02849496 | Testing Olaparib Either Alone or in Combination With Atezolizumab in BRCA Mutant Non-HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849496 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (50) | NCT05209529 | Chemo-free BRCA-targeted Neoadjuvant Strategy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05209529 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (51) | 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. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898207 | A2 Andere Intervention |
| (52) | NCT02299999 | SAFIR02 Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299999 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (53) | NCT01116648 | Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116648 | A2 Andere Intervention |
| (54) | NCT05358639 | Combination of Olaparib and Navitoclax in Women With HGSC and TNBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05358639 | A5 Anderer Studientyp |
| (55) | NCT02208375 | mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208375 | A2 Andere Intervention |
| (56) | NCT02264678 | Ascending Doses of Ceralasertib in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264678 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (57) | NCT02624973 | Personalized TREATment of High-risk MAMmary Cancer - the PETREMAC Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624973 | A5 Anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|--|-------------------------------|
| (58) | NCT04421963 | Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04421963 | A5 Anderer Studientyp |
| (59) | NCT03925233 | Breast Cancer Treatment Based on Organ-like Culture. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03925233 | A5 Anderer Studientyp |
| (60) | NCT04024254 | A Study of Serum Folate Levels in Patients Treated With Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024254 | A2 Andere Intervention |
| (61) | NCT01042379 | I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (62) | NCT03162627 | Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162627 | A2 Andere Intervention |
| (63) | NCT05252390 | NUV-868 as Monotherapy and in Combination With Olaparib or Enzalutamide in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05252390 | A2 Andere Intervention |
| (64) | 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. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282020 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (65) | NCT02734004 | A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004 | A2 Andere Intervention |
| (66) | NCT02498613 | A Phase 2 Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498613 | A2 Andere Intervention |
| (67) | NCT01237067 | Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237067 | A2 Andere Intervention |
| (68) | NCT02684318 | Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684318 | A2 Andere Intervention |
| (69) | NCT04553926 | OLAP* (OLaparib Regulatory Post-marketing Surveillance). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553926 | A5 Anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|---|-------------------------------|
| (70) | NCT00516724 | Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516724 | A2 Andere Intervention |
| (71) | NCT01078662 | Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078662 | A2 Andere Intervention |
| (72) | NCT04586335 | Study of CYH33 in Combination With Olaparib an Oral PARP Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586335 | A2 Andere Intervention |
| (73) | NCT03205176 | AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205176 | A5 Anderer Studientyp |
| (74) | NCT05238831 | SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05238831 | A5 Anderer Studientyp |
| (75) | NCT03878524 | Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524 | A5 Anderer Studientyp |
| (76) | NCT02419495 | Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495 | A2 Andere Intervention |
| (77) | NCT05345860 | Adopting the MRD Strategy to Optimize Post-operation Adjuvant Therapies for Early Stage Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05345860 | A1 Andere Patientenpopulation |
| EU-CTR | | | |
| (78) | 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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006458-91 | A5 Anderer Studientyp |
| (79) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002811-13 | A2 Andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|-------------------------------|
| (80) | 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- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001054-34 | A5 Anderer Studientyp |
| (81) | 2019-003777-26 | Roll Over StudY for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib and Are Judged by the Investigator to Clinically Benefit From Continued Treatment. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003777-26 | A5 Anderer Studientyp |
| (82) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000062-24 | A2 Andere Intervention |
| (83) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022278-15 | A5 Anderer Studientyp |
| (84) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003509-41 | A2 Andere Intervention |
| (85) | 2018-002077-21 | PHOENIX 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 chemoth [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002077-21 | A5 Anderer Studientyp |
| (86) | 2017-003216-39 | Clinical utility of a next generation sequencing-based “oncochip” for therapeutic decision in metastatic breast cancer. Study SHARP. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003216-39 | A1 Andere Patientenpopulation |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|-------------------------------|
| (87) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003007-19 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (88) | 2021-001398-22 | Predicting olaparib sensitivity in patients with unresectable locally advanced/metastatic HER2-negative breast cancer with BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C or RAD51D mutations or RAD51-foci low test: RA [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001398-22 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (89) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002361-22 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (90) | 2020-001940-25 | A PHASE II OPEN-LABEL STUDY FOR THE COMPREHENSIVE ANALYSIS OF PREDICTORS OF THE TREATMENT WITH PEMBROLIZUMAB AND OLAPARIB IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC HER2 NEGATIVE BREAST CANCER AND [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001940-25 | A2 Andere Intervention |
| (91) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004384-39 | A2 Andere Intervention |
| (92) | 2013-005137-20 | A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physician's Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic B [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005137-20 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (93) | 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 1 st or 2 nd line treatment of patients with metastatic Tr [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002608-25 | A2 Andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-------------------------------|
| (94) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001407-23 | A5 Anderer Studientyp |
| (95) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002892-80 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (96) | 2019-001892-35 | An Open-label, Randomized, Phase 2/3 Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction of Clinical Benefit With First-line Chemotherapy Plus Pembrolizumab [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001892-35 | A2 Andere Intervention |
| (97) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001213-32 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (98) | 2013-001652-36 | Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (99) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001141-80 | A2 Andere Intervention |
| (100) | 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 cancer [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005590-41 | A2 Andere Intervention |
| (101) | 2015-000298-11 | A phase II, open label, controlled study of olaparib in locally advanced ER, PgR and HER2 negative (Triple Negative) and in locally advanced germline BRCA mutation-positive breast cancer patients: [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000298-11 | A3 Andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|--------------|----------------|--|-------------------------------|
| (102) | 2016-002493-13 | Substantially improving the cure rate of high-risk BRCA1-like breast cancer patients with personalized therapy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002493-13 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (103) | 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16 | A2 Andere Intervention |
| (104) | 2018-003688-73 | A Phase I/IIa, Open-Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD7648 Monotherapy or in Combination with either Cytotoxic Chemo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003688-73 | A2 Andere Intervention |
| (105) | 2019-001745-40 | A Phase 2 Study of Olaparib in Combination with Pembrolizumab in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) and/or Homologous Recombination Deficiency (HR [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001745-40 | A2 Andere Intervention |
| (106) | 2015-002228-25 | An Open-Label, Randomised, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre, Multi-arm Phase 1b Study in patients with Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) who have progressed on prior treatment (BISCAY). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002228-25 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (107) | 2018-002966-37 | Efficacy of Olaparib in advanced cancers occurring in patients with germline mutations or somatic tumor mutations in homologous recombination genes.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002966-37 | A1 Andere Patientenpopulation |
| ICTRP | | | |
