

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 8 |
| Abkürzungsverzeichnis | 14 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 19 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 20 |
| 4.2 Methodik..... | 38 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 38 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 41 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 43 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 43 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 44 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 45 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 46 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 48 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 49 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 51 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 51 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 51 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 68 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 69 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 70 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 74 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 76 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 76 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 76 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 76 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 78 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 81 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 83 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 84 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 86 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 86 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 103 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 104 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT..... | 105 |
| 4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben..... | 108 |
| 4.3.1.3.1.2 Morbidität: Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung.. | 112 |

| | | |
|---------------|---|-----|
| 4.3.1.3.1.3 | Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie..... | 120 |
| 4.3.1.3.1.4 | Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung | 128 |
| 4.3.1.3.1.5 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung | 194 |
| 4.3.1.3.1.6 | Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse | 217 |
| 4.3.1.3.1.6.1 | Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse | 220 |
| 4.3.1.3.1.6.2 | Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad..... | 225 |
| 4.3.1.3.1.6.3 | Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) | 230 |
| 4.3.1.3.1.6.4 | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 233 |
| 4.3.1.3.1.6.5 | Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten | 236 |
| 4.3.1.3.1.6.6 | UESI unabhängig vom Schweregrad..... | 238 |
| 4.3.1.3.1.6.7 | Nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2)..... | 241 |
| 4.3.1.3.1.6.8 | Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) | 244 |
| 4.3.1.3.1.6.9 | Schwerwiegende UESI..... | 247 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 249 |
| 4.3.1.3.2.1 | Mortalität: Gesamtüberleben | 270 |
| 4.3.1.3.2.2 | Morbidität: Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung.. | 272 |
| 4.3.1.3.2.3 | Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie | 276 |
| 4.3.1.3.2.4 | Patientenberichtete Morbidität | 279 |
| 4.3.1.3.2.5 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität..... | 284 |
| 4.3.1.3.2.6 | Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse | 287 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – RCT..... | 298 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 298 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 298 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 298 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 299 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 299 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 299 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 302 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... | 302 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 302 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 302 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 303 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 304 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 304 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 305 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 306 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 306 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 306 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 307 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 307 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 307 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 308 |

| | | |
|--|---|------------|
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 308 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 309 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 309 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 310 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 326 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 326 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 326 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 327 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 327 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 327 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 329 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 338 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 344 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 347 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 348 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 372 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 388 |
| Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen | | 407 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte | 24 |
| Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen | 41 |
| Tabelle 4-3: Übersicht zu im Dossier dargestellten Datenschnitten nach Endpunkt | 55 |
| Tabelle 4-4: Zusammensetzung des QLQ-OV28-Fragebogens und seiner Skalen..... | 64 |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 77 |
| Tabelle 4-6: Übersicht über Datenschnitte der Studie PAOLA-1 | 77 |
| Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 78 |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 82 |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 83 |
| Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 85 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 87 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 89 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 90 |
| Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauer Studie PAOLA-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen mit positivem HRD-Status)..... | 98 |
| Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 103 |
| Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 104 |
| Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben..... | 108 |
| Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 109 |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 110 |
| Tabelle 4-20: Operationalisierung von Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung 112 | |
| Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 113 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 115 |
| Tabelle 4-23: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie | 120 |
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 121 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 123 |
| Tabelle 4-26: Auflistung der Wirkstoffe der ersten und zweiten Folgetherapie (gemäß Prüffärzt:innen) aus RCT..... | 125 |
| Tabelle 4-27: Operationalisierung der patientenberichteten Morbidität | 128 |
| Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 130 |
| Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS (FAS) | 131 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 bzw. um mindestens 15 Punkte für die EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 151 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 sowie Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte für die EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 172 |
| Tabelle 4-32: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität..... | 194 |
| Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 195 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 202 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 209 |
| Tabelle 4-36: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse..... | 217 |
| Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 218 |
| Tabelle 4-38: 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 | 220 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 225 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 230 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 233 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 236 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für UESI unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 238 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 241 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 244 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 247 |
| Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... | 253 |
| Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie PAOLA-1 und Effektmodifikatoren | 255 |
| Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 270 |
| Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 272 |
| Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 276 |
| Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der patientenberichteten Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 279 |
| Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 284 |
| Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 287 |
| Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 289 |
| Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 292 |
| Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 293 |
| Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für nicht-schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 295 |
| Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 299 |
| Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 300 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 300 |
| Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 301 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 301 |
| Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 303 |
| Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 304 |
| Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 304 |
| Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 305 |
| Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen | 307 |
| Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 307 |
| Tabelle 4-70: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte | 312 |
| Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 326 |
| Tabelle 4-72 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 24.09.2020.. | 339 |
| Tabelle 4-73 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions® 1946 bis 24.09.2020 | 340 |
| Tabelle 4-74 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews – <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> August 2020 | 342 |
| Tabelle 4-75 (Anhang): Übersicht der getesteten Suchbegriffe für Olaparib und Bevacizumab | 345 |
| Tabelle 4-76 (Anhang): Suchstrategie für Clinicaltrials.gov | 345 |
| Tabelle 4-77 (Anhang): Suchstrategie für EU-CTR | 345 |
| Tabelle 4-78 (Anhang): Suchstrategie für WHO-ICTRP..... | 346 |
| Tabelle 4-79 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel | 348 |
| Tabelle 4-80 (Anhang): Ausgeschlossene Studien der Registersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel | 348 |
| Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PAOLA-1 (D0817C00003)..... | 373 |
| Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PAOLA-1 (D0817C00003)..... | 389 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel) | 79 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 81 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022) | 111 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022) | 117 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für RFS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022)..... | 118 |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022) | 119 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für TFST (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022)..... | 124 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für TSST (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022)..... | 125 |
| Abbildung 9: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)..... | 134 |
| Abbildung 10: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 135 |
| Abbildung 11: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 136 |
| Abbildung 12: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 137 |
| Abbildung 13: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 138 |
| Abbildung 14: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 139 |
| Abbildung 15: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 140 |
| Abbildung 16: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)..... | 141 |
| Abbildung 17: Mittelwert über die Zeit der Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 142 |
| Abbildung 18: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Abdominale/gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 143 |
| Abbildung 19: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 144 |
| Abbildung 20: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Hormonelle Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 145 |
| Abbildung 21: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 146 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 22: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 147 |
| Abbildung 23: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 148 |
| Abbildung 24: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 149 |
| Abbildung 25: Mittelwert über die Zeit der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 150 |
| Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 155 |
| Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 156 |
| Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 157 |
| Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 158 |
| Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 159 |
| Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 160 |
| Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 161 |
| Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 162 |
| Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 163 |
| Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Abdominale/gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 164 |
| Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 165 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Hormonelle Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)..... | 166 |
| Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 167 |
| Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 168 |
| Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 169 |
| Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 170 |
| Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)..... | 171 |
| Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 176 |
| Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 177 |
| Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 178 |
| Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 179 |
| Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 180 |
| Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)..... | 181 |
| Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 182 |
| Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 183 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 184 |
| Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Abdominale/gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)..... | 185 |
| Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)..... | 186 |
| Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Hormonelle Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)..... | 187 |
| Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 188 |
| Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 189 |
| Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 190 |
| Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 191 |
| Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)..... | 192 |
| Abbildung 60: Mittelwert über die Zeit des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 196 |
| Abbildung 61: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 197 |
| Abbildung 62: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 198 |
| Abbildung 63: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 199 |
| Abbildung 64: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 200 |
| Abbildung 65: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 201 |
| Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 203 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 204 |
| Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 205 |
| Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 206 |
| Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 207 |
| Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 208 |
| Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 211 |
| Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 212 |
| Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 213 |
| Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 214 |
| Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 215 |
| Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020) | 216 |
| Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE (<i>Safety-Analysis-Set</i> , Datenschnitt: 22.03.2020)..... | 222 |
| Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht-schweren UE (CTCAE-Grad 1+2) (<i>Safety-Analysis-Set</i> , Datenschnitt: 22.03.2020)... | 223 |
| Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (<i>Safety-Analysis-Set</i> , Datenschnitt: 22.03.2020) | 223 |
| Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE (<i>Safety-Analysis-Set</i> , Datenschnitt: 22.03.2020) | 224 |
| Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit UE, die zum Therapieabbruch führten (<i>Safety-Analysis-Set</i> , Datenschnitt: 22.03.2020) | 224 |

Abbildung 83: Flow-Chart der Studie PAOLA-1 (Studienpopulation, Datenschnitt: 22.03.2019)..... 386

Abbildung 84: Flow-Chart der Studie PAOLA-1 (Zielpopulation (Patientinnen mit positivem HRD-Status), Datenschnitt: 22.03.2022)..... 387

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ADL | Aktivitäten des täglichen Lebens (<i>Activities of Daily Living</i>) |
| AGO | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AMIce/AMIS | Arzneimittel-Informationssystem |
| aPTT | Aktivierter Partielle Thromboplastinzeit (<i>activated Partial Thromboplastin Time</i>) |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| BICR | Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>) |
| BRCA | Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer susceptibility gene</i>) |
| BRCAm | BRCA-Mutation |
| CA-125 | Cancer-Antigen 125 |
| CCTR | <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> |
| CONSORT | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> |
| CR | Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>) gemäß Studienprotokoll |
| 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>) |
| CVA | Zerebrovaskulärer Unfall (<i>Cerebrovascular Accident</i>) |
| CYP3A4 | Cytochrom P450 Enzym 3A4 |
| DCO | Datenschnitt (<i>Data Cut-Off</i>) |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ECOG-PS | <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> |
| eCRF | <i>electronic Case Report Form</i> |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EMBASE | <i>Excerpta Medica Database</i> |
| EORTC | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> |
| EQ-5D | EuroQoL (<i>European Profile of Quality of Life</i>)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen |
| EQ-5D-5L | Fünfstufige Skala des EQ-5D |
| EU | Europäische Union |
| EU-CTR | <i>European Union Clinical Trials Register</i> |
| FAS | <i>Full-Analysis-Set</i> |
| FIGO | Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| gBRCAm | In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation – Status mutiert |
| GCP | <i>Good Clinical Practice</i> |
| GI | Magen-Darm (Gastrointestinal) |
| HIV | Humanes Immundefizienzvirus |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| HRD | Homologe Rekombinations-Defizienz |
| HRQoL | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-Related Quality of Life</i>) |
| HRR | Homologe Rekombinationsreparatur |
| HRRm | Homologe Rekombinationsreparatur – Status mutiert |
| ICH | <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> |
| ICTRP | <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> |
| ID | Identifikationsnummer |
| IDS | Intervalloperation (<i>Interval Debulking Surgery</i>) |
| INR | <i>International Normalized Ratio</i> |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ITT | <i>Intention to Treat</i> |
| IVRS | Sprachdiaglogsystem (<i>Interactive Voice Response System</i>) |
| IWRS | Web-basiertes Dialogsystem (<i>Interactive Web Response Systems</i>) |
| KI | Konfidenzintervall |
| 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 | <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> |
| MRI | Magnetische Resonanzabbildung (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>) |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MTC | <i>Mixed Treatment Comparison</i> |
| MW | Mittelwert |
| N | Anzahl Patientinnen in der Analyse |
| n | Anzahl Patientinnen mit Ereignis |
| NC | Nicht berechenbar (<i>Not Calculated</i>) |
| NE | Nicht erreicht |
| NED | Kein nachweisbarer Tumor (No Evidence of Disease) |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| OS | Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>) |
| PARP | Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase |
| PDS | Primäroperation (<i>Primary Debulking Surgery</i>) |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>) |
| PFS2 | Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>) 2 |
| PLD | Pegyliertes liposomales Doxorubicin |
| PR | Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>) gemäß Studienprotokoll |
| PRES | Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom |
| PRO | Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-reported Outcome</i>) |
| PT | Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>) nach MedDRA |
| QLQ-C30 | <i>30-item Core Quality of Life Questionnaire</i> |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| QLQ-OV28 | <i>Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module</i> |
| QS-OVAR | Qualitätssicherung der Therapie des Ovariakarzinoms |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RD | Risikodifferenz |
| RECIST | <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> |
| RFS | Rezidivfreies Überleben (<i>Recurrence-free Survival</i>) |
| RR | Relatives Risiko |
| SAH | Subarachnoidalblutung (Subarachnoid Hemorrhage) |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| sBRCA | BRCA somatisch |
| sBRCAm | Somatische BRCA-Mutation – Status mutiert |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGOT | Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| SGPT | Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| 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 |
| tBRCA | Tumor-BRCA |
| tBRCAm | Im Tumor vorliegende BRCA-Mutation – Status mutiert |
| TDT | Zeit bis zum Therapieabbruch oder Tod (<i>Time to Discontinuation of Treatment or death</i>) |
| TFST | Zeit bis zur ersten Folgetherapie (<i>Time to First Subsequent Therapy</i>) |
| TIA | Vorübergehende ischämische Attacke (<i>Transient Ischemic Attack</i>) |
| TREND | <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i> |
| TSST | Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (<i>Time to Second Subsequent Therapy</i>) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse |
| ULN | Oberer Normwertbereich (<i>Upper Limit of Normal</i>) |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VEGF | Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| vs. | Versus |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>) |
| ZNS | Zentralnervensystem |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Olaparib (Lynparza®) wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab für die Erstlinien-Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)-Stadien III und IV) *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA) 1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