| (108) | NCT05238831 | SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238831 | A5 Anderer Studientyp |
| (109) | NCT05203445 | A Study of Olaparib and Pembrolizumab in People With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05203445 | A5 Anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|--|-------------------------------|
| (110) | NCT05128734 | Temozolomide Monotherapy or in Combination With Olaparib in Patients With Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05128734 | A2 Andere Intervention |
| (111) | EUCTR2017-003216-39-IT | Clinical utility of a next generation sequencing-based “oncochip” for therapeutic decision in metastatic breast cancer. Study SHARP. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003216-39-IT | A1 Andere Patientenpopulation |
| (112) | NCT05033756 | Comprehensive Analysis of Predictors of the Treatment With Pembrolizumab and Olaparib in Patients With Unresectable or Metastatic HER2 Negative Breast Cancer and a Deleterious Germline Mutation or a Homologous Recombination Deficiency (COMPRENDO. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033756 | A2 Andere Intervention |
| (113) | EUCTR2020-001940-25-DE | This is a trial for patients with diagnosed advanced HER2-negative breast cancer and a mutation in the genes BRCA1/2, ATM, BARD1, CHEK2, FANCC, PALB2, RAD51C, RAD51D, SLX4, XRCC2 or tumor tissue (homologous recombination deficiency). The patients will be treated with a combination of pembrolizumab and olaparib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001940-25-DE | A2 Andere Intervention |
| (114) | NCT04711824 | Study of Stereotactic Radiosurgery With Olaparib Followed by Durvalumab and Physician’s Choice Systemic Therapy in Subjects With Breast Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04711824 | A5 Anderer Studientyp |
| (115) | NCT04683679 | A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04683679 | A2 Andere Intervention |
| (116) | NCT04421963 | Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Olaparib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04421963 | A1 Andere Patientenpopulation |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|---|------------------------|
| (117) | EUCTR2019-003777-26-BG | Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib and Are Judged by the Investigator to Clinically Benefit From Continued Treatment - ROSY-O. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003777-26-BG | A5 Anderer Studientyp |
| (118) | NCT04330040 | Prospective Multicentre Phase-IV Clinical Trial of Olaparib in Indian Patients With Ovarian and Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04330040 | A5 Anderer Studientyp |
| (119) | CTRI/2020/03/024196 | A Prospective, Multicentre, Phase-IV Clinical Trial of Olaparib in Indian Patients with Ovarian Cancer and Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024196 | A5 Anderer Studientyp |
| (120) | NCT04191135 | Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction With First-Line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191135 | A2 Andere Intervention |
| (121) | EUCTR2019-001892-35-HU | Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-HU | A2 Andere Intervention |
| (122) | EUCTR2019-001892-35-ES | Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-ES | A2 Andere Intervention |
| (123) | NCT04090567 | Olaparib With Cediranib or AZD6738 for the Treatment of Advanced or Metastatic Germline BRCA Mutated Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04090567 | A2 Andere Intervention |
| (124) | NCT04053322 | Durvalumab, With Olaparib and Fulvestrant in Advanced ER+, HER2- Breast Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04053322 | A2 Andere Intervention |
| (125) | NCT04041128 | PARP Inhibition During Pre-surgical Window in Breast/Ovary Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04041128 | A5 Anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|---|-------------------------------|
| (126) | NCT03955640 | Hyperthermia and Olaparib in Treating Breast Cancer Patients With Chest Wall Recurrences. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955640 | A5 Anderer Studientyp |
| (127) | NCT03931551 | Olaparib+Trastuzumab in HER2[+],Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03931551 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (128) | NCT03925233 | Breast Cancer Treatment Based on Organ-like Culture. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03925233 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (129) | NCT03878524 | Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524 | A5 Anderer Studientyp |
| (130) | EUCTR2018-002966-37-BE | an open explorative phase II, open label study of olaparib in the treatment of advanced cancer in patients carrying a somatic or germline mutation in a homologous recombination gene. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002966-37-BE | A1 Andere Patientenpopulation |
| (131) | EUCTR2018-003688-73-GB | A Phase 1 clinical trial to test the safety, preliminary effects of increasing doses of AZD7648 alone and in combination with other anti-cancer agents in patients with advanced cancers.. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003688-73-GB | A2 Andere Intervention |
| (132) | NCT03801369 | Olaparib and Durvalumab in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801369 | A2 Andere Intervention |
| (133) | ISRCTN58892741 | PARTNER: Platinum and PARP inhibitor for neoadjuvant treatment of triple-negative and/or BRCA-positive breast cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58892741 | A2 Andere Intervention |
| (134) | EUCTR2018-001213-32-ES | Effectiveness of olaparib plus trastuzumab in advanced breast cancer patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001213-32-ES | A2 Andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|---|------------------------|
| (135) | NCT03742245 | Olaparib in Combination With Vorinostat in Patients With Relapsed/Refractory and/or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03742245 | A2 Andere Intervention |
| (136) | 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. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004384-39-AT | A2 Andere Intervention |
| (137) | 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. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740893 | A5 Anderer Studientyp |
| (138) | NCT03685331 | HOPE: Olaparib, Palbociclib and Fulvestrant in Patients With BRCA Mutation-associated, HR+, HER2-metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685331 | A2 Andere Intervention |
| (139) | NCT03641755 | Olaparib + Sapacitabine in BRCA Mutant Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03641755 | A2 Andere Intervention |
| (140) | NCT03598257 | Radiation Therapy With or Without Olaparib in Treating Patients With Inflammatory Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598257 | A2 Andere Intervention |
| (141) | NCT03594396 | Window of Opportunity Trial of Neoadjuvant Olaparib and Durvalumab for Triple Negative or Low ER+ Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03594396 | A2 Andere Intervention |
| (142) | NCT03544125 | Olaparib and Durvalumab in Treating Participants With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03544125 | A2 Andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|---|-------------------------------|
| (143) | 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: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002361-22-ES | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (144) | EUCTR2017-001054-34-FR | Treatment with olaparib in patients with breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001054-34-FR | A5 Anderer Studientyp |
| (145) | NCT03367689 | A Two-stage Simon Design Phase II Study for Non-BRCA MBC Patients With HRD Treated With Olaparib Single Agent. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367689 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (146) | NCT03344965 | Olaparib In Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344965 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (147) | NCT03330847 | To Assess Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair With Olaparib Versus Olaparib Monotherapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03330847 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (148) | EUCTR2017-001054-34-GB | Treatment with olaparib in patients with breast cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001054-34-GB | A5 Anderer Studientyp |
| (149) | EUCTR2017-001054-34-DE | Treatment with olaparib in patients with breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001054-34-DE | A5 Anderer Studientyp |
| (150) | NCT03286842 | To Study Clinical Effectiveness and Safety of Olaparib Monotherapy in Metastatic Breast Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03286842 | A5 Anderer Studientyp |
| (151) | NCT03205176 | AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205176 | A5 Anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|--|-------------------------------|
| (152) | 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 BRCA1 and BRCA2. ICRTP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000855325 | A5 Anderer Studientyp |
| (153) | NCT03167619 | Phase II Multicenter Study of Durvalumab and Olaparib in Platinum tReated Advanced Triple Negative Breast Cancer (DORA). ICRTP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167619 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (154) | NCT03162627 | Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors. ICRTP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03162627 | A2 Andere Intervention |
| (155) | NCT03205761 | Analysis of Olaparib Response in Patients With BRCA1 and/or 2 Promoter Methylation Diagnosed of Advanced Breast Cancer. ICRTP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205761 | A5 Anderer Studientyp |
| (156) | NCT03109080 | Olaparib & Radiation Therapy for Patients Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICRTP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03109080 | A2 Andere Intervention |
| (157) | NCT03025035 | Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Advanced BRCA-mutated or HDR-defect Breast Cancer. ICRTP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025035 | A2 Andere Intervention |
| (158) | 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). ICRTP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001407-23-ES | A5 Anderer Studientyp |
| (159) | ISRCTN16945804 | plasmaMATCH: A clinical trial aiming to assess the safety and activity of targeted treatments in patients with advanced breast cancer where the targetable mutation is identified through circulating tumour DNA screening. ICRTP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16945804 | A1 Andere Patientenpopulation |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|--|-------------------------------|
| (160) | EUCTR2016-002493-13-NL | Substantially improving the cure rate of high-risk BRCA1-like breast cancer patients with personalized therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002493-13-NL | A2 Andere Intervention |
| (161) | NCT02898207 | A Phase 1 Study of PARP Inhibitor Olaparib and HSP90 Inhibitor AT13387 for Treatment of Advanced Solid Tumors With Expansion in Patients With Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898207 | A2 Andere Intervention |
| (162) | NCT02849496 | Testing Olaparib Either Alone or in Combination With Atezolizumab in BRCA Mutant Non-HER2-positive Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849496 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (163) | 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: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150576 | A2 Andere Intervention |
| (164) | NCT02810743 | Substantially Improving the Cure Rate of High-risk BRCA1-like Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810743 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (165) | 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. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003509-41-DE | A2 Andere Intervention |
| (166) | 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: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681562 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (167) | NCT02684318 | Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684318 | A2 Andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|--|------------------------|
| (168) | EUCTR2015-004005-16-NL | A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination with Olaparib in Patients with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004005-16-NL | A2 Andere Intervention |
| (169) | EUCTR2015-002811-13-GB | Platinum and PARP inhibitor for Neoadjuvant treatment of Triple NEgative and/or BRCA positive breast cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002811-13-GB | A2 Andere Intervention |
| (170) | NCT02624973 | PErsonalized TREAtment of High-risk MAMmary Cancer - the PETREMAC Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624973 | A5 Anderer Studientyp |
| (171) | 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. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561832 | A2 Andere Intervention |
| (172) | NCT02498613 | A Phase 2 Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02498613 | A2 Andere Intervention |
| (173) | NCT02484404 | Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Durvalumab 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 Can... ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02484404 | A2 Andere Intervention |
| (174) | NCT02419495 | Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495 | A2 Andere Intervention |
| (175) | NCT02418624 | Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418624 | A2 Andere Intervention |
| (176) | EUCTR2013-005590-41-NL | A phase I/II study of carboplatin-olaparib versus capecitabine in BRCA mutated metastatic breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005590-41-NL | A2 Andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|---|-------------------------------|
| (177) | NCT02299999 | SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299999 | A1 Andere Patientenpopulation |
| (178) | NCT02227082 | Olaparib and Radiotherapy in Inoperable Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227082 | A2 Andere Intervention |
| (179) | PER-033-14 | A PHASE III, OPEN LABEL, RANDOMISED, CONTROLLED, MULTI-CENTRE STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF OLAPARIB MONOTHERAPY VERSUS PHYSICIAN'S CHOICE CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS WITH GERMLINE BRCA1/2 MUTATIONS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-033-14 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (180) | NCT02208375 | mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208375 | A2 Andere Intervention |
| (181) | NCT02264678 | Ascending Doses of Ceralasertib in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264678 | A2 Andere Intervention |
| (182) | JPRN-JapicCTI-142527 | OlympiAD. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142527 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (183) | EUCTR2013-001652-36-FR | _ . ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001652-36-FR | A1 Andere Patientenpopulation |
| (184) | NCT02000622 | Assessment of the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000622 | A3 Andere Vergleichstherapie |
| (185) | ACTRN12613000924752 | ANZ 1103 Study of Olaparib Clinical Effect in Patients with Breast Cancer or Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000924752 | A2 Andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|--------------------|---|------------------------|
| (186) | 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: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009498 | A2 Andere Intervention |
| (187) | 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. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623349 | A2 Andere Intervention |
| (188) | NCT01237067 | Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237067 | A2 Andere Intervention |
| (189) | NCT01116648 | Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116648 | A2 Andere Intervention |
| (190) | NCT01078662 | Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078662 | A2 Andere Intervention |
| (191) | NCT01042379 | I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379 | A2 Andere Intervention |
| (192) | PER-128-08 | Phase I/II Study of AZD2281 Given in Combination With Paclitaxel in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-128-08 | A2 Andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|--|------------------------|
| (193) | EUCTR2008-000062-24-ES | <p>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</p> <p>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: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000062-24-ES</p> | A2 Andere Intervention |
| (194) | EUCTR2008-002608-25-AT | <p>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: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002608-25-AT</p> | A2 Andere Intervention |
| (195) | NCT00707707 | <p>Phase I/II Study of AZD2281 Given in Combination With Paclitaxel in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00707707</p> | A2 Andere Intervention |
| (196) | NCT00679783 | <p>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. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679783</p> | A5 Anderer Studientyp |
| (197) | NCT00516724 | <p>Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516724</p> | A2 Andere Intervention |
| (198) | NCT00494234 | <p>Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494234</p> | A2 Andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Studientitel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|---|-----------------------|
| (199) | 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: 02.06.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006458-91-SE | A5 Anderer Studientyp |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 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 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OlympiA (D081CC00006)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib als Monotherapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Keimbahn- <i>BRCA</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, welche zuvor mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Olaparib:Placebo). |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen:</p> <p>RoW (<i>Rest of the World</i>) klinisches Studienprotokoll (<i>Clinical Study Protocol</i>, CSP) Version 2.0 (14.03.2014) und US CSP Amendment 1.0 (22.07.2014), US CSP Amendment 3.0 (05.04.2017), und US CSP Amendment 5.0 (28.09.2017) sind nicht enthalten, da sie keine wesentlichen Änderungen an der Durchführung der Studie enthielten.</p> <p>RoW CSP 3.0 (21.10.2015)/US CSP 2.0 (21.10.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zielpopulation für die Studie wurde aktualisiert und umfasst nun ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negative Hochrisikopatient:innen • Neues sekundäres Pharmakokinetik (PK)-Zielkriterium und Endpunkt: Bestimmung der Exposition gegenüber Olaparib (im Plasma) bei Patient:innen, die Olaparib als adjuvante Therapie erhalten • Hinzufügung des Hormonrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ vs. TNBC) zu den Stratifikationsfaktoren • Ein neues exploratives Studienziel: Bewertung der Konsistenz der Behandlungseffekte auf Wirksamkeitsendpunkte über potenzielle oder erwartete prognostische Faktoren, einschließlich der Basislinien-Stratifizierungsfaktoren unter besonderer Berücksichtigung des Hormonrezeptor-Status • Der Wortlaut des Randomisierungsfensters wurde dahingehend geändert, die Randomisierung der Patient:innen soll idealerweise innerhalb von maximal 8 Wochen nach Abschluss ihrer letzten Behandlung (Chemotherapie und endgültige lokale oder lokoregionale Behandlung), aber auf keinen Fall nach mehr als 12 Wochen, erfolgen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Änderungen wurden an den Einschlusskriterien vorgenommen: <p>3 und 4: Aktualisierung, um spezifische Anforderungen und Definitionen für ER- und/oder PgR-positive, HER2-negative Patient:innen aufzunehmen.