Das vorliegende Anwendungsgebiet hat bereits eine Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-616) durchlaufen. Die Geltungsdauer des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 03.06.2021 wurde jedoch befristet, da die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der laufenden Studie noch nicht vorlagen. Die erneute Nutzenbewertung nach Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der finalen Ergebnisse aus der Studie PAOLA-1 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V.

Das Ziel der erneuten Nutzenbewertung ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib+Bevacizumab im oben definierten Anwendungsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab*. Gemäß den Auflagen der Befristung vom 03.06.2021 sollen dazu im vorliegenden Dossier die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PAOLA-1 vorgelegt werden.

Patientenpopulation

Der Zusatznutzen von Olaparib+Bevacizumab wird für die Zulassungspopulation bestimmt. Diese umfasst erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der HRD assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert durch entweder eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

Intervention

Es wurden Studien berücksichtigt, in denen Olaparib-Filmtabletten gemäß aktueller Fachinformation verabreicht wurden (300 mg zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Olaparib+Bevacizumab gegeben. Wenn Olaparib+Bevacizumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie bei *high-grade* epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab angewendet wird, beträgt die Dosis von Bevacizumab entsprechend der Fachinformation von Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen.

Vergleichstherapie

Die zVT ergibt sich aus dem Beschluss des G-BA der ersten Nutzenbewertung zu Olaparib+Bevacizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vom 03.06.2021: *die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1).

AstraZeneca folgt der vom G-BA definierten zVT und stellt im vorliegenden Dossier den Zusatznutzen von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* dar.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olaparib+Bevacizumab wurden patientenrelevante Endpunkte aus den folgenden Kategorien berücksichtigt:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit (unerwünschte Ereignisse (UE))

Studientypen und -dauer

Die Nutzenbewertung von Olaparib+Bevacizumab erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT). Bei der Selektion der Studien erfolgte keine Einschränkung auf Studien mit einer bestimmten Mindestdauer.

Datenquellen

In den Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medica Database* (EMBASE) und im *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCTR) wurde eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen durchgeführt. Die Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien umfasste *ClinicalTrials.gov*, das *European Union Clinical Trials Register* (EU-CTR), die *International Clinical Trials Registry Platform* der Weltgesundheitsorganisation (WHO-ICTRP), das *Clinical Data* Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce). Des

Weiteren wurde die Internetseite des G-BA durchsucht. Weitere Informationsquellen waren darüber hinaus interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie PAOLA-1 erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage unter sowohl endpunktübergreifenden als auch endpunktspezifischen Gesichtspunkten.

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

Für Ereigniszeitanalysen wurden das *Hazard Ratio* (HR) und für dichotome Effektvariablen das *Odds Ratio* (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib+Bevacizumab- und dem Placebo+Bevacizumab-Arm wurden für die Endpunktkategorie Sicherheit jeweils zusätzlich Ereigniszeitanalysen berechnet, sodass eine potenzielle Verzerrung hierdurch adäquat berücksichtigt wurde. Unterschiede der Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den beiden Therapiearmen resultieren aus den Unterschieden in den Zeitpunkten des Abbruchs der Studienmedikation (z. B. durch Progress) sowie des Studienabbruchs (z. B. durch Tod). Alle Effektmaße werden mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem entsprechenden p-Wert angegeben.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Potenziell auftretende variierende Effekte zwischen den betrachteten Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden jeweils aus einem *Cox-Proportional-Hazard-Modell*, das Interaktionsterme beinhaltet, berechnet. Interaktionen mit einem p-Wert <0,05 wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das Gesamtfazit diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Daten aus der Studie PAOLA-1, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wird für die Kombination Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* hergeleitet. Dabei wird die Zielpopulation entsprechend der Fachinformation dargestellt: Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Diese umfasst insgesamt 387 Patientinnen, von denen 255 in den Olaparib+Bevacizumab-Arm und 132 in den Placebo+Bevacizumab-Arm randomisiert wurden. Für die erste Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde der Datenschnitt vom 22.03.2020 vorgelegt. Für die Nutzenbewertung nach Fristablauf werden zusätzlich die aktualisierten Ergebnisse zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 22.03.2022 präsentiert. Für alle Endpunkte wird jeweils der finale verfügbare Datenschnitt dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen¹.

Bewertung des Zusatznutzens

Für Olaparib+Bevacizumab ergibt sich vollumfänglich für die Zielpopulation in der Gesamtschau ein **erheblicher Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT basierend auf:

- einer bisher nicht erreichten, deutlichen Verbesserungen in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität
- zusammen mit dem besseren Erhalt der Lebensqualität über die Dauer der Therapie und
- einem bekannten, kontrollierbaren Sicherheitsprofil.

¹ Für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Rezidive, PFS2, TFST, TSST und UESI entspricht der finale verfügbare Datenschnitt dem Datenschnitt vom 22.03.2022. Für die Endpunkte zur patientenberichteten Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Auswertungen zur Sicherheit (mit Ausnahme der Auswertungen zu UESI) entspricht dies dem Datenschnitt vom 22.03.2020, da das Follow-up für diese Endpunkte zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen war.