</p> <p>5: Es wurde klargestellt, dass lokale <i>gBRCA</i>-Testergebnisse, sofern vorhanden, zur Feststellung der Eignung herangezogen werden können und dass bei fehlenden lokalen <i>gBRCA</i>-Testergebnissen eine zentrale Testung für diejenigen Patient:innen vorgesehen ist, die ansonsten geeignet erscheinen.</p> <p>6: Die Definitionen für eine abgeschlossene adäquate Brustoperation und eine abgeschlossene adäquate Axillaoperation wurden präzisiert.</p> <p>7: Es wurde klargestellt, dass bei neoadjuvanten Patient:innen die gesamte Chemotherapie vor der Operation durchgeführt werden sollte und dass keine weiteren Chemotherapiezyklen nach der Operation zulässig sind.</p> <p>8: Streichung von „keine Bluttransfusionen in den letzten 28 Tagen“ und Klarstellung, dass eine Computertomografie (CT)/MRT zu jedem Zeitpunkt zwischen der Diagnose des aktuellen Brustkrebses und der Randomisierung durchgeführt werden sollte.</p> <p>9: Hinzufügung von „Plasma“-Kreatinin.</p> <p>11: Aktualisierung zur Klärung der Definition von Patient:innen im gebärfähigen Alter und der Anforderungen an die Geburtenkontrolle.</p> <p>13: Aktualisierung um die Anforderungen für die obligatorische Entnahme von Tumorproben bei adjuvanten und neoadjuvanten Patient:innen zu klären.</p> <p>14: Hinzufügung des Hinweises, dass die Patient:innen idealerweise innerhalb von maximal 8 Wochen nach Abschluss ihrer letzten Behandlung in die Studie randomisiert werden sollten, jedoch keinesfalls länger als 12 Wochen.</p> • Folgende Änderungen wurden an den Einschlusskriterien vorgenommen: <p>4: Klarstellung, dass Leber-Ultraschall/CT/MRT zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen der Diagnose des aktuellen Brustkrebses und der Randomisierung durchgeführt werden sollte.</p> <p>9 und 10: Der Zeitpunkt der systemischen Strahlentherapie bzw. der adjuvanten Strahlentherapie wurde geändert auf innerhalb von 3 Wochen vor der Randomisierung bzw. innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung, anstelle von Beginn der Studienbehandlung.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>13: Klarstellung, dass AML nicht behandlungsbedingt sein muss, und Patient:innen mit Merkmalen, die auf MDS/AML hindeuten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.</p> <p>14: Der Zeitpunkt eines größeren chirurgischen Eingriffs wurde auf 2 Wochen vor der Randomisierung geändert, anstelle von Beginn der Studienbehandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zahl der Studienzentren wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>, USA) und den RoW-Ländern von etwa 300 auf 500 erhöht, und die Zahl der randomisierten Patient:innen stieg von 1320 auf 1500. Etwa 150 randomisierte Patient:innen sollten in den Zentren, die in der Lage waren, die Proben für die PK-Bewertung zu entnehmen, einer PK-Analyse unterzogen werden. • In den Studienplan aufgenommene PK-Analyse und hinzugefügte PK-Methoden: Die Plasmakonzentrations-Zeit-Daten sollten mittels nichtlinearer Modelle gemischter Effekte analysiert werden, um die PK-Merkmale von Olaparib zu bewerten, die PK-Variabilität zu quantifizieren, demografische oder pathophysiologische Kovariaten zu identifizieren, die die beobachtete Variabilität erklären könnten, und Expositions-Wirkungs-Beziehungen zu untersuchen. PK-Probenzeitpunkte, -sammlung und -behandlung sowie Einzelheiten der Probenanalyse. • Die Krebsanamnese in der Familie wurde in den Studienplan für die Erhebung beim Screening aufgenommen. <p>RoW CSP 4.0 (23.03.2017)/US CSP 4.0 (25.07.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Wortlaut des Einschlusskriteriums 4 wurde geändert, „Alle ER- und PgR-Bewertungen, die lokal verfügbar sind, müssen negativ sein“ wurde aus der TNBC-Definition gestrichen und „Jeder Tumor, der entweder in der Kernbiopsie oder im chirurgischen Präparat lokal als ER- und/oder PgR-positiv bewertet wurde, gilt als ER- und/oder PgR-positiv“ aus der Definition für ER- und/oder PgR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs gestrichen. <p>RoW CSP 5.0 (18.05.2018)/US CSP 6.0 (27.07.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zahl der Studienzentren in den USA und den ROW-Ländern wurde von etwa 500 auf 700 erhöht, und die Zahl der randomisierten Patient:innen stieg von 1500 auf 1800 Patient:innen. • Die Schätzung für die Studienrekrutierung wurde auf 5 Jahre erhöht. • Streichung der Mindestnachbeobachtungszeit von 24 Monaten für den Datenschnitt der primären Analyse. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde bestätigt, dass die Zwischenanalyse Ereignis getrieben nach den ersten 900 Patient:innen (zuvor 750 Patient:innen) erfolgt. • Pneumonitis wurde in die Liste der Ereignisse aufgenommen, die nach der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit auftreten und als SUE gemeldet werden sollten. • Einschlusskriterium 11: Aktualisierung zur Klärung der akzeptablen Verhütungsmethoden. • Ausschlusskriterium 11: Klärung der Verwendung von starken und mäßigen Cytochrom P450 Enzym 3A (CYP3A)-Inhibitoren; neue Kriterien hinzugefügt, um die gleichzeitige Verwendung von starken und mäßigen CYP3A-Induktoren zu erfassen. • Ausschlusskriterium 13: überarbeitet, um Patient:innen mit aktuellen/früheren hämatologischen Malignomen und allen klonalen, nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen auszuschließen, die den Patient:innen für die Entwicklung eines hämatologischen Malignoms prädisponieren. • Einzelheiten zu Sensitivitätsanalysen, die durchgeführt werden soll, falls die Ergebnisse des ER- und PgR-Status der lokalen und zentralen Labors bei >5 % der randomisierten Patient:innen voneinander abweichen. <p>US CSP 6.0 (27.07.2018): Die Meldepflicht für schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) für alle neuen primären Krebserkrankungen wurde in eine Meldepflicht nur für behandlungsbedingte neue primäre Krebserkrankungen geändert. Dies war eine Abweichung vom RoW CSP.</p> |
| 4 | Probanden/Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einverständniserklärung vor Studienbeginn. 2. Weibliche oder männliche Patient:innen mit Alter ≥ 18 Jahre. 3. A. Patient:innen, die sich einer initialen Operation unterzogen und eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> • TNBC-Patient:innen müssen Axillärknoten-positiv ($\geq pN1$, beliebige Tumorgröße) oder Axillärknoten-negativ ($pN0$) mit invasivem Primärtumor von pathologischer Größe > 2 cm ($\geq pT2$) gewesen sein. • ER- und/oder PgR-positive, HER2-negative Patient:innen müssen ≥ 4 pathologisch bestätigte positive Lymphknoten aufweisen. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>3. B. Patient:innen, die sich einer neoadjuvanten Chemotherapie mit anschließender Operation unterzogen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TNBC-Patient:innen müssen einen invasiven Tumorrest in der Brust und/oder in den resezierten Lymphknoten aufweisen (non-pCR). • ER- und/oder PgR-positive, HER2-negative Patient:innen müssen einen invasiven Tumorrest in der Brust und/oder in den resezierten Lymphknoten (non-pCR) und einen CPS&EG-Score ≥ 3 aufweisen. <p>4. Histologisch bestätigtes nicht-metastasiertes primäres invasives Adenokarzinom der Brust, das einem der beiden folgenden Phänotypen entspricht:</p> <p>a. TNBC definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ER- und PgR-negativ, definiert als Immunhistochemie (IHC)-Kernfärbung $< 1\%$ UND <ul style="list-style-type: none"> ○ HER2-negativ (nicht für eine Anti-HER2-Therapie geeignet), definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ IHC 0, 1+ ohne In-situ-Hybridisierung (ISH) ODER ○ IHC 2+ und ISH non-amplified mit Ratio $< 2,0$ und, falls berichtet, durchschnittliche HER2-Kopienzahl < 4 Signale/Zellen ODER ○ ISH nicht verstärkt mit Ratio $< 2,0$ und falls berichtet, durchschnittliche HER2-Kopienzahl < 4 Signale/Zellen (ohne IHC). b. ER- und/oder PgR-positiver, HER2-negativer Brustkrebs definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - ER- und/oder PgR-positiv, definiert als IHC-Kernfärbung $\geq 1\%$. UND - HER2-negativ (nicht für eine Anti-HER2-Therapie geeignet), definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ IHC 0, 1+ ohne ISH ODER ○ IHC 2+ und ISH non-amplified mit Ratio $< 2,0$ und, falls berichtet, durchschnittliche HER2-Kopienzahl < 4 Signale/Zellen ODER ○ ISH non-amplified mit Ratio $< 2,0$ und, falls berichtet, durchschnittliche HER2-Kopienzahl < 4 Signale/Zellen (ohne IHC). <p>Patient:innen mit multifokaler oder multizentrischer invasiver Erkrankung waren teilnahmeberechtigt, sofern alle Läsionen, für die eine HER2-Charakterisierung verfügbar war, HER2-negativ waren. Patient:innen mit synchroner bilateraler invasiver Erkrankung waren teilnahmeberechtigt, sofern alle auf HER2 untersuchten Läsionen auf beiden Seiten negativ waren. In beiden Fällen wurde die Läsion, die nach dem Ermessen des Prüfarztes das höchste Rezidivrisiko aufwies, zur Bestimmung der Teilnahmeberechtigung herangezogen.