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens | |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | | |
| Mortalität: Gesamtüberleben (OS) | | | | | | | |
| OS | 93/255 (36,5) | 75,2 | 69/132 (52,3) | 57,3 | HR: 0,68 [0,50; 0,94] 0,0169 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen | |
| Morbidität | | | | | | | |
| <i>Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung</i> | | | | | | | |
| PFS | 136/255 (53,3) | 46,9 | 104/132 (78,8) | 17,6 | HR: 0,42 [0,32; 0,55] <0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen | |
| Rezidivrate ^a | 97/206 (47,1) | NC | 84/106 (79,2) | NC | RR: 0,59 [0,50; 0,71] <0,0001 | | |
| RFS ^a | 97/206 (47,1) | 65,7 | 84/106 (79,2) | 18,7 | HR: 0,36 [0,27; 0,49] <0,0001 | | |
| PFS2 | 112/255 (43,9) | 75,2 | 90/132 (68,2) | 37,7 | HR: 0,56 [0,42; 0,75] <0,0001 | | |
| <i>Zeit bis zur Folgetherapie</i> | | | | | | | |
| TFST | 143/255 (56,1) | 42,2 | 108/132 (81,8) | 18,8 | HR: 0,43 [0,33; 0,56] <0,0001 | | |
| TSST | 115/255 (45,1) | 75,2 | 92/132 (69,7) | 35,4 | HR: 0,54 [0,40; 0,71] <0,0001 | | |
| Patientenberichtete Morbidität | | | | | | | |
| <i>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b</i> | | | | | | | |
| Fatigue | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 199/255 (78,0) | 5,6 | 98/132 (74,2) | 5,7 | HR: 1,10 [0,86; 1,41] 0,4815 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 88/255 (34,5) | 38,7 | 57/132 (43,2) | 25,8 | HR: 0,71 [0,50; 1,003] 0,0479 | | |
| Übelkeit und Erbrechen | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 178/255 (69,8) | 5,8 | 70/132 (53,0) | 19,2 | HR: 1,81 [1,37; 2,42] <0,0001 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 52/255 (20,4) | 52,5 | 29/132 (22,0) | NE | HR 0,90 [0,57; 1,46] 0,6658 | | |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Schmerzen | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 183/255 (71,8) | 5,8 | 95/132 (72,0) | 5,6 | HR: 0,92 [0,72; 1,19] 0,5505 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 78/255 (30,6) | 35,9 | 56/132 (42,4) | 24,9 | HR: 0,57 [0,40; 0,81] 0,0014 | |
| Dyspnoe | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 125/255 (49,0) | 20,7 | 67/132 (50,8) | 18,7 | HR: 0,92 [0,68; 1,25] 0,5796 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 52/255 (20,4) | 52,5 | 36/132 (27,3) | NE | HR: 0,70 [0,45; 1,09] 0,1030 | |
| Schlaflosigkeit | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 159/255 (62,4) | 11,3 | 91/132 (68,9) | 8,3 | HR: 0,73 [0,56; 0,95] 0,0185 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 77/255 (30,2) | 33,4 | 41/132 (31,1) | 28,2 | HR: 0,86 [0,59; 1,28] 0,4502 | |
| Appetitverlust | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 146/255 (57,3) | 13,6 | 65/132 (49,2) | 22,3 | HR: 1,42 [1,06; 1,92] 0,0227 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 41/255 (16,1) | 49,3 | 32/132 (24,2) | 28,7 | HR: 0,60 [0,37; 0,97] 0,0322 | |
| Verstopfung | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 133/255 (52,2) | 19,9 | 69/132 (52,3) | 19,7 | HR: 1,03 [0,77; 1,39] 0,8313 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 66/255 (25,9) | NE | 34/132 (25,8) | 28,7 | HR: 0,99 [0,65; 1,52] 0,9394 | |
| Diarrhö | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 124/255 (48,6) | 24,0 | 58/132 (43,9) | 23,5 | HR: 1,15 [0,84; 1,58] 0,4093 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 34/255 (13,3) | NE | 14/132 (10,6) | NE | HR: 1,06 [0,58; 2,06] 0,8573 | |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Finanzielle Schwierigkeiten | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 77/255 (30,2) | 38,4 | 48/132 (36,4) | NE | HR: 0,72 [0,50; 1,04] 0,0709 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 31/255 (12,2) | NE | 23/132 (17,4) | NE | HR: 0,60 [0,34; 1,06] 0,0706 | |
| EORTC QLQ-OV28 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b | | | | | | |
| Abdominale/ gastrointestinale Symptome | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 169/255 (66,3) | 11,1 | 89/132 (67,4) | 8,3 | HR: 0,88 [0,68; 1,15] 0,3509 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 77/255 (30,2) | 49,3 | 57/132 (43,2) | 25,1 | HR: 0,56 [0,39; 0,80] 0,0011 | |
| Periphere Neuropathie | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 114/255 (44,7) | 25,3 | 58/132 (43,9) | 23,0 | HR: 0,93 [0,68; 1,29] 0,6541 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 49/255 (19,2) | NE | 18/132 (13,6) | NE | HR: 1,36 [0,80; 2,42] 0,2639 | |
| Hormonelle Symptome | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 135/255 (52,9) | 19,1 | 76/132 (57,6) | 11,3 | HR: 0,75 [0,56; 0,996] 0,0462 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 66/255 (25,9) | NE | 37/132 (28,0) | NE | HR: 0,80 [0,54; 1,22] 0,2901 | |
| Körperbild | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 126/255 (49,4) | 21,9 | 71/132 (53,8) | 18,7 | HR: 0,93 [0,70; 1,26] 0,6383 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 50/255 (19,6) | NE | 43/132 (32,6) | 27,8 | HR: 0,55 [0,36; 0,84] 0,0045 | |
| Einstellung zu Krankheit/ Behandlung | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 134/255 (52,5) | 12,2 | 65/132 (49,2) | 17,5 | HR: 1,15 [0,86; 1,57] 0,3624 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 57/255 (22,4) | 52,5 | 38/132 (28,8) | NE | HR: 0,72 [0,47; 1,10] 0,1174 | |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens | |
|--|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | | |
| Nebenwirkungen Chemotherapie | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 135/255 (52,9) | 17,9 | 82/132 (62,1) | 11,1 | HR: 0,75 [0,57; 0,997] 0,0450 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 39/255 (15,3) | 42,5 | 32/132 (24,2) | NE | HR: 0,48 [0,30; 0,79] 0,0029 | | |
| Einzelfragen | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 127/255 (49,8) | 21,9 | 64/132 (48,5) | 19,4 | HR: 1,01 [0,75; 1,38] 0,9536 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 52/255 (20,4) | NE | 28/132 (21,2) | NE | HR: 0,86 [0,54; 1,40] 0,5342 | | |
| <i>EQ-5D VAS (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b</i> | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 116/255 (45,5) | 25,3 | 58/132 (43,9) | 26,7 | HR: 1,05 [0,77; 1,46] 0,7493 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 39/255 (15,3) | 44,9 | 31/132 (23,5) | NE | HR: 0,61 [0,38; 0,995] 0,0432 | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| <i>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b</i> | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 146/255 (57,3) | 16,6 | 81/132 (61,4) | 13,8 | HR: 0,85 [0,65; 1,12] 0,2343 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 66/255 (25,9) | 38,7 | 40/132 (30,3) | 28,0 | HR: 0,78 [0,52; 1,17] 0,2194 | | |
| Physische Funktion | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 125/255 (49,0) | 20,0 | 74/132 (56,1) | 16,4 | HR: 0,85 [0,64; 1,14] 0,2790 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 38/255 (14,9) | 52,5 | 37/132 (28,0) | 28,0 | HR: 0,48 [0,30; 0,77] 0,0016 | | |
| Rollenfunktion | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 167/255 (65,5) | 8,4 | 82/132 (62,1) | 9,3 | HR: 1,11 [0,85; 1,46] 0,4501 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 59/255 (23,1) | 44,9 | 46/132 (34,8) | 27,7 | HR: 0,58 [0,39; 0,87] 0,0073 | | |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens | |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | | |
| Kognitive Funktion | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 174/255 (68,2) | 11,1 | 85/132 (64,4) | 8,5 | HR: 0,91 [0,70; 1,19] 0,4835 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 78/255 (30,6) | 30,4 | 46/132 (34,8) | 27,8 | HR: 0,80 [0,55; 1,18] 0,2553 | | |
| Emotionale Funktion | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 158/255 (62,0) | 13,8 | 85/132 (64,4) | 11,1 | HR: 0,93 [0,71; 1,22] 0,5708 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 72/255 (28,2) | 41,9 | 48/132 (36,4) | 26,5 | HR: 0,63 [0,43; 0,92] 0,0156 | | |
| Soziale Funktion | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 148/255 (58,0) | 13,5 | 81/132 (61,4) | 11,3 | HR: 0,91 [0,69; 1,20] 0,4710 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 62/255 (24,3) | 41,9 | 38/132 (28,8) | 29,3 | HR: 0,74 [0,49; 1,13] 0,1504 | | |
| Sicherheit | | | | | | | |
| UE | 255/255 (100) | 0,2 | 127/131 (96,9) | 0,3 | HR: 1,43 [1,15; 1,80] 0,0023 | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) | 108/255 (42,4) | NE | 62/131 (47,3) | NE | HR: 0,93 [0,68; 1,28] 0,6317 | | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | 147/255 (57,6) | 8,6 | 65/131 (49,6) | 16,7 | HR: 1,20 [0,90; 1,63] 0,2205 | | |
| SUE | 73/255 (28,6) | NE | 45/131 (34,4) | NE | HR: 0,75 [0,52; 1,10] 0,1332 | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 50/255 (19,6) | NE | 8/131 (6,1) | NE | HR: 3,14 [1,57; 7,18] 0,0017 | | |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| <p>Quelle: Zusatzanalysen.</p> <p>Datenschnitt: 22.03.2020 (patientenberichtete Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit abgesehen von UESI) und 22.03.2022 (OS, PFS, PFS2, TFST, TSST und UESI).</p> <p>Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; <i>Safety-Analysis-Set</i> für Sicherheit (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Analyse-Set für Rezidive: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status, welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vor Randomisierung tumorfrei waren).</p> <p>Fettdruck zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt an.</p> <p>Verschlechterung: Abnahme bzw. Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28) bzw. um mindestens 15 Punkte (EQ-5D VAS).</p> <p>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte, der Endpunkte zur patientenberichteten Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Das RR wurde unter Verwendung eines Log-Binomial-Modells und das dazugehörige 95%-KI mittels <i>Profile-Likelihood</i> berechnet. Der p-Wert basiert auf einem <i>Likelihood-Ratio</i>-Test.</p> <p>Analyse der Sicherheit:</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>a: Patientinnen mit positivem HRD-Status, welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Randomisierung tumorfrei waren (81% der gesamten Zielpopulation)</p> <p>b: Zeit bis zur ersten bzw. dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 bzw. um mindestens 15 Punkte für die EQ-5D VAS</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen validen Endpunkt dar und wird häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist von grundlegender Bedeutung für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und somit unumstritten patientenrelevant. Bisher konnte für keine Substanz in der Erstlinien-Erhaltungstherapie, welche inzwischen fester Bestandteil der Standardtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist, ein Vorteil im Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Es zeigt sich für Olaparib+Bevacizumab bezüglich des Gesamtüberlebens nun erstmals ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in der Zielpopulation (HR [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,94]; p=0,0169). Das

Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab um 32% reduziert. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane Gesamtüberleben bei 75,2 Monaten, wohingegen dieses für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 57,3 Monaten erreicht wurde. Das bedeutet eine erhebliche, klinisch relevante Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 1,5 Jahre, ein Zugewinn von über 30%.

Diese Ergebnisse stellen in diesem Ausmaß eine bedeutsame sowie eine im Therapiegebiet noch nie zuvor erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens dar. Es ergibt sich für die gesamte Zielpopulation der Patientinnen mit einem positiven HRD-Status **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT.

Morbidität

Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidive/PFS und PFS2)

Das Ziel der Erstlinien-Erhaltungstherapie ist die Vermeidung von Rezidiven für Patientinnen, die nach Abschluss der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei sind, sowie die Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und somit eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit für alle Patientinnen der Zielpopulation.

Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Ende der Platin-basierten Chemotherapie haben die bestmögliche Ausgangslage für eine dauerhafte Rezidivfreiheit, ein Langzeitüberleben und somit letztlich die Heilung der Krebserkrankung. Tritt bei diesen Patientinnen ein Rezidiv auf, bedeutet das Fortschreiten der Erkrankung in diesem Kontext das Scheitern des Heilversuchs und den Übergang in die palliative Therapiesituation. Beim rezidierten Ovarialkarzinom handelt es sich um eine nicht mehr heilbare Erkrankung, die in der Regel zum Tode führt.

Das Fortschreiten der Erkrankung stellt darüber hinaus für alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, da dies mit einer Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einhergeht. In der Regel wird als Folgetherapie eine erneute zytotoxische Chemotherapie eingeleitet, die das Leben der Patientinnen aufgrund von weiteren Komplikationen und Nebenwirkungen maßgeblich beeinflusst. Auch eine erneute Operation kann angezeigt sein, welche zu erneuter Belastung führen und lange Erholzeiten bedeuten kann. Darüber hinaus stellt das Fortschreiten der Erkrankung eine starke psychische und physische Belastung für Patientinnen dar. Der negative Einfluss, den die Initiation einer Platin-basierten Chemotherapie beim Ovarialkarzinom auf den Gesundheitszustand der Patientinnen hat, konnte in einer großen, prospektiven Studie bereits gezeigt werden.

Rezidive (RFS und Rezidivraten) werden operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum objektiv festgestellten Rezidiv (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichem Grund, je nach dem was früher eintrat. Diese Analyse beschränkt sich entsprechend der Definition des Endpunktes auf jene der Patientinnen, welche bei Randomisierung tumorfrei waren (81% der Zielpopulation).

Der Anteil der Patientinnen die innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von ungefähr fünf Jahren rezidivfrei blieben, war unter Olaparib+Bevacizumab deutlich größer als unter Placebo+Bevacizumab (52,9% versus 20,8%). Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (RR [95%-KI]: 0,59 [0,50; 0,71]; $p < 0,0001$).

Zum RFS lag ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,36 [0,27; 0,49]; $p < 0,0001$). Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wurde unter Olaparib+Bevacizumab um 64% reduziert. Das mediane RFS lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 65,7 Monaten und im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 18,7 Monaten. Damit wurde die rezidivfreie Zeit durch Olaparib+Bevacizumab um fast vier Jahre erheblich verlängert.

Für PFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT vor (HR [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,55]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod um 58%. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren 21,2% der Patientinnen im Kontrollarm progressionsfrei, dies galt für 46,7% der Patientinnen im Interventionsarm. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane PFS bei 46,9 Monaten, wohingegen dieses für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 17,6 Monaten erreicht wurde. Dies entsprach einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit um knapp 2,5 Jahre.

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch für PFS2 gezeigt werden. Der Unterschied für den Endpunkt PFS2 war in der Zielpopulation statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,56 [0,42; 0,75]; $p < 0,0001$) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen zweiten Progress oder Tod um 44%. Das mediane PFS2 lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 75,2 Monaten und im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 37,7 Monaten. Die Zeit bis zum zweiten Progress wurde durch Olaparib+Bevacizumab um mehr als drei Jahre verlängert.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) bildet ebenfalls die klinische Relevanz eines Progresses ab, da die Entscheidung für eine Folgetherapie nicht per Protokoll vorgegeben wurde, sondern aufgrund klinischer Notwendigkeit und basierend auf der Entscheidung der behandelnden Ärzt:innen in der Abstimmung mit der Patientin erfolgte. Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib+Bevacizumab bzw. der zVT auf den Krankheitsverlauf im rezidierten Stadium sowie auf die Behandlungseffekte der nachfolgenden Therapie. Der Beginn einer Folgetherapie als solches ist für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz, da es sich in der vorliegenden Indikation in der Regel um eine weitere Chemotherapie handelt.

Für den Endpunkt TFST zeigte sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,43 [0,33; 0,56]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für eine erste Folgetherapie oder Tod um 57%. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Olaparib+Bevacizumab 42,2 Monate im Vergleich zu 18,8 Monaten unter Placebo+Bevacizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde unter Olaparib+Bevacizumab um nahezu zwei Jahre im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab verlängert.

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie übertrug sich auch in einen Vorteil in der TSST. Das Risiko eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib+Bevacizumab statistisch signifikant um 46% reduziert (HR [95%-KI]: 0,54 [0,40; 0,71]; $p < 0,0001$). Der Median wurde für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm nach 75,2 Monaten erreicht, im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 35,4 Monaten. Die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie wurde durch Olaparib+Bevacizumab um mehr als drei Jahre verlängert.

Patientenberichtete Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D VAS)

Krankheitssymptome werden von Patientinnen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patientinnen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Reduktion tumorassoziierter Symptome stellt ein wichtiges Ziel der Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patientinnen zu lindern. Es handelt sich also um den individuellen, von der Patientin direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand. Die patientenberichtete Morbidität wurde in der Studie PAOLA-1 mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome), EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) und der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

Für die patientenberichteten Endpunkte wurden sowohl die Zeit bis zur ersten als auch die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung berichtet. Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung erfasst eine Verschlechterung, die ab dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums der patientenberichteten Endpunkte bestehen bleibt. Obgleich beide Operationalisierungen patientenrelevant sind, wird der dauerhaften Verschlechterung in diesem speziellen Fall eine höhere Relevanz zugesprochen, da eine Verschlechterung, die über den Erhebungszeitraum dauerhaft anhält, für die Patientinnen als relevanter erachtet wird.

Für den EORTC QLQ-C30 zeigten die Symptomskalen Verstopfung, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten und Schmerzen bezüglich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ein Nachteil in der Einzelsymptomskala Appetitverlust wird im Sinne der Nutzenbewertung als nicht relevant bewertet (HR [95%-KI]: 1,42 [1,06; 1,92]; $p = 0,0227$). In der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]:

1,81 [1,37; 2,42]; $p < 0,0001$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Hinsichtlich der Einzelsymptomskala Schlaflosigkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter, allerdings nicht relevanter Vorteil von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95]; $p = 0,0185$).

Für die Analysen Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten sich in den Skalen des EORTC QLQ-C30 für die Symptomskalen Appetitverlust (HR [95%-KI]: 0,60 [0,37; 0,97]; $p = 0,0322$) und Schmerz (HR [95%-KI]: 0,57 [0,40; 0,81]; $p = 0,0014$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Der Vorteil bei der Symptomskala Schmerz ist als relevant zu bewerten. Hinsichtlich der übrigen Skalen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In den Skalen des EORTC QLQ-OV28 zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte für die Skalen Hormonelle Symptome (HR [95%-KI]: 0,75 [0,56; 0,996]; $p = 0,0462$) und Nebenwirkungen der Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,997]; $p = 0,0450$) statistisch signifikante, allerdings im Sinne der Nutzenbewertung nicht relevante Vorteile der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Für alle übrigen Skalen (Abdominale/gastrointestinale Symptome, Periphere Neuropathie, Körperbild, Einstellung zur Krankheit/Behandlung, Weitere Einzelfragen) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In Hinblick auf die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten sich für die Skalen des EORTC QLQ-OV28 für die Symptomskalen Abdominale/gastrointestinale Symptome (HR [95%-KI]: 0,56 [0,39; 0,80]; $p = 0,0011$), Körperbild (HR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,84]; $p = 0,0045$) und Nebenwirkungen der Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,48 [0,30; 0,79]; $p = 0,0029$) relevante und statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Hinsichtlich der übrigen Skalen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den durch die Patientin selbst beurteilten Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich bezüglich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 Punkte zeigt die EQ-5D VAS einen statistisch signifikanten allerdings nicht bewertungsrelevanten Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,995]; $p = 0,0432$).

Durch die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Olaparib+Bevacizumab konnte in der Zielpopulation die Morbidität im Vergleich zur zVT entsprechend der Therapieziele statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert werden. Für mehr als die Hälfte der Patientinnen ohne nachweisbare Erkrankung nach Platin-basierter Chemotherapie im Olaparib+Bevacizumab-Arm konnten Rezidive im Beobachtungszeitraum vermieden und

damit die Chance auf Heilung aufrechterhalten werden. Das rezidivfreie Überleben wurde durch Olaparib+Bevacizumab um 3,9 Jahre gegenüber der zVT verlängert. Darüber hinaus konnte mit Olaparib+Bevacizumab das Fortschreiten der Erkrankung gegenüber der zVT für die gesamte Zielpopulation um fast 2,5 Jahre hinausgezögert werden. Die Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie wurde statistisch signifikant um nahezu zwei bzw. mehr als drei Jahre verlängert. Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität zeigt über den Beobachtungszeitraum im Vergleich zur zVT ausschließlich Vorteile für Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab.

Aufgrund dieser nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens wird für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Lebensqualität kann nur von der Patientin selbst als eine für ihr individuelles Leben wichtige Qualität definiert und beurteilt werden. Dabei ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als multidimensionales Konzept zu verstehen, das neben der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und die sozialen Beziehungen des Individuums berücksichtigt. Die Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) erhoben.

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Ergebnisse zu der Zeit bis zur ersten sowie der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte berichtet.

Bezüglich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung liegen in der Studie PAOLA-1 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich für die Funktionsskalen Physische Funktion (HR [95%-KI]: 0,48 [0,30; 0,77], p=0,0016), Rollenfunktion (HR [95%-KI]: 0,58 [0,39; 0,87], p=0,0073) und Emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,63 [0,43; 0,92], p=0,0156) statistisch signifikante und relevante Vorteile für Olaparib+Bevacizumab gegenüber Placebo+Bevacizumab. Der globale Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen Soziale Funktion und Kognitive Funktion zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Ergebnis zeigt die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab eine bessere Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum im Vergleich zur zVT.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Erfassung von UE gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den UE ist zu beachten, dass bei einer Behandlung mit zwei aktiven Substanzen generell mehr UE zu erwarten sind als bei der Einnahme von nur einer Substanz. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

In der UE-Analyse wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. Da das *Follow-up* für UE bereits zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 22.03.2020 abgeschlossen war, ergaben sich mit dem finalen Datenschnitt vom 22.03.2022 keine Änderungen.

An dieser Stelle wird noch einmal auf die Ergebnisse der UE-Analyse basierend auf dem Datenschnitt vom 22.03.2020 eingegangen. Bei den Gesamtraten der nicht-schweren UE (CTCAE-Grad 1 oder 2), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-38). Bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT (HR [95%-KI]: 3,14 [1,57; 7,18]; $p=0,0017$). 19,6% der Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab und 6,1% der Patientinnen unter zVT haben die Therapie aufgrund von UE abgebrochen. Das in der Studie PAOLA-1 beobachtete Sicherheitsprofil der Kombination Olaparib+Bevacizumab entspricht dem Profil der häufigsten beobachteten Nebenwirkungen beider Substanzen in den jeweiligen Fachinformationen. Olaparib weist insgesamt ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf. Auftretende UE sind in der Regel leicht bis moderat in ihrer Ausprägung und können in der Praxis meist durch Dosisanpassungen, Therapiepausen oder durch Begleitmedikation behandelt werden. Dies wird auch durch den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT bestätigt.

Die Analyse der UESI, welche bis zum Tod oder bis zum finalen Datenschnitt vom 22.03.2022 erhoben wurden, zeigte die bekannten Nachteile bezüglich Anämie, Übelkeit, Fatigue/Asthenie, Erbrechen und Neutropenie sowie Vorteile bei Hypertonie, Proteinurie und Arterielle Thromboembolie für die Therapie mit Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Es ergaben sich damit keine fazitrelevanten Änderungen gegenüber der ersten Nutzenbewertung. Die Therapie mit Olaparib+Bevacizumab zeigte auch unter Berücksichtigung der UESI keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen und führt somit keine zusätzlichen nachteiligen Sicherheitssignale in die Erstlinien-Erhaltungstherapie ein.

Für den Endpunkt Sicherheit ist ein Zusatznutzen der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Mit der Studie PAOLA-1 liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die eine hohe Aussagesicherheit aufweisen (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität).

Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass die Kombination aus Olaparib+Bevacizumab in der Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms gegenüber der zVT statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile in Hinblick auf ein erheblich verlängertes Gesamtüberleben um im Median 1,5 Jahre und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um im Median nahezu 2,5 Jahre für die Zielpopulation bietet.

Während Patientinnen unter zVT im Median 37,7 Monate nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie ihr zweites Progressionsereignis erlitten, lebten Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab im Median noch weitere 9,2 Monate progressionsfrei. Für die Mehrheit der Patientinnen unter zVT bedeutete dies den Beginn der dritten Chemotherapie innerhalb von drei Jahren, während Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im selben Zeitraum nur eine Chemotherapie hatten.

Für Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie wird das rezidivfreie Überleben gegenüber der zVT um im Median fast vier Jahre verlängert. Für mehr als die Hälfte dieser Patientinnen wurde die Rezidivfreiheit nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie und damit die Chance auf Heilung über fünf Jahre hinaus aufrechterhalten. Dies deckt den Hochrisikozeitraum für das vermehrte Auftreten von Rezidiven von ca. drei Jahren nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie ab.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Erhaltungstherapie bestehend aus Olaparib+Bevacizumab über einen Zeitraum von nur 24 Monaten gegeben wird, ist der anhaltende Effekt der Therapie im Hinblick auf alle Wirksamkeitsendpunkte weit über den Behandlungszeitraum hinaus, bemerkenswert.