</p> <p>5. Dokumentierte Keimbahnmutation in <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i>, die als schädlich vorhergesagt wurde oder bei der der</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Verdacht besteht, dass sie schädlich ist (bekannt oder vorhergesagt, dass sie schädlich ist/zu einem Funktionsverlust führt). Lokale <i>gBRCA</i>-Testergebnisse wurden, sofern verfügbar, zur Feststellung der Eignung herangezogen. Wenn keine lokalen <i>gBRCA</i>-Testergebnisse vorlagen, wurden die Patient:innen, die ansonsten als geeignet erschienen, zentral getestet</p> <p>6. A. Abgeschlossene adäquate Brustoperation, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die eingefärbten Ränder der brusterhaltenden Operation oder der Mastektomie müssen histologisch frei von invasivem Brustkrebs und duktalem Carcinoma in situ gewesen sein, mit Ausnahme des hinteren Rands, wenn dieser Rand die Pectoralis-Major-Faszie war, oder des vorderen Rands, wenn dieser die Dermis war. Patient:innen mit positiven Resektionsrest bei lobulärem Karzinom in situ waren teilnahmeberechtigt. • Patient:innen mit brusterhaltenden Maßnahmen müssen eine adjuvante Strahlentherapie erhalten haben. Bei Patient:innen mit Mastektomie kann eine adjuvante Strahlentherapie gemäß den lokalen Richtlinien und/oder internationalen Leitlinien durchgeführt werden. <p>6. B. Abgeschlossene adäquate Axillachirurgie, definiert als:</p> <p>a. Patient:innen mit adjuvanter Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel-Lymphknoten-Biopsie allein, wenn negativ oder wenn der/die Lymphknoten nur Mikrometastasen ($\leq 2,0$ mm) enthielten ODER • Positive Sentinel-Lymphknotenbiopsie, gefolgt von einer axillären Nodendisektion oder Strahlentherapie gemäß den lokalen Leitlinien ODER • Axilläre Dissektion. <p>b. Patient:innen mit neoadjuvanter Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor neoadjuvanter Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei negativem Befund oder wenn der/die Lymphknoten nur Mikrometastasen ($\leq 2,0$ mm) enthielt/enhalten, war keine zusätzliche axilläre Operation erforderlich. ○ Bei positivem Befund sollte nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie eine axilläre Lymphknotendisektion oder eine axilläre Strahlentherapie durchgeführt werden. • Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei negativem Befund war eine zusätzliche axilläre Operation nicht vorgeschrieben. ○ Bei positivem Befund (Mikrometastasen galten als positiv) war eine zusätzliche axilläre Operation erforderlich, es sei denn, die Patientin war in eine multizentrische klinische Studie der Phase III eingeschrieben, in der eine Strahlentherapie als alternative Behandlung der Axilla vorgeschlagen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>wurde. Die Studie muss vom OlympiA-Exekutivkomitee vorab genehmigt worden sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Axilladissektion. <p>7. Abschluss von mindestens 6 Zyklen neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie mit Anthrazyklinen, Taxanen oder einer Kombination aus beidem. Vorherige platinbasierte Chemotherapie als potenziell kurative Behandlung für eine frühere Krebserkrankung (z. B. Eierstockkrebs) oder als adjuvante oder neoadjuvante Behandlung für Brustkrebs war zulässig. (Bei neoadjuvanten Patient:innen sollte die gesamte Chemotherapie vor der Operation durchgeführt worden sein. Nach der Operation waren keine weiteren Chemotherapiezyklen erlaubt.)</p> <p>8. Bei den Patient:innen muss innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung eine ausreichende Organ- und Knochenmarkfunktion gemessen worden sein, wobei in den letzten 28 Tagen vor der Untersuchung der Organ- und Knochenmarkfunktion keine Bluttransfusionen (Erythrozytenkonzentrat) und/oder Thrombozytentransfusionen) durchgeführt worden sein dürfen, wie unten definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Hämoglobin $\geq 10,0$ g/dL b. Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$ c. Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ d. Gesamtbilirubin \leq institutioneller oberer Normwertbereich (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN), ausgenommen erhöhtes Gesamtbilirubin $< 1,5 \times ULN$ aufgrund der Gilbert-Krankheit oder eines ähnlichen Syndroms mit langsamer Konjugation von Bilirubin e. Aspartat-Aminotransferase (AST) (SGOT)/Alanin-Aminotransferase (ALT) (SGPT) $\leq 2,5 \times ULN$ f. Alkalische Phosphatase (ALP) $\leq 2,5 \times ULN$ <p>Zum Ausschluss von metastasierendem Brustkrebs sollten Patient:innen mit einer Screening-ALT/AST oder ALP über dem institutionellen ULN zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen der Diagnose des aktuellen Brustkrebses und der Randomisierung einen Leber-Ultraschall, ein CT oder ein MRT erhalten haben. Eine Screening-Knochenuntersuchung war erforderlich, wenn der ALP-Wert und/oder der korrigierte Kalziumwert über dem institutionellen ULN-Wert lagen. (Hinweis: Eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET)/CT-Untersuchung konnte als alternatives bildgebendes Verfahren eingesetzt werden).</p> <p>9. Serum- oder Plasmakreatinin $\leq 1,5 \times ULN$</p> <p>10. ECOG Performancestatus 0-1</p> <p>11. A. Frauen, die nicht post-menopausal waren oder sich keiner Hysterektomie unterzogen hatten, mussten innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung einen dokumentierten negativen Schwangerschaftstest haben: Post-menopausal wurde definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 60 Jahre. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Alter <60 Jahre und Amenorrhoe seit mindestens einem Jahr ohne Chemotherapie und/oder Hormonbehandlung. • Follikelstimulierendes Hormon und Östradiol-Plasmaspiegel im postmenopausalen Bereich bei Frauen unter 60 Jahren. • Strahleninduzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation vor >1 Jahr. • Bilaterale Oophorektomie. <p>11. B. Frauen im gebärfähigen Alter und ihre Partner, die sexuell aktiv waren, müssen der Anwendung von zwei hochwirksamen Verhütungsmethoden in Kombination zugestimmt haben. Dies sollte mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung beginnen und während der gesamten Dauer der Studienbehandlung und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis des Studienmedikaments fortgesetzt werden, oder sie müssen auf jede Form des Geschlechtsverkehrs vollständig verzichten. Männliche Patient:innen müssen während der Behandlung und bis 3 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments ein Kondom verwenden, wenn sie mit einer schwangeren Frau oder einer Frau im gebärfähigen Alter Geschlechtsverkehr haben. Weibliche Partner von männlichen Patient:innen sollten ebenfalls eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden, wenn sie im gebärfähigen Alter sind.</p> <p>12. Die Patientin war bereit und in der Lage, die Studienprozeduren für die Dauer der Studie einzuhalten, einschließlich der Behandlung und der geplanten Besuche und Untersuchungen.</p> <p>13. In Formalin fixierte, in Paraffin eingebettete Tumorprobe des Primärtumors, obligatorisch. HINWEIS: Bei adjuvanten Patient:innen bezog sich dies auf das chirurgische Präparat; bei neoadjuvanten Patient:innen wurden sowohl die Kernbiopsie vor der Behandlung als auch das chirurgische Präparat mit Resterkrankung angefordert, aber nur eines war obligatorisch. Wenn die chirurgischen Tumorblöcke zur Verfügung standen, aber nicht eingereicht werden konnten, konnten die Einrichtungen einen Teil des invasiven Tumors aus dem ursprünglichen Block einreichen, indem sie entweder mindestens einen Kern von mindestens 3 mm Durchmesser entnehmen oder den ursprünglichen Block in zwei Teile teilten und einen davon in einen neuen Block für die zentrale Einreichung einbetteten. Wenn Blöcke mit Kernbiopsien aus der Zeit vor der neoadjuvanten Behandlung zur Verfügung standen, aber nicht eingereicht werden konnten, konnten auf Glasobjektträger aufgezoogene Schnitte aus dem Block vorgelegt werden. Konnte die Tumorprobe nicht wie oben gefordert eingereicht werden oder war sie nicht verfügbar, war die Zustimmung des Studienteams für die Aufnahme des Patient:innen in die Studie erforderlich.</p> <p>14. Die Patientin sollte idealerweise innerhalb von maximal 8 Wochen nach Abschluss seiner letzten Behandlung (Operation, Chemo- oder Strahlentherapie) in die Studie</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>randomisiert worden sein, jedoch keinesfalls später als nach 12 Wochen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mitwirkung an der Planung und/oder Durchführung der Studie. 2. Patient:innen, die keine schädlichen oder mutmaßlich schädlichen <i>gBRCA1</i>- und/oder <i>gBRCA2</i>-Mutationen aufwiesen, sondern nur <i>BRCA1</i>- und/oder <i>BRCA2</i>-Mutationen, die als nicht schädlich eingestuft wurden (z. B. „Varianten mit unsicherer klinischer Bedeutung“ oder „Variante mit unbekannter Bedeutung“ oder „Variante, günstiger Polymorphismus“ oder „gutartiger Polymorphismus“ usw.). 3. Frühere Randomisierung in der vorliegenden Studie. 4. Nachweis von metastasiertem Brustkrebs. Patient:innen, bei denen ein hohes Risiko für eine Streuung der Erkrankung besteht (d. h. Patient:innen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, klinisch N2-3 oder pathologisch N1-3 mit Ausnahme von pN1a bei adjuvanten Patient:innen), sollten sich einer CT-/MRT-Untersuchung des Thorax/Abdomens/Beckens oder eines anderen Bereichs, wenn dies klinisch angezeigt ist, sowie eine Knochenszintigrafie (nur US CSP: oder eine CT-Knochenuntersuchung), zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Diagnose des aktuellen Brustkrebses und der Randomisierung, um metastasierten Brustkrebs auszuschließen (Hinweis: Eine PET/CT-Untersuchung kann als alternatives bildgebendes Verfahren eingesetzt werden und eine Knochenszintigrafie überflüssig machen). Patient:innen mit Screening ALT/AST oder ALP über dem institutionellen ULN sollten zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Diagnose des aktuellen Brustkrebses und der Randomisierung ein Leber-Ultraschall, ein CT oder ein MRT zwischen der Diagnose des aktuellen Brustkrebses und der Randomisierung erhalten. Eine Screening-Knochenuntersuchung war erforderlich, wenn der ALP-Wert und/oder der korrigierte Kalziumspiegel über dem institutionellen ULN-Wert lagen. (Hinweis: PET/CT-Scans können als alternative bildgebende Verfahren eingesetzt werden) 5. Exposition gegenüber einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor der Randomisierung. 6. Eine frühere Behandlung mit einem Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor, einschließlich Olaparib, und/oder eine bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Hilfsstoffe der Studienbehandlung. 7. Patient:innen mit einem zweiten primären Malignom. <p>AUSNAHMEN waren:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Adäquat behandelte Nicht-Melanom-Hautkrebs, kurativ behandelte In-situ-Krebs des Gebärmutterhalses, DCIS der Brust, Endometriumkarzinom im Stadium 1 Grad 1. • Andere solide Tumore und Lymphome (ohne Knochenmarksbeteiligung), die ≥ 5 Jahre vor der Randomisierung diagnostiziert und behandelt wurden, ohne dass es Anzeichen für ein Wiederauftreten der Krankheit gab und bei denen nicht mehr als eine Chemotherapielinie durchgeführt wurde. <ol style="list-style-type: none"> 8. Ruhe-EKG mit QTc > 470 msec zu ≥ 2 Zeitpunkten innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden oder familiäre Vorbelastung mit langem QT-Syndrom. Wenn im Elektrokardiogramm (EKG) ein QTc > 470 msec festgestellt wurde, war die Patientin nur dann teilnahmeberechtigt, wenn im wiederholten EKG ein QTc ≤ 470 msec festgestellt wurde. 