Die Patientinnen erhalten mit Olaparib+Bevacizumab eine hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption mit antitumorale Wirksamkeit, welche den therapeutischen Bedarf der Patientinnen über bestehende Therapiemöglichkeiten hinaus deckt. Dies betrifft sowohl die Verfügbarkeit einer Erstlinien-Erhaltungstherapie für Patientinnen, die auf die Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angesprochen haben als auch die Erweiterung der zielgerichteten Therapieoptionen über den BRCA-Mutationsstatus hinaus auf Patientinnen, deren Tumor mit einer HRD (BRCA1/2-Mutation und/oder genomischen Instabilität) assoziiert ist.

Die bedeutsame Verbesserung in allen Wirksamkeitsendpunkten ging mit UE einher, welche aus den Sicherheitsprofilen von Olaparib und Bevacizumab bekannt und kontrollierbar sowie von relativ kurzer Dauer waren. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit Bevacizumab konnte unter der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab eine bessere Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sowie im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigte sich für Olaparib+Bevacizumab in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen erheblichen 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.

Fragestellung

Olaparib (Lynparza®) wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab für die Erstlinien-Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der HRD assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert durch entweder eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität [1].

Das vorliegende Anwendungsgebiet hat bereits eine Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-616) durchlaufen. Die Geltungsdauer des G-BA-Beschlusses vom 03.06.2021 wurde jedoch befristet, da die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der laufenden Studie noch nicht vorlagen. Die erneute Nutzenbewertung nach Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der finalen Ergebnisse aus der Studie PAOLA-1 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V [2].

Das Ziel der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib+Bevacizumab im oben definierten Anwendungsgebiet im Vergleich zur zVT *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* [2]. Gemäß den Auflagen der Befristung vom 03.06.2021 sollen dazu im Dossier die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PAOLA-1 vorgelegt werden.

Patientenpopulation

Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der HRD assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert durch entweder eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

Intervention

Die Olaparib-Dosis beträgt 300 mg (zwei Filmtabletten je 150 mg) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg (insgesamt vier Filmtabletten) [1]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gegeben. Wenn Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie bei *high-grade* epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab angewendet wird, beträgt die Dosis von Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen. Patientinnen können die Behandlung mit Lynparza[®] fortführen bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu zwei Jahre, wenn nach 2-jähriger Behandlung die Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar ist. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach zwei Jahren, die nach Ansicht der Ärzt:innen weiterhin von einer fortdauernden Behandlung mit Lynparza[®] profitieren können, können länger als zwei Jahre behandelt werden. Für die empfohlene Gesamtdauer der Behandlung mit Bevacizumab wird auf die Fachinformation für Bevacizumab verwiesen. Die Gesamtdauer der Behandlung mit Bevacizumab, die sowohl den Zeitraum in Kombination mit Chemotherapie als auch den Zeitraum der Erstlinien-Erhaltungstherapie umfasst, beträgt maximal 15 Monate. In der Fachinformation von Olaparib wird an dieser Stelle auf die Fachinformation zu Bevacizumab verwiesen [1].

Nach der aktuellen Fachinformation von Bevacizumab beträgt die Dosierung von Bevacizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet 15 mg/kg Körpergewicht, einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion. Bevacizumab wird insgesamt für eine Dauer von maximal 15 Monaten (entspricht 22 Gaben) verabreicht, wovon die ersten bis zu sechs Gaben zusammen mit einer Erstlinien-Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel erfolgen. Im Anschluss an die Erstlinien-Chemotherapie wird Bevacizumab als Monotherapie weiter angewendet [3].

Vergleichstherapie

Die zVT ergibt sich aus dem Beschluss des G-BA der ersten Nutzenbewertung zu Olaparib+Bevacizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vom 03.06.2021: *die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* [4] (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1).

AstraZeneca folgt der vom G-BA definierten zVT und stellt im vorliegenden Dossier den Zusatznutzen von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT dar.

Die Dosierung von Bevacizumab beträgt 15 mg/kg Körpergewicht, einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion [3]. Bevacizumab wird insgesamt für eine Dauer von maximal 15 Monaten (entspricht 22 Gaben) verabreicht, wobei die ersten bis zu sechs Gaben zusammen mit einer Erstlinien-Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel erfolgen. Im Anschluss an die Erstlinien-Chemotherapie wird Bevacizumab als Monotherapie weiter angewendet [3].

Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität (z. B. Rezidivrate/RFS, patientenberichtete Morbidität sowie TFST, TSST und PFS, PFS2)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit (UE)

Studientypen

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

Studiendauer

Bei der Auswahl der Studien erfolgte keine Einschränkung auf Studien mit einer bestimmten Mindestdauer. Die Studiendauer sollte jedoch eine adäquate Auswertung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes erlauben.

Publikationstyp

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

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.

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

| | Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss) | Ausschlusskriterium |
|--------------------------------------|--|--|
| | E1 | A1 |
| Patientenpopulation (Indikation) (P) | Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV ^a) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität | <ul style="list-style-type: none"> • Unter 18 Jahre • (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation • Patientinnen mit rezidierten Ovarialkarzinom • Abweichende Klassifikation des Ovarialkarzinoms • Abweichender Biomarkerstatus • Abweichende Vorbehandlung • Tierexperimentelle Studien |

| | Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss) | Ausschlusskriterium |
|---|--|---|
| | E2 | A2 |
| Intervention (I) | <p>Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie: <i>Olaparib</i> zweimal täglich 300 mg (Filmtabletten) oder vergleichbare Dosierungen gemäß Zulassung in Kombination mit <i>Bevacizumab</i> 15 mg/kg, einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion, insgesamt für eine Dauer von 15 Monaten/22 Zyklen (inklusive der Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung nicht entsprechend der Zulassung • Monotherapie oder Kombinationstherapien mit anderen Wirkstoffen |
| | E3 | A3 |
| Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C) | <p>Fortführung einer Bevacizumabtherapie: (ggf. Placebo als <i>add-on</i> zu Bevacizumab) <i>Bevacizumab</i> 15 mg/kg, einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion, insgesamt für eine Dauer von 15 Monaten/ 22 Zyklen (inklusive der Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)</p> | Komparator entspricht nicht der zVT |
| | E4 | A4 |
| Endpunkte (O) | <p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (z. B. OS) • Morbidität (z. B. PFS, PFS2, Rezidivrate, RFS, TFST/TSST, Symptome wie Schmerzen, Völlegefühl, Blähungen usw.) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Sicherheit (z. B. Gesamtrate UE) | Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien |
| | E5 | A5 |
| Studientypen (S) | RCT | <p>Andere Studientypen:</p> <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>) |

| | Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss) | Ausschlusskriterium |
|---|--|---|
| | E6 | A6 |
| Studiendauer | Keine Einschränkung | - |
| | E7 | A7 |
| Publikationstyp | Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält | Reviews, Nachrichtenartikel oder andere Sekundärpublikationen; Conference-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse; in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche auch in der Studienregistersuche gefunden werden. |
| a: Gemäß der FIGO-Klassifikation von 2014. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

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 sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für MEDLINE und EMBASE wurde der Filter für RCT nach Wong 2006 (*Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity*) verwendet [5]. Für *Cochrane* wurde kein Filter verwendet, da die Datenbank bereits auf RCT eingeschränkt ist. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert.

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/anzneimittel-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+Bevacizumab für die Zusatznutzenbewertung heranziehen zu können, wurde eine systematische Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien, gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) durchgeführt [6].

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 im Suchportal der EMA und auf AMIS 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 –ergebnissen². 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.

² 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

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.

Auf der Internetseite des G-BA wurde für den Abschnitt 4.3.1 eine Suche für den Wirkstoff Olaparib durchgeführt. Folgende Nutzenbewertungsverfahren für die Indikation Ovarialkarzinom wurden hinsichtlich relevanter Informationen für die in der bibliografischen Literaturrecherche bzw. Studienregistersuche identifizierte Studie PAOLA-1 hin durchsucht:

- Niraparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose) (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-643)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, HRD-positiv, Erstlinien-Erhaltungstherapie, Kombination mit Bevacizumab) (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-616)
- Niraparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erstlinien-Erhaltungstherapie) (2020-12-01-D-607)
- Niraparib (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom) (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-496)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-mutiert, FIGO-Stadien III und IV, Erstlinien-Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2019-07-15-D-464)
- Rucaparib (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Erstlinien-Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2019-03-01-D-444)

- Rucaparib (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-mutiert, nach mind. zwei Vortherapien) (Vorgangsnummer 2019-03-01-D-438)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet; Bewertung nach Aufhebung *Orphan-Drug*-Status: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Platin-sensitiv, Erstlinien-Erhaltungstherapie) (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-360)
- Niraparib (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom) (Vorgangsnummer 2017-12-15-D-331)
- Olaparib (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-166)

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 und Studienregistersuche identifizierten Treffer 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 relevante Studien mit den schon bekannten Studien abgeglichen und, falls zutreffend, dem Studienpool hinzugefügt.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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. In den identifizierten Bewertungsverfahren wurden jeweils die Module 4 der Dossiers, die Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie die Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation auf anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen hin überprüft.

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 SAP entnommen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht [6]. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie auf Endpunktebene wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerfO wurde 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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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 Ergebnissen aus der randomisierten und kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie PAOLA-1 (D0817C00003; GINECO-OV125b). Für die erste Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde der Datenschnitt vom 22.03.2020 vorgelegt. In der jetzigen Nutzenbewertung werden zusätzlich die mit dem finalen Datenschnitt vom 22.03.2022 aktualisierten Ergebnisse präsentiert.

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden berücksichtigt:

Demografie

- Alter (in Jahren und nach Altersgruppen (<50 Jahre; ≥50 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre))
- Region (Europa; Japan)

Krankheitscharakteristika

- *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS) (0; 1; fehlend)
- Primäre Tumorlokalisation (Ovar; Eileiter; Peritoneum)
- Histologisches Grading (*high-grade; low-grade*)
- FIGO-Stadien (Stadium IIIB; Stadium IIIC; Stadium IV)
- Baseline-*Cancer-Antigen 125* (CA-125)-Wert (≤ULN (oberer Normwertbereich); >ULN; fehlend)
- Histologischer Typ (serös; endometrioid; klarzellig; undifferenziert; andere)
- Art der vorherigen zytoreduktiven Operation und Ergebnis
- Vorherige Operation (makroskopischer Tumorrest; ohne makroskopischen Tumorrest)
- Vorherige Primäroperation (PDS) (makroskopischer Tumorrest; ohne makroskopischen Tumorrest)
- Vorherige Intervalloperation (IDS) (makroskopischer Tumorrest; ohne makroskopischen Tumorrest)
- Patientinnen ohne Operation (ja/nein)

- Tumor-BRCA (tBRCA)-Mutationsstatus vor Randomisierung (tBRCAm; nicht-tBRCAm)
- Myriad tBRCA-Status (tBRCAm (tBRCA1m, tBRCA2m; tBRCA1m und tBRCA2m); nicht-tBRCAm; tBRCA-Test nicht durchgeführt/fehlgeschlagen, tBRCA fehlend)
- Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung
 - NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung und makroskopische Tumorfreiheit nach PDS⁶
 - NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und makroskopische Tumorfreiheit nach IDS⁷
 - NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und unvollständige Tumorsektion nach entweder PDS, IDS oder keiner Operation⁸
 - PR: Partielles Ansprechen⁹
- Anzahl der Zyklen der Erstlinienbehandlung (getrennt für Platin/Taxan, Platin, Bevacizumab)

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie PAOLA-1 erhoben:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung
 - PFS/Rezidive

⁶ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung hatten (NED), ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

⁷ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der IDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

⁸ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

⁹ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch oder entsprechend des Tumormarkers eine nachweisbare Erkrankung mit partiellem Ansprechen hatten.