9. Patient:innen, die innerhalb von 3 Wochen vor der Randomisierung eine systemische Chemotherapie erhalten hatten. 10. Patient:innen, die innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung eine adjuvante Strahlentherapie erhalten haben. 11. Gleichzeitige Anwendung bekannter starker CYP3A-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Protease-Inhibitoren, die mit Ritonavir oder Cobicistat verstärkt werden, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Boceprevir, Telaprevir) oder moderate CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil). Vor Beginn der Studienbehandlung war eine 2-wöchige Auswaschphase erforderlich. Gleichzeitige Einnahme von bekannten starken (z. B. Phenobarbital, Enzalutamid, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Carbamazepin, Nevirapin und Johanniskraut) oder mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Modafinil). Die erforderliche Auswaschphase vor Beginn der Studienbehandlung betrug 5 Wochen für Enzalutamid oder Phenobarbital und 3 Wochen für andere Wirkstoffe. 12. Persistierende Toxizitäten (\geqCTCAE-Grad 2), die durch eine frühere Krebstherapie verursacht wurden, ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie (CTCAE-Grad 2). 13. Patient:innen mit aktuellen oder früheren hämatologischen Malignomen und jeder klonalen nicht-malignen hämatologischen Erkrankung, die den Patient:innen für die Entwicklung eines hämatologischen Malignoms prädisponiert hat. Ausnahme: Lymphome (siehe Ausschlusskriterium 7). 14. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung: Die Patient:innen müssen sich von den Folgen eines größeren chirurgischen Eingriffs erholt haben. 15. Patient:innen mit hohem medizinischem Risiko, aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten medizinischen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Störung, einer nicht bösartigen systemischen Erkrankung oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion. Beispiele hierfür sind u. a. unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmien, ein kürzlich (innerhalb von 3 Monaten) erlittener Herzinfarkt, unkontrollierte schwere Anfallsleiden, eine ausgedehnte bilaterale Lungenerkrankung in der hochauflösenden CT oder eine psychiatrische Erkrankung, die eine Einwilligung nach Aufklärung unmöglich macht.</p> <p>16. Patient:innen, die nicht in der Lage sind, oral verabreichte Medikamente zu schlucken, und Patient:innen mit Magen-Darm-Erkrankungen, die die Aufnahme der Studienmedikation beeinträchtigen könnten.</p> <p>17. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>18. RoW CSP: Patient:innen mit bekannter aktiver Hepatitis B oder C oder humanes Immundefizienz Virus (HIV). US CSP: Patient:innen mit bekannter aktiver Hepatitis B oder C.</p> <p>19. US CSP: Patient:innen, die bekanntermaßen HIV-positiv sind und einen oder mehrere der folgenden Punkte aufweisen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Grundlegende <i>Cluster of Differentiation 4</i> (CD4)-Zahl von <250 Zellen/mm³ Vorgeschichte mit erworbenem Immunschwächesyndrom (<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>, AIDS)-Indikatorbedingungen Antiretrovirale Therapie mit einem starken Cytochrom P450 Enzym 3A4 (CYP3A4)-Inhibitor <p>20. (Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>, CSR) RoW ist dies Ausschlusskriterium 19.) Vorherige allogene Knochenmarktransplantation. (CSR RoW ist dies Ausschlusskriterium 20.) Vollbluttransfusionen in den letzten 120 Tagen vor Eintritt in die Studie, die den <i>gBRCA</i>-Test beeinträchtigt haben könnten (Erythrozythenkonzentrat) Blutkörperchen und Thrombozytentransfusionen waren akzeptabel, für den Zeitpunkt siehe Einschlusskriterium 8).</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrische Studie mit 546 Zentren in 23 Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Vereinigtes Königreich (United Kingdom, UK) und Nordirland, Ungarn, Island, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Portugal, Korea, Spanien, Schweden, Schweiz, Taiwan, USA |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Olaparib-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> Olaparib 300 mg zweimal täglich, oral <p>PlaceboArm:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo 300 mg zweimal täglich, oral |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, | <u>Primäres Zielkriterium:</u> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | <p>Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten</p> <p>Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> | <p>Bewertung der Auswirkungen einer adjuvanten Behandlung mit Olaparib auf die IDFS</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Auswirkungen einer adjuvanten Behandlung mit Olaparib auf das OS • Bewertung der Auswirkungen einer adjuvanten Behandlung mit Olaparib auf das OS • Bewertung der Auswirkungen einer adjuvanten Behandlung mit Olaparib auf das Auftreten von kontralateralem Brustkrebs (invasiv und nicht invasiv), neuem primärem Eierstockkrebs, neuem primärem Eileiterkrebs und neuem primärem Peritonealkarzinom • Bewertung der Auswirkungen von Olaparib auf die patientenberichtete Lebensqualität unter Verwendung der Fragebögen FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 • Bewertung der Wirksamkeit von Olaparib bei Patient:innen, bei denen eine schädliche oder vermutete schädliche Variante in einem der <i>BRCA</i>-Gene identifiziert wurde, unter Verwendung aktuellen und zukünftigen <i>BRCA</i>-Mutationstests (Gensequenzierung und große Rearrangement-Analyse) • Bestimmung der Exposition gegenüber Olaparib (im Plasma) bei Patient:innen, die Olaparib als adjuvante Therapie erhalten <p><u>Sicherheits-Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der adjuvanten Behandlung mit Olaparib <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Konsistenz von Behandlungseffekten auf Wirksamkeitsendpunkte über potenzielle oder erwartete prognostische Faktoren hinweg, einschließlich der Ausgangsstratifizierungsfaktoren unter besonderer Berücksichtigung des Hormonrezeptorstatus <p><u>Patientenberichtete Zielkriterien:</u></p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es sollte die Wirkung von Olaparib auf die patientenberichtete Fatigue 6 und 12 Monate nach der Randomisierung bestimmt werden, gemessen mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es sollte die Wirkung von Olaparib auf die von Patient:innen berichteten gastrointestinalen Symptome (Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) über einen Zeitraum |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>von 6, 12, 18 und 24 Monaten bestimmt werden, gemessen anhand der EORTC QLQ-C30-Skalen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Auswirkung von Olaparib auf die patientenberichtete Fatigue nach 6, 12, 18 und 24 Monaten, gemessen mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen • Es soll festgestellt werden, ob es im Laufe der Zeit einen Unterschied in der Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen gibt, gemessen anhand des 2-Item-Scores für die globale Lebensqualität der EORTC QLQ-C30-Skala nach 6, 12, 18 und 24 Monaten, und es soll beurteilt werden, ob die Patient:innen im Laufe der Zeit eine Verbesserung der Scores zeigen. • Untersuchung und Vergleich der Wirkung von Olaparib auf verschiedene funktionelle Subskalen, gemessen mit den EORTC QLQ-C30-Skalen, und Beurteilung, ob die Patient:innen im Laufe der Zeit eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit zeigen, mit besonderem Interesse an den körperlichen und emotionalen Subskalen |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>Alle Änderungen (mit Ausnahme der Änderung der Terminologie von „Sensitivitätsanalysen“ in „unterstützende Analysen“) wurden vor der Entblindung der Studiendaten vorgenommen, die am 17. Februar 2021 stattfand.</p> <p>SAP Version 1.1 (09.04.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Rekrutierungsziel wurde von 1.320 auf 1.500 Patient:innen erhöht, und der Zeitpunkt der primären Analyse wurde auf das spätere der beiden Ereignisse, Auftreten von 330 IDFS-Ereignissen ODER 24 Monaten nach der Aufnahme in die Studie geändert (zuvor waren nur 300 IDFS-Ereignisse angegeben) • Hinzufügung von Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige Platin-basierte Chemotherapie (ja oder nein) ○ Hormonrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ vs. TNBC) • Der Zeitplan für die Zwischenanalyse zur Überlegenheit wurde dahingehend aktualisiert, dass mindestens 165 IDFS-Ereignisse bei den ersten 750 rekrutierten Patient:innen beobachtet werden müssen (zuvor waren es die ersten 660 rekrutierten Patient:innen) • Abschnitte über PK-Analysesätze, PK-Variablen und pharmakokinetische Analysen wurden hinzugefügt • Aktualisierungen der formalen statistischen Analysen für mehrere Endpunkte wurden vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ IDFS wird unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells analysiert, das nach den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifiziert ist und den Efron-Ansatz für Bindungen verwendet. In Version 1 von SAP und CSP wurde nur auf den Log-Rank-Test verwiesen. ○ Hinzufügung der Cox-Regression zur OS- und DDFS-Analyse ○ Die Analyse der Inzidenz von kontralateralem invasivem Brustkrebs oder neuem Eierstockkrebs |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>wurde von logistischer Regression auf Cox-Regression umgestellt</p> <p>SAP Version 2 (04.02.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenzen von kontralateralem invasivem Brustkrebs, kontralateralem nicht-invasivem Brustkrebs, neuem primärem Ovariakarzinom, neuem primärem Eileiterkarzinom und neuem primärem Peritonealkarzinom sind nun separat zu betrachten • Hinzufügung von Informationen für die Darstellung von zusammenfassenden Statistiken für kontinuierliche und kategoriale Variablen • Die Analyse der Inzidenz des kontralateralen invasiven Brustkrebses, des kontralateralen nicht-invasiven Brustkrebses, des neuen primären Ovariakarzinoms, des primären Eileiterkarzinoms und des neuen primären Peritonealkarzinoms wurde von der Cox-Regression auf Fine- und Gray-Modelle umgestellt • Es wurden zusätzliche Patientencharakteristika hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Brustkrebs in der Anamnese ○ Chirurgische Anamnese bei Eierstockkrebs • Aktualisierung des Zeitraums, in dem die primäre Analyse durchgeführt werden sollte: von etwa 330 IDFS-Ereignissen oder 24 Monaten auf mindestens 330 IDFS-Ereignisse oder mindestens 24 Monate • Ethnizität und Sponsor (AstraZeneca/NRG Oncology) wurden als Subgruppenanalysen hinzugefügt. Die Anzahl der für die Subgruppenanalyse erforderlichen Ereignisse wurde von mehr als 20 auf mindestens 20 pro Level/Kovariate geändert • Eine deskriptive, explorative Analyse wurde hinzugefügt, um zu untersuchen, ob Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen, ähnliche Auswirkungen auf die Subgruppen haben, wenn sie nach ER/PgR-Status getrennt werden • Es wurden Änderungen an der Art und Weise vorgenommen, wie die Daten für Patient:innen mit kontralateralem invasivem Brustkrebs, kontralateralem nicht-invasivem Brustkrebs, neuem primärem Eierstockkrebs, primärem Eileiterkrebs und neuem primärem Bauchfellkrebs analysiert, zusammengefasst und dargestellt werden. • Eine Beschreibung der Imputation für fehlende/unvollständige Datumsangaben wurde hinzugefügt <p>SAP Version 3 (12.06.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Stichprobengröße wurde auf 1800 erhöht, mit 90% Power zum Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds bei einem 2-seitigen 5% Signifikanzniveau • Der Zeitpunkt der primären Analyse wurde auf 330 IDFS-Ereignisse geändert (zuvor hieß es, dass dies nach 330 IDFS-Ereignissen ODER 24 Monaten nach Studieneinschluss erfolgen würde) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitplan für die Zwischenanalyse zur Feststellung der Überlegenheit wurde dahingehend aktualisiert, dass mindestens 165 IDFS-Ereignisse bei den ersten 900 Patient:innen beobachtet werden müssen • Klarstellung, wenn die Zwischenanalyse erfolgt, alle Analysen mit Ausnahme der explorativen Analysen erstellt werden • Einzelheiten zur PK-Analyse hinzugefügt • Klarstellung, dass nur Patient:innen, die die Haupteinverständniserklärung unterschrieben haben, analysiert werden • Hinzufügung einer „<i>deviation bias</i>“-Sensitivitätsanalyse, falls erforderlich, auf der Grundlage der <i>Individual Patient Data</i> (IPDs) während der Studie • Zensierungsregel zu 0,5 Tage nach der Randomisierung, Hierarchie der IDFS-Ereigniskategorien und Inzidenz neuer Krebserkrankungen wurden hinzugefügt • Entfernung von anderen bedeutsamen UE • Abschnitt über Konfidenzintervalle hinzugefügt • Wiederaufnahme der von AstraZeneca bevorzugten Methode für das Pooling der Stratifikationsfaktoren • Sensitivitätsanalysen für iDFS wurden bearbeitet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zentrale Pathologieprüfung, wichtige Protokollabweichungen, nicht adjustierte Analyse und intervall zensierte Cox-Regression wurden hinzugefügt • Die Methoden der Subgruppenanalyse wurden erweitert und globale Interaktionstests detaillierter beschrieben. Für die zu beurteilende Interaktion betrug der p-Wert 10% für den Zweck der Hypothesenbildung. • Die Bestimmungsgrenze (<i>Limit of Quantitation</i>, LOQ) bei PK-Analysen wurde festgelegt als 0,0005 µg/mL • Männer wurden von den Analysen neuer primärer Krebserkrankungen ausgeschlossen, für die sie nicht gefährdet sind • Aktualisierung für Analysen zur Langzeitverträglichkeit, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Müdigkeit, und Asthenie sowie Übelkeit und Erbrechen • Aktualisierungen der Sicherheitsinformationen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Zusammenfassung der UESI >30 Tage wurde hinzugefügt ○ Die Abschnitte über das Hy'sche Gesetz und den Tod wurden aktualisiert <p>SAP Version 3 Addendum (01. Dezember 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PROC ICLIFETEST wurde ersetzt durch PROC ICPHREG • Patient:innen, die ein Ereignis hatten und deren follow-up gemäß Studienplan ist, werden nicht intervallzensiert, ihre obere und untere Grenze wird das Datum des Rezidivs sein, wie in der IDFS-Hauptanalyse angegeben • Die Definition der Quantifizierungsgrenze für PK-Analysen wurde korrigiert • Die Bedingungen für die Analyse von Krebserkrankungen, die nach der Randomisierung aufgetreten sind, wurde klargestellt, dass Behandlungsvergleiche für die Analyse |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>von Krebserkrankungen, die nach der Randomisierung auftreten werden, nur dargestellt werden, wenn es mindestens 5 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen gibt. Kaplan-Meier-Plots werden ebenfalls nur dargestellt, wenn mindestens 5 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen vorliegen. Darstellungen von kumulativen Inzidenzfunktionen werden nur dargestellt, wenn mindestens 5 Ereignisse von Interesse in beiden Behandlungsarmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imputationsregel wurde für partielle Behandlungsenddaten hinzugefügt Daten. • Die Region für die Philippinen wurde in Asien geändert • Zwei zusätzliche IPDs wurden hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhielt eine zusätzliche Krebstherapie vor dem IDFS-Ereignis ○ Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat vor dem IDFS-Ereignis <p>Zusätzliche Änderungen, die nicht in einem SAP Amendment gemeldet wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Auflistung aller Corona Virus Erkrankung – Erstbeschreibung im Jahr 2019 (<i>Corona Virus Disease 2019, COVID-19</i>)-bezogenen Prüfplanabweichungen für das FAS wurde hinzugefügt • Die Analysen zu Patient:innen mit bestätigtem Myriad <i>gBRCAm</i>, die im CSP und SAP als Sensitivitätsanalysen beschrieben, werden im CSR als unterstützende Analysen bezeichnet • Änderungen wurden vorgenommen an den Zusammenfassungen von Patientencharakteristika: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Menopausenstatus und die primäre Brustkrebs Operation (Art der Operation) wurden hinzugefügt. ○ Brustkrebs-Operationsvorgeschichte (Erhaltung der Brust; Sentinel-Nodal-Status; axillärer Sentinel-Node-Status, axillärer Nodalstatus) und nach Absetzen einer krankheitsbedingten Krebstherapie wurden gestrichen • Gemäß SAP werden Patient:innen mit fehlenden Werten für Subgruppen nicht in die Subgruppenanalysen einbezogen. Allerdings wurden Patient:innen mit „nicht berichtet“, „nicht erfasst“ und „unbekannt“ in der Tabelle der Patientencharakteristika als „fehlend“ aufgeführt • In der Subgruppe werden „nicht berichtet“, „nicht aufgezeichnet“ und „unbekannt“ unter „Andere“ dargestellt • Die Kategorie „fehlend“ für das Subgruppenmerkmal Ethnie in der Tabelle der Patientencharakteristika, wird für die Subgruppenanalysen in die Kategorie „Andere“ mitaufgenommen • CSP und SAP sind inkonsistent bezüglich der (neuen primären) Inzidenz von kontralateralem Brustkrebs (invasiv und nicht-invasiv). Der Klarheit halber schließt diese Analyse neue primäre und rezidivierende kontralaterale Brustkrebserkrankungen ein, da es schwierig ist, zu unterscheiden, ob es sich bei den Inzidenzen kontralateraler |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Brustkrebskrankungen um neue primäre oder rezidivierende handelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Gemäß SAP sollten Subgruppenanalysen anhand der eCRF-Daten durchgeführt werden. Bei zwei Patient:innen, die gemäß Randomisierung als TNBC-Patient:innen stratifiziert wurden, wurde nachträglich ein positiver HER2-Status oder ein unbestätigter negativer HER2-Status festgestellt. Diese zwei Patient:innen wurden aus den Subgruppenanalysen für TNBC ausgeschlossen |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Der primäre Endpunkt der Studie war das IDFS. Insgesamt sollten 1800 Patient:innen nach dem Zufallsprinzip in die Studie aufgenommen werden, um 330 IDFS Ereignisse zu erreichen. Wenn das wahre HR für den Vergleich von Olaparib mit Placebo in Bezug auf das IDFS bei 0,7 liegt, hätte die Analyse des IDFS bei 330 Ereignissen eine Power von 90%, um einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen, unter der Annahme eines 2-seitigen 5 Signifikanzniveau. Der kritische HR-Wert bei der primären Analyse bei 330 Ereignissen betrug 0,805.</p> <p>Es wurde angenommen, dass von den insgesamt 1.800 Patient:innen von 633 neoadjuvanten und 735 adjuvanten Patient:innen PRO-Daten zur Verfügung stehen würden und dass diese ausreichen würden, um eine Power von 93% bzw. 96% zu erreichen, um einen Unterschied von 3 Punkten auf der FACIT-Fatigue-Skala zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Es wurde eine Standardabweichung von 10,9 und ein Kontroll-α-Wert von 0,05 angenommen.</p> <p>Es wurde keine Anpassung für Multiplizität vorgenommen, da diese Ergebnisse die Toxizität der Studienbehandlung bewerteten. Es wurde davon ausgegangen, dass die Erhebung der PRO und der Lebensqualität bei allen in die Studie aufgenommenen Patient:innen eine ausreichende statistische Power bietet, um wichtige Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Die Zwischenanalyse zur Überlegenheit soll durchgeführt werden, wenn die Hälfte der für die primäre IDFS-Analyse erforderlichen Ereignisse (165 Ereignisse) bei den ersten 50% der rekrutierten Patient:innen (d. h. bei den ersten 900 Patient:innen) beobachtet worden waren, was eine Patientenkohorte mit einem ähnlichen Reifegrad ergibt, wie es für die endgültige Analyse geplant war.</p> <p>Für die Zwischenanalyse werden alle Analysen, mit Ausnahme der explorativen Analysen erstellt.</p> |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Zentrales Randomisierungssystem mit Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System, IVRS</i>)/IWRS |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung erfolgt in permutierten Blöcken und wird nach Hormonrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv/HER2-negativ vs. TNBC), Art der vorherigen Chemotherapie (neoadjuvanter vs. adjuvanter Chemotherapie) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie (ja vs. nein) stratifiziert. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Das Studienmedikament ist durch eine einmalige ID-Nummer gekennzeichnet, welche mit dem Randomisierungsschema verknüpft ist. Das Studienmedikament und Placebo haben optisch identische Tabletten und Verpackungen, um die Geheimhaltung zu garantieren. |