- PFS2
- TFST bzw. TSST
- Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand
 - der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
 - der Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28
 - der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
 - des Globalen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Sicherheit
 - 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 Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (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)

Die aufgeführten Endpunkte wurden oben bereits den entsprechenden Endpunktkategorien zugeordnet. Die Operationalisierung sowie die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte werden nachfolgend näher erläutert.

Für alle Endpunkte wird jeweils der finale verfügbare Datenschnitt dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Tabelle 4-3). Für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Rezidive, PFS2, TFST, TSST und UESI wird der Datenschnitt vom 22.03.2022 dargestellt. Für die Endpunktkategorien patientenberichtete Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Auswertungen zur Sicherheit (mit Ausnahme der Auswertungen zu UESI) wird der Datenschnitt vom 22.03.2020 herangezogen, da das *Follow-up* für diese Endpunkte zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen war.

Tabelle 4-3: Übersicht zu im Dossier dargestellten Datenschnitten nach Endpunkt

| Endpunkt | Datenschnitt | |
|---|----------------|----------------|
| | 22.03.2020 | 22.03.2022 |
| Mortalität | | |
| OS | - ^a | x |
| Morbidität | | |
| Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung | | |
| PFS | - ^a | x |
| Rezidive | - ^a | x |
| PFS2 | - ^a | x |
| TFST | - ^a | x |
| TSST | - ^a | x |
| Patientenberichtete Morbidität | | |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 | x ^b | - |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 | x ^b | - |
| EQ-5D VAS | x ^b | - |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 | x ^b | - |
| Sicherheit | | |
| Gesamtraten für UE | x ^c | - |
| UE dargestellt nach SOC und PT | x ^c | - |
| UESI | - ^a | x ^d |
| <p>a: Ergebnisse zum Datenschnitt am 22.03.2020 wurden in Modul 4 der Ersteinreichung dieses Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dargestellt [7].</p> <p>b: Die Endpunkte zur patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden bis 2 Jahre nach Studienbeginn erhoben. Zum Datenschnitt vom 22.03.2020 war das <i>Follow-up</i> für diese Endpunkte bereits abgeschlossen.</p> <p>c: Die UE (mit Ausnahme der UESI) wurden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Zum Datenschnitt vom 22.03.2020 war das <i>Follow-up</i> für diese Endpunkte bereits abgeschlossen.</p> <p>d: Die UESI wurden bis zum Tod oder bis zur finalen Analyse erhoben. Damit war das <i>Follow-up</i> für diese Endpunkte zum Datenschnitt vom 22.03.2020 noch nicht abgeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

Die Behandlungsdauer mit Olaparib+Bevacizumab bzw. Placebo+Bevacizumab war für bis zu zwei Jahren oder bis zur objektiv gemessenen, radiologischen Krankheitsprogression per RECIST geplant. Patientinnen, die nach Überzeugung der Prüfer:innen und Rücksprache mit

dem Sponsor von der Fortführung der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab profitieren würden, konnten über den Zeitraum von zwei Jahren hinaus weiterbehandelt werden. Um die zwischen den Studienarmen unterschiedliche Behandlungs- und damit auch Beobachtungsdauer methodisch zu berücksichtigen, wurden – falls angemessen – Ereigniszeitanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet. Bei den stetigen Endpunkten wurde hierfür die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bzw. Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um eine Responseschwelle von 10% der Skalenbreite (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28) bzw. 15% der Skalenbreite (EQ-5D VAS) betrachtet. Bei binären Variablen, für die keine Ereigniszeitanalyse durchgeführt wurde, wurden OR, RR, RD und die entsprechenden 95%-KI mittels Regressionsmodellen berechnet. Alle Effektmaße wurden mit dem jeweiligen 95%-KI sowie dem entsprechenden p-Wert angegeben. Für die Sicherheitsendpunkte UE, schwere UE sowie SUE wurden die Gesamtraten und zusätzlich die jeweiligen SOC und PT ausgewertet. Für die UE, die zu einem Therapieabbruch führten, wurde die Gesamtrate ausgewertet, wohingegen die zugehörigen SOC und PT gemäß der Dossievorlage des G-BA lediglich deskriptiv dargestellt wurden. Die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte begründen sich im Einzelnen wie nachfolgend beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität

Das Gesamtüberleben erfasst den Zeitraum ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Interpretation dieses Endpunktes ist objektiv durchführbar und die Validität ist gegeben.

Patientenrelevanz

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Verlängerung des Überlebens ein herausragendes Therapieziel dar [8]. Das Gesamtüberleben ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung von grundlegender Bedeutung für die Patientinnen [9, 10].

Morbidität

Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung (PFS/Rezidive und PFS2)

Operationalisierung und Validität

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen objektiv festgestellten Progression (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichem Grund (bei fehlender Progression), je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Dies war unabhängig davon, ob die Patientin die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere Anti-Krebsbehandlung vor der Progression erhielt. Der radiologisch bestätigte erste Progress wurde durch die Prüfärzt:innen (primäre Analyse), sowie zusätzlich durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR) bewertet. Ab dem Zeitpunkt des ersten Datenschnitts erfolgte die Bewertung des PFS

nur noch durch die Prüfer:innen. PFS ist objektiv messbar und eindeutig quantifizierbar und erfasst das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell beeinflussen, auf diesen Endpunkt in der Regel keinen Einfluss. PFS wird in onkologischen Studien häufig, wie auch in der Zulassungsbegründenden Studie PAOLA-1, als primärer Endpunkt verwendet [11]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt PFS als klinisch- und patientenrelevanten Endpunkt an, da dieser auch im Fall kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht [12, 13]. Des Weiteren beurteilte die *Gynecologic Cancer InterGroup* das PFS im Zuge der *Ovarian Cancer Consensus Konferenz* als validen primären Endpunkt und als Surrogat für das Gesamtüberleben im Ovarialkarzinom [14].

Die Analyse von Rezidiven basiert auf einer Teilpopulation der Patientinnen des *Full-Analysis-Set* (FAS), welche nach zytoreduktiver Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab tumorfrei waren. Somit umfasst diese Teilpopulation alle Patientinnen aus den Subgruppen NED [PDS]¹⁰ und NED/CR [IDS]¹¹ sowie NED/CR [Chemo]¹². Vollständiges Ansprechen war dabei definiert als kein Nachweis einer Erkrankung bei Randomisierung (keine Ziel- oder Nicht-Ziel-Läsionen bestimmt durch eine radiologische Untersuchung). Die Operationalisierung des RFS entsprach der von PFS. Die Erhebung des Endpunktes Rezidive erfolgte gemäß RECIST-Kriterien. RFS ist objektiv messbar, eindeutig quantifizierbar und erfasst das Wiederauftreten der Tumorerkrankung. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell beeinflussen, auf diesen Endpunkt in der Regel keinen Einfluss.

PFS2 ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression (Beurteilung durch die Prüfer:innen mittels jeweiliger Routinemethode; beinhaltet radiologische Verfahren, CA-125 oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist.

Patientenrelevanz – PFS

Eine Krankheitsprogression stellt für alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unabhängig vom Ansprechen auf die Platin-basierte Chemotherapie ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, da damit eine Verschlechterung von

¹⁰ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung hatten (NED), ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

¹¹ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der IDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

¹² Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

krankheitsbedingten Symptomen, der Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie und somit eine starke psychische und physische Belastung der Patientinnen einhergehen.

Ein Progress kann sich durch Symptome wie Völlegefühl, Blähungen, abdominale Schmerzen, Zunahme der Miktionsfrequenz [8] oder allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung bemerkbar machen. Beim Ovarialkarzinom tritt häufig ein Aszites auf, der sich durch Dyspnoe, Druckempfindlichkeit und Schmerzen im Unterleib, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Fatigue und Bewegungseinschränkungen äußern kann [15]. Patientinnen empfinden dabei Bewegungseinschränkungen, abdominale Distension, Appetitlosigkeit und allgemeine Schwäche als besonders belastende Symptome [16].

In der Regel kommt es nach einem Krankheitsprogress zum Einleiten einer Folgetherapie, die beim Ovarialkarzinom in der Regel eine Chemotherapie darstellt, welche weitere Komplikationen und Nebenwirkungen mit sich führen kann [17]. Falls eine Rezidivoperation angezeigt ist, kann die Therapie auch zu einer erneuten Belastung durch die Operation führen und eine lange Erholungszeit nach sich ziehen [8, 18].

Ein Progress ist zusätzlich mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität verbunden. Die Auswirkung eines Progresses auf die Lebensqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde in einer Analyse von Harter et al. erhoben. In die Analyse wurden Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom vor Start ihrer Behandlung eingeschlossen und deren Lebensqualität alle drei Monate anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28 erhoben. Ein Vergleich der Lebensqualitätsdaten 100 Tage vor und nach dem Progress zeigte eine signifikante und klinisch relevante Verschlechterung des Globalen Gesundheitsstatus, der Funktionsskalen Soziale Funktion, Rollenfunktion und Emotionale Funktion sowie den Symptomskalen Fatigue und Appetitverlust [19].

Das Fortschreiten der Erkrankung ist für die Patientin ein einschneidendes Ereignis mit Relevanz für die weitere Lebensgestaltung. Die Patientin muss sich dann wieder mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und sich reduzierenden Therapieoptionen auseinandersetzen, wobei der starke psychische und physische Stress die Patientin sehr belastet [17, 20]. Ein Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne Progress zeigte eindrucksvoll die negativen Auswirkungen eines Progresses. Während die Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom vor dem ersten Progress häufiger hoffnungsvoll und bei gut erhaltener körperlicher Aktivität sind, zeichnen sich Patientinnen mit Progress durch eine starke Beeinträchtigung ihrer täglichen Aktivitäten und Hoffnungslosigkeit für das zukünftige Leben aus [21]. Deshalb ist eine Verlängerung des Zeitraums, in dem die Patientin ohne Progress ist, als unmittelbar patientenrelevant zu werten.

Die Bewertung von PFS als ein direkt patientenrelevanter Endpunkt entspricht der Einschätzung der EMA [9]. Eine Verbesserung des PFS ist sowohl als klinisch als auch als patientenrelevant anzusehen [22]. Dies trifft unter der Voraussetzung, dass keine Verkürzung des Gesamtüberlebens vorliegt, auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens zu. Aus Sicht der EMA beruht dies auf der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie.

Patientenrelevanz – Rezidive

Die Patientenrelevanz des Wiederauftretens der Erkrankung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei sind, soll in Form des Endpunktes Rezidive gesondert betrachtet werden.

Ein Rezidiv stellt für die Patientin, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei ist, ein Ereignis von direkter Patientenrelevanz dar. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet für die Patientin, dass der Versuch der Heilung gescheitert ist. Die nachfolgende Rezidivtherapie verfolgt lediglich noch palliative Therapieziele [8]. Die Patientenrelevanz der Vermeidung von Rezidiven wird auch aus der Sicht von Patientinnen bestätigt. So gaben in einer aktuellen europaweiten Umfrage 72,5% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom die „Erhöhung der Chance auf Heilung“ als eine bedeutsame Motivation für ihre Erstlinien-Erhaltungstherapie an [23]. Der G-BA und das IQWiG haben bereits in vorangegangenen Verfahren bei unterschiedlichen Tumorentitäten das Auftreten von Rezidiven bei tumorfreien Patientinnen, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, als unmittelbar patientenrelevant eingestuft [24-31].

Die im Rahmen der Standardtherapie, bestehend aus einer Primäroperation gefolgt von Platin-basierter Chemotherapie und Erstlinien-Erhaltungstherapie, erzielten Fortschritte ermöglichen es immer mehr Patientinnen, eine dauerhafte Remission zu erreichen, sodass die Chance der Patientinnen auf Heilung langfristig aufrechterhalten werden kann [32]. Valide Aussagen hinsichtlich der Rezidivrate und des kurativen Potenzials der Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Olaparib sind auf Basis aktueller Studiendaten möglich [33, 34].

Innerhalb von fünf Jahren medianer Nachbeobachtungszeit wurde im Rahmen der Studie SOLO1 für mehr als die Hälfte der Patientinnen unter der Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Olaparib-Monotherapie der Übergang in die palliative Therapiesituation vermieden [35]. Dies galt hingegen für nur knapp ein Fünftel der Patientinnen unter Placebo. Rezidive treten bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom gemäß einer Analyse der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO)-Datenbank vorwiegend im Zeitraum zwischen zwei und drei Jahren nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie auf [36]. Die Daten der Studien PAOLA-1 und SOLO1 decken vor diesem Hintergrund den Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven ab. Bestätigend zeigen die bisher publizierten Daten der Studie SOLO1, dass nach vier Jahren Beobachtungszeit kaum neue Rezidive auftreten [34-36]. Die vorliegenden Daten lassen deshalb auf eine kurative Therapiesituation in der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms schließen.

Das Auftreten von Rezidiven ist somit im Sinne der Definition des G-BA als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Auch aus Sicht der EMA ist die Erfassung von Rezidiven für die individuelle Patientin vor allem in einer frühen Therapiesituation von Relevanz [9]. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und die DGHO vertreten in ihrem Diskussionspapier zur Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie die Ansicht, dass „ein längeres rezidivfreies Intervall einen hohen patientenrelevanten Nutzen zeigt“ [37]. Auch die deutsche

Rechtsprechung kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis und beurteilt eine Symptomverzögerung bzw. eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei fortgeschrittenen bzw. lebensbedrohlichen Erkrankungen als gleichberechtigt neben einer Verlängerung des Überlebens [38, 39].

Patientenrelevanz – PFS2

Der Endpunkt PFS2 ermöglicht die Beurteilung weiterführender Effekte von Olaparib+Bevacizumab auf den Krankheitsverlauf über den ersten Progress hinaus und eignet sich für eine Einschätzung dazu, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird.

Zusammenfassend sind die Endpunkte PFS/Rezidive und PFS2 aufgrund des möglichst langen Hinauszögerns der Krankheitsverschlechterung bzw. des Scheiterns des Heilversuchs im kurativen Therapiesetting, der Vermeidung von Nebenwirkungen durch eine nachfolgende Chemotherapie sowie des Hinauszögerns der hohen psychischen Belastung der Patientin, als patientenrelevant zu erachten.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) bzw. Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Folgetherapie oder bis zum Tod nach Abschluss der verblindeten Studienbehandlung. Die Zeit bis zum Beginn der Folgetherapie lässt sich unverzerrt darstellen und objektiv messen. Die TFST/TSST erfasst den Zeitpunkt, ab dem die behandelnden Ärzt:innen und ihre Patientinnen den Progress und die Krankheitssituation als klinisch so relevant einstufen, dass eine Folgetherapie, d. h. in der vorliegenden Indikation zumeist eine erneute Chemotherapie, eingeleitet werden muss. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie wurde demzufolge rein aus der klinischen Notwendigkeit zwischen Ärzt:innen und ihren Patientinnen und ohne Protokollvorgaben getroffen und spiegelt somit den Behandlungsalltag wider. Die in der Studie PAOLA-1 dokumentierten Chemotherapien entsprechen in ihrer Gesamtheit der deutschen Versorgungsrealität: Mehrheitlich erhielten die Patientinnen Platin-haltige Chemotherapien als Folgetherapien, eine Verteilung, die mit dem deutschen Versorgungsalltag laut Jahresreport der AGO Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) übereinstimmt [40]. Weitere häufig verwendete Arzneimittel im Rahmen der Folgetherapien waren Doxorubicin, Gemcitabin oder Taxane, die zur Therapie des rezidierten Ovarialkarzinoms empfohlen werden [8].

Patientenrelevanz

Bei den Folgetherapien für das rezidierte Ovarialkarzinom handelt es sich bei einer Patientin mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom entsprechend der Leitlinienempfehlung um zytotoxische, chemotherapeutische Behandlungen. Die zur Behandlung eines rezidierten Ovarialkarzinoms indizierten Chemotherapien werden intravenös und unter ärztlicher Aufsicht während mehrstündiger Visiten in einer Klinik/Praxis verabreicht und sind häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Die Nebenwirkungen der Chemotherapien

umfassen unter anderem schwerste Hämato- und Neurotoxizitäten, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, orale Mukositis, Fatigue und Haarausfall [8, 18]. Diese Aspekte der Folgetherapien erfährt die Patientin direkt und sie sind für die Betroffene von großer Relevanz, da ihre Lebensqualität z. B. durch die stigmatisierende Entstellung aufgrund des Haarverlusts erheblich gemindert sein kann. Auch die zeitlichen Einschränkungen sowie ggf. Schmerzen durch die intravenöse Behandlung können die Lebensqualität mindern. Durch die erneute Notwendigkeit einer Chemotherapie rückt die Erkrankung wieder in den Fokus und bestimmt den Alltag der Patientin. Die Patientin muss sich außerdem damit auseinandersetzen, dass sich die Therapieoptionen mit jeder erneuten Therapieanwendung reduzieren und ihre Erkrankung lebensbedrohlicher wird.

In der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientinnen und Ärzt:innen gemeinsam getroffen [41]. Durch das zunehmende Bedürfnis der Patientinnen nach einer partizipativen Entscheidungsfindung bei der Therapie spielt insbesondere die angemessene Aufklärung der Patientinnen über die möglichen Folgetherapien durch die Ärzt:innen eine wichtige Rolle [8].

Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib+Bevacizumab auf den späteren Krankheitsverlauf sowie auf den Behandlungserfolg der nachfolgenden Therapie. Die TSST ist von besonderem Interesse, da trotz der initial hohen Ansprechraten auf die Platin-basierte Chemotherapie Rezidive in immer kürzeren Zeitabständen auftreten und sich die Abstände zwischen den konsekutiven Therapien entsprechend verkürzen [42, 43]. Die zur Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms häufig eingesetzten Platin-basierten Chemotherapien gehen häufig mit toxischen Effekten einher [44-46]. Die Anwendung von Kombinationstherapien resultiert in einem zusätzlichen Auftreten und/oder einer Verstärkung der Toxizitäten [47]. Auch bei optimalem Management und supportiver Behandlung wirken sich die toxischen Effekte solcher Chemotherapieregime einschließlich hämatologischer Toxizitäten und Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Alltagsleben und die Lebensqualität der Patientin intensiv aus [48, 49].

Zusammenfassend werden aufgrund der Patientenrelevanz einer verzögerten, nachfolgenden Therapie und damit verbundenen therapiebedingten Belastungen die Endpunkte TFST und TSST in diesem Dossier als patientenrelevant angesehen, da der Beginn der Folgetherapie mit der Verschlechterung des Gesundheitszustandes gleichzusetzen ist und die dadurch verursachten Nebenwirkungen sich negativ auf die Lebensqualität der Patientin auswirken können.

Patientenberichtete Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS)

Operationalisierung und Validität

Der **EORTC QLQ-C30** (*European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire*) ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien [50, 51] und dient sowohl der Erfassung der Morbidität als auch der Lebensqualität. Er wurde bereits zur Erhebung von Symptomatik und

Lebensqualität beim Ovarialkarzinom eingesetzt [52, 53]. In der Studie PAOLA-1 wurde Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

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

- Symptomskalen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö; und darüber hinaus Finanzielle Schwierigkeiten
- Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität und Funktionsskalen: Globaler Gesundheitsstatus, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion

Die Auswertung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte durch lineare Transformation. Dabei wurden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen [54]. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird im Sinne einer konservativen Auswertung für den Fragebogen als klinisch relevant angesehen (minimale klinisch relevante Veränderung (MID) [55]) und wurde bislang in dieser Form im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen verwendet [56, 57]. Auch in aktuellen Verfahren wird die MID von 10 Punkten für die Nutzenbewertung herangezogen. Das IQWiG erachtet in der spezifischen Situation des EORTC eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15%-Schwelle (15 Punkte) [58].

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

Im Rahmen der Morbidität wurden die Symptome betrachtet. Folgende Analysen wurden dargestellt:

- Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme um ≥ 10 Punkte bei Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28; Abnahme um ≥ 15 Punkte bei der EQ-5D VAS)
- Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-OV28 bzw. Abnahme um ≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline)

Die Validität der Ergebnisse hängt maßgeblich von der Rücklaufquote der Fragebögen ab. Durch die Natur der Erkrankung versterben Patientinnen, sodass die Rücklaufquote sinnvollerweise nur an den zum Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen gemessen werden kann.

Das Modul **EORTC QLQ-OV28** (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module*) dient der Erfassung der Symptomatik von Patientinnen mit Ovarialkarzinom und wird zusammen mit dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 angewendet. Der EORTC QLQ-OV28 ist spezifisch für Patientinnen mit lokal begrenztem oder fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, welche eine chirurgische Behandlung mit oder ohne Chemotherapie erhalten, entwickelt worden [59].