| 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? | Der Prüfarzt kontaktiert das IVRS/IWRS Zentrale Randomisierungssystem. |
| 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) Ja b) Ja c) Ja |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Das Studienmedikament und Placebo waren optisch identisch (Tabletten und Verpackungen). |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Analysepopulation Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. <u>Full-Analysis-Set (FAS):</u> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p><u>ITT-Population:</u> Diese Population beinhaltet alle Patient:innen, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert, unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhalten haben. Das FAS wurde für die Analysen aller Wirksamkeits- und PRO-Endpunkte verwendet. (Bis zur Zwischenanalyse sollten alle Patient:innen randomisiert sein)</p> <p><u>Reife ITT-Population:</u> Diese Population umfasst die ersten 900 randomisierten Patient:innen der ITT-Population. Diese Analyse wird als unterstützend angesehen, um die Interpretation der Ergebnisse in der ITT-Population auf der Grundlage der Zwischenergebnisse zu erleichtern. Statistische Signifikanz ist für diese Population nicht erforderlich.</p> <p><u>Safety-Analysis-Set:</u> Alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patient:innen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Das Safety-Analysis-Set wurde für die Analyse der Unerwünschten Ereignisse verwendet.</p> <p><u>PRO-Analysis-Set:</u> Diese Population besteht aus Patient:innen, die der Teilnahme an der PRO-Bewertung zustimmen, die mit der Behandlung beginnen und die auswertbare Basisdaten für FACIT-Fatigue oder EORTC QLQ-C30 zur Verfügung stellen, wobei auswertbar bedeutet, dass mindestens ein Subskalen-Basiscore bestimmt werden kann. Der Ausgangswert ist definiert als das letzte Ergebnis am oder vor dem ersten Tag der Studienmedikation. Für Patient:innen, die randomisiert, aber nicht behandelt werden, wird der Ausgangswert nicht ermittelt und sie werden aus der PRO-Analyse ausgeschlossen. Es werden zwei Teilpopulationen analysiert, je nachdem ob ein Ausgangswert für den zu analysierenden Fragebogen vorliegt. Die PRO-Analyse wird nach der geplanten Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p> <p>Wenn das Signifikanzniveau für eine Analyse angepasst wurde (z. B. Zwischenanalyse der IDFS), dann werden die Ergebnisse unter Verwendung eines Konfidenzintervalls dargestellt, das dem angewandten Signifikanzniveau und ein 95 %-KI wird ebenfalls zu deskriptiven Zwecken angegeben. Ansonsten werden die Ergebnisse aller statistischen Analysen unter Verwendung eines 95%-KI dargestellt. Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig.</p> <p>Falls die Wirksamkeit bei der Zwischenanalyse gestoppt wird, werden die sekundären Endpunkte folgendermaßen analysiert: 4% bei DDFS und 1% bei OS, konfirmatorische und explorative KI werden für DDFS und OS angegeben. Konfirmatorische Konfidenzintervalle werden für IDFS angegeben, und wenn die</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Null-Hypothese für IDFS abgelehnt wird, wird sie auch für OS und DDFS angegeben.</p> <p>Für den Fall, dass kein Alpha-Recycling stattfindet (d. h. sowohl OS als auch DDFS abgelehnt oder akzeptiert werden), werden die folgenden Intervalle angegeben;</p> <p>IDFS: 99,5%</p> <p>DDFS: 99,5%.</p> <p>OS: 99,8%</p> <p>Wenn die Null-Hypothese für OS abgelehnt wird, aber nicht für DDFS, dann wird Alpha von OS zu DDFS recycelt.</p> <p>In diesem Szenario werden die folgenden Intervalle dargestellt;</p> <p>IDFS: 99,5%</p> <p>DDFS: 99,375%</p> <p>OS: 99,8%</p> <p>Wenn die Null-Hypothese für DDFS und nicht für OS abgelehnt wird, wird Alpha von DDFS auf OS zurückgeführt.</p> <p>In diesem Szenario werden die folgenden Intervalle dargestellt;</p> <p>IDFS: 99,5%</p> <p>DDFS: 99,5%</p> <p>OS: 99%</p> <p><u>Analyse des primären Endpunktes IDFS:</u></p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Hormonrezeptorstatus, Art der vorherigen Chemotherapie und vorherige Platin-basierte Chemotherapie. Außerdem werden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p><u>Analyse der sekundären, explorativen und Sicherheits-Endpunkte:</u></p> <p>Analysen zu OS und DDFS werden mit den gleichen Methoden durchgeführt wie das primäre Zielkriterium. EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) werden mittels eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur analysiert.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen bezüglich des IDFS werden für folgende Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art der vorherigen Chemotherapie (adjuvant vs. neoadjuvant) • Vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebs (ja vs. nein) • Hormonrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ vs. TNBC) • Zentral erhobener <i>BRCA</i>-Mutationsstatus nach Myriad (<i>BRCA1</i> vs. <i>BRCA2</i> vs. <i>BRCA1/2</i>) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Art der vorherigen Chemotherapie nach Hormonrezeptorstatus (adjuvant TNBC vs. adjuvant ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ vs. neoadjuvant TNBC vs. neoadjuvant ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ) • <i>BRCA</i>-Mutationsstatus nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie (<i>BRCA1</i> mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. <i>BRCA1</i> ohne vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. <i>BRCA2</i> mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. <i>BRCA2</i> ohne vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. <i>BRCA1/2</i> mit vorheriger Platin-basierter Chemotherapie vs. <i>BRCA1/2</i> ohne vorheriger Platin-basierter Chemotherapie) • Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie (Anthrazyklin vs. Taxan vs. Anthrazyklin+Taxan) • Art der Brustoperation vor der Randomisierung (brusterhaltend vs. einseitig vs. Mastektomie vs. beidseitige Mastektomie) • Bilaterale Oophorektomie (ja vs. nein) • Axillärer Knotenstatus bei der Operation vor der Randomisierung: (positiv vs. Negativ; für TNBC nur post-adjuvante) • CPS&EG-Score zu Baseline (2, 3 oder 4 vs. 5 oder 6; für post-neoadjuvante) • Alter bei Randomisierung (<50 vs. 50-64 vs. ≥65) • Ethnie (kaukasisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas vs. Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner vs. andere) • Ethnische Abstammung (hispanisch vs. nicht hispanisch vs. unbekannt, nicht erfasst, verweigert) • Aschkenasische jüdische Abstammung (aschkenasisch jüdisch vs. nicht aschkenasisch jüdisch) • Sponsor (AstraZeneca vs. NRG Oncology) • Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik und Südafrika) • Menopausenstatus (prämenopausal vs. postmenopausal) <p>Weitere Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für IDFS, DDFS und OS werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt • Multiple Imputation für fehlende PRO-Werte <p>Inzidenz von kontralateralem invasivem Brustkrebs, kontralateralem nicht-invasivem Brustkrebs, neuem primärem Eierstockkrebs, primärem Eileiterkrebs und neuem primärem Peritonealkrebs mittels Fine und Gray Modell</p> |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|--|
| | Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 921 b) 911 c) 921 <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 915 b) 904 c) 915 |
| 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 | <u>Registrierung erste Patientin:</u> 22.04.2014 <u>Registrierung erste Patientin:</u> 17.04.2019 <u>Data Cut-off:</u> 12.07.21 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie läuft noch. |
| a: nach CONSORT 2010 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

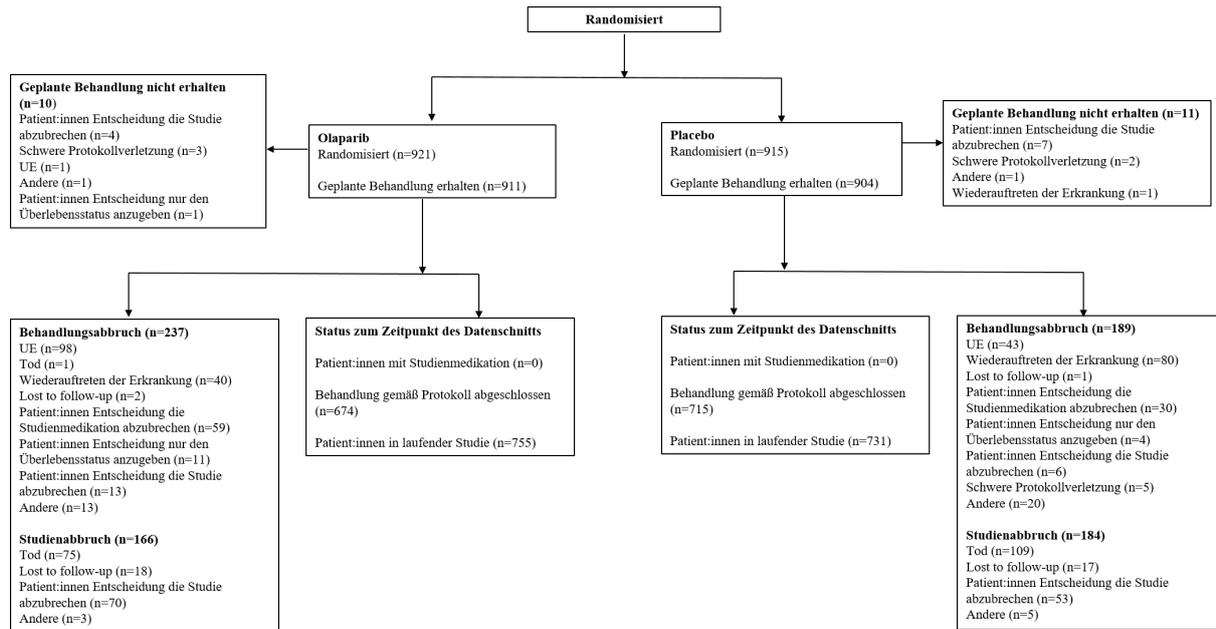


Abbildung 26: Flow-Chart der Studie OlympiA (Datenschnitt: 12.07.21)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OlympiA

Studie: OlympiA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|--------|
| Klinischer Studienbericht <i>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</i> | CSR |
| Statistischer Analyseplan | SAP |
| Klinisches Studienprotokoll | CSP |
| Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patient:innen waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patient:innen waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben 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. Es erfolgt eine Verblindung der Studientherapie für die Patient:innen und für die Prüfer:innen. 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****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfer:innen als auch die Patient:innen waren verblindet.

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 Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patient:innen waren verblindet. Die Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde auf Basis der ITT-Population berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patient:innen waren verblindet.

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 Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patient:innen waren verblindet. Die Analyse für den Endpunkt Rezidive/ Krankheitsfreies Überleben (DFS) wurde auf Basis der ITT-Population berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patient:innen waren verblindet.

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 Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patient:innen waren verblindet. Die Analyse der Patientenberichteten Morbidität wurde auf Basis der ITT-Population berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patient:innen waren verblindet.

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 Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patient:innen waren verblindet. Die Analyse der Patientenberichteten gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auf Basis der ITT-Population berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patient:innen waren verblindet.

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 Studie OlympiA handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzte als auch die Patient:innen waren verblindet. Die Analyse der Unerwünschten Ereignisse wurde auf Basis der ITT-Population berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