Der EORTC QLQ-OV28 erfasst krankheitsspezifische Symptome und Themen anhand von 28 Fragen (siehe Tabelle 4-4). Der Fragebogen ist in die folgenden Skalen gegliedert, denen die Fragen entsprechend dem validierten und aktuell auf der Webseite der EORTC verfügbaren Manual zugeordnet wurden [54]:

- Abdominale/gastrointestinale Symptome (6 Fragen)
- Periphere Neuropathie (2 Fragen)
- Hormonelle Symptome (2 Fragen)
- Körperbild (2 Fragen)
- Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung (3 Fragen)
- Nebenwirkungen einer Chemotherapie (5 Fragen)
- Einzelfragen (4 Fragen)
- Sexuelle Funktion (4 Fragen)

Tabelle 4-4: Zusammensetzung des QLQ-OV28-Fragebogens und seiner Skalen

| Frage | Skala | | | | | | | |
|--|------------------------|-----------------------|---------------------|------------|--|------------------------------------|--------------|--------------------------------|
| | Abdominale/GI-Symptome | Periphere Neuropathie | Hormonelle Symptome | Körperbild | Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung | Nebenwirkungen einer Chemotherapie | Einzelfragen | Sexuelle Funktion ^a |
| Hatten Sie Bauchschmerzen? | X | | | | | | | |
| Hatten Sie ein aufgeblähtes Gefühl in Ihrem Bauch/Magen? | X | | | | | | | |
| Hatten Sie das Problem, dass Sie sich durch Ihre Kleidung beengt fühlten? | X | | | | | | | |
| Haben Sie als Folge Ihrer Erkrankung oder Behandlung Veränderungen Ihrer Stuhlgewohnheiten erlebt? | X | | | | | | | |
| Wurden Sie durch abgehende Winde belastet? | X | | | | | | | |
| Hatten Sie schnell ein Völlegefühl, unmittelbar nachdem Sie zu essen begonnen hatten? | X | | | | | | | |
| Hatten Sie Verdauungsstörungen oder Sodbrennen? | | | | | | | | X |
| Hatten Sie Haarausfall? | | | | | | | | X |
| Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet? | | | | | | | | X |
| War Ihr Geschmacksempfinden beim Essen oder Trinken verändert? | | | | | | | | X |
| Hatten Sie kribbelnde Hände oder Füße? | | X | | | | | | |
| Hatten Sie ein Taubheitsgefühl in Ihren Fingern und Zehen? | | X | | | | | | |
| Fühlten Sie sich in Ihren Armen und Beinen schwach? | | | | | | | X | |
| Hatten Sie Muskel- und Gelenkschmerzen? | | | | | | | X | |
| Hatten Sie Hörprobleme? | | | | | | | X | |
| Mussten Sie häufig urinieren? | | | | | | | X | |
| Hatten Sie Hautprobleme (z. B. Jucken, Trockenheit)? | | | | | | | X | |
| Hatten Sie Hitzewallungen? | | | X | | | | | |
| Hatten Sie nächtliche Schweißausbrüche? | | | X | | | | | |
| Fühlten Sie sich als Folge Ihrer Krankheit oder Behandlung körperlich weniger anziehend? | | | | | X | | | |
| Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden? | | | | | X | | | |
| Wie sehr hat Sie Ihre Krankheit belastet? | | | | | | X | | |
| Wie sehr hat Sie Ihre Behandlung belastet? | | | | | | X | | |
| Waren Sie wegen Ihres künftigen Gesundheitszustandes besorgt? | | | | | | X | | |
| Wie sehr waren Sie an Sex interessiert? | | | | | | | | X |
| Wie sehr waren Sie sexuell aktiv? | | | | | | | | X |
| Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Wie weit hatten Sie Freude am Sex? | | | | | | | | X |
| Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Hatten Sie eine trockene Scheide während Sie sexuell aktiv waren? | | | | | | | | X |
| a: Die Bewertung der Skalierungsleistung der vier Fragen zur Sexuellen Funktion liegt nicht vor. Eine Auswertung der Skala zur Sexuellen Funktion wurde dementsprechend im Studienbericht nicht präsentiert. | | | | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | | |

Diese Einteilung beruht auf einer Skalierungsanalyse der ersten 24 Fragen. Basierend auf dieser Analyse wurden einzelne Items unter der Skala „Einzelfragen“ zusammengefasst. Die Bewertung der Skalierungsleistung der vier Fragen zur Sexuellen Funktion liegt nicht vor [54, 59]. Eine Auswertung der Skala zur Sexuellen Funktion wurde dementsprechend im Studienbericht nicht präsentiert [11].

Die Patientinnen beurteilen die Fragen anhand von vier Kategorien (1=gar nicht bis 4=in hohem Maße). Die Auswertung des EORTC QLQ-OV28 erfolgte – wie beim EORTC QLQ-C30 – durch lineare Transformation. Dabei wurden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen [54]. Aus niedrigeren Werten wird eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet [59].

Der EORTC QLQ-OV28 wurde in einer Studie auf seine Skalierung überprüft [59]. Daraufhin zeigte der Fragebogen gute Skalierungseigenschaften. Eine MID liegt nicht vor. In der ersten Bewertung zu Olaparib+Bevacizumab hat das IQWiG die in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Responderanalysen mit einer MID von 10 Punkten zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das IQWiG begründete dies damit, dass Responderanalysen mit einer Verschlechterung um 10 Punkte eine hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15%-Schwelle (15 Punkte) darstellen [60].

Der validierte krankheitsübergreifende, generische EuroQoL (*European Profile of Quality of Life*)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen (**EQ-5D**) erfasst die präferenzbasierte Lebensqualität und wird auch häufig bei onkologischen Indikationen eingesetzt [61].

Der EQ-5D wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQoL entwickelt und ist für die deutsche Bevölkerung validiert [62]. Er besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS) und einem Fragebogen und stellt ein weitverbreitetes und valides Instrument zur Messung der patientenberichteten Lebensqualität dar [63]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die VAS zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und der Kategorie Morbidität zugeordnet. Anhand der VAS beurteilt die Patientin ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand). Wenn sich der Wert der VAS bei einer Patientin um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Anfangswert verändert, wird dieser Unterschied in der Onkologie wie z. B. beim Ovarialkarzinom als klinisch relevant angesehen [64]. Entsprechend den Allgemeinen Methoden des IQWiG, sollte ein Responsekriterium, prädefiniert mindestens 15% der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen und bei *post hoc* durchgeführten Analysen genau 15% der Skalenspannweite [65]. Demzufolge werden im vorliegenden Dossier Analysen mit einer MID von 15 Punkten gezeigt.

Für die Endpunkte der patientenberichteten Morbidität werden Analysen mit der Responseschwelle 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28) bzw. mit der Responseschwelle 15 Punkte (EQ-5D VAS) dargestellt, um der aktuellen Dossievorlage Rechnung zu tragen.

Patientenrelevanz

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist generell ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Obwohl eine Patientin mit primärem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in der Regel eine erhebliche Symptomlast hat, spielen Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung, Körperbild und Krankheitsbewältigung eine wichtige Rolle. Die meisten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom weisen Symptome wie zum Beispiel tumorbedingte Schmerzen im Becken und abdominalen Bereich, Fatigue, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen, Zunahme des Bauchumfangs ohne Gewichtszunahme, Gewichtszunahme oder -verlust, Verstopfung oder Diarrhö, Blutungen außerhalb der Monatsregel oder nach den Wechseljahren, sowie Probleme bei der Nahrungsaufnahme auf [66-68]. Bei Ausbreitung der Erkrankung über das Zwerchfell mit pleuralen Ergüssen treten auch Dyspnoe und andere respiratorische Beschwerden auf [69]. Anhand des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-OV28 werden die Symptome der Patientin durch ihre eigene Beurteilung erfasst und die EQ-5D VAS gibt den patientenberichteten Gesundheitszustand wieder. Es handelt sich also um die individuelle, von der Patientin direkt wahrgenommene Symptomatik und deren Gesundheitszustand. Daher werden die Endpunkte EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS als patientenrelevant im Rahmen der patientenberichteten Morbidität angesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Operationalisierung und Validität

Für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 dient der Erfassung der Morbidität und auch der Lebensqualität. Der Fragebogen sowie die durchgeführten Analysen wurden bereits im Abschnitt zu Morbidität beschrieben.

Für die Dokumentation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie die Funktionsskalen und der Globale Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 verwendet.

Analog zur patientenberichteten Morbidität wurden für die gesundheitsbezogene Lebensqualität folgende Analysen dargestellt:

- Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme um ≥ 10 Punkte bei Funktionsskalen und Globalem Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30)
- Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline)

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden der Patientin im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [6, 65]. Auch die EMA empfiehlt die Erhebung der Lebensqualität im Rahmen klinischer Studien [70].

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt UE wurde in der Studie in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte UE werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (Version 23.0) und dem CTCAE-Grad (Version 4.03; Version 5.0 für Laborwerte). Die Kodierung der UESI erfolgte gemäß MedDRA Version 25.0. Die Relevanz von UE wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) [71, 72] unterstrichen. Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils von Arzneimitteln und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die folgenden UE werden dargestellt:

- 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 UESI¹³)
 - Nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) (präspezifizierte UESI¹³)
 - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) (präspezifizierte UESI¹³)
 - Schwerwiegende UESI (präspezifizierte UESI¹³)

¹³ Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Asthenie, Hypertonie, Proteinurie, GI-Perforationen, Abszess und Fisteln, Komplikationen der Wundheilung, Blutungen, arterielle Thromboembolie, venöse Thromboembolie, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), kongestive Herzinsuffizienz, Nicht-GI-Fisteln oder Abszesse, myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, sekundäre Neubildungen, Pneumonitis

Patientenrelevanz

Durch das Auftreten von UE kann es neben der Beeinträchtigung der Patientin durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen kommen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patientin und einer damit einhergehenden reduzierten Therapieadhärenz führen können. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientin und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patientenrelevant erachtet [65, 73].

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 Heterogenitätsschätzung¹⁴ 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.

¹⁴ 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.

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 verwendet¹⁵ 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^{16, 14} 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, da mit der Studie PAOLA-1 eine relevante direkt vergleichende Studie im Anwendungsgebiet vorliegt. Daher wird auf eine Beschreibung der Methodik zu Meta-Analysen verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

¹⁵ 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.

¹⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

Sensitivitätsanalyse zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung

Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Operationalisierung gewählt, die eine Zensurierung von Patientinnen ohne weitere Beobachtungen nach der ersten Verschlechterung vorsieht. Eine entsprechende Operationalisierung als Sensitivitätsanalyse wurde bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zur Einschätzung der Robustheit von Ergebnissen zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung durch den G-BA herangezogen [74].

Die Sensitivitätsanalyse befindet sich in Anhang 4-G.

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 in diesem Dossier nur bei ausreichend hoher Anzahl an Patientinnen und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß dem Methodenpapier des IQWiG in jeder der Subgruppen mindestens zehn Patientinnen vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen innerhalb eines Subgruppenmerkmals aufgetreten sein [65].

Das Vorliegen eines Interaktionstests mit einem p-Wert $<0,05$ wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier als Hinweis auf eine mögliche statistische Effektmodifikation zwischen den einzelnen Subgruppen eines Subgruppenmerkmals gewertet [65]. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Präspezifizierung, qualitative versus 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 in 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) [65]. 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:

- Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (NED [PDS]¹⁷ versus NED/CR [IDS]¹⁸ versus NED/CR [Chemo]¹⁹ versus PR²⁰)
- tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung (tBRCAm versus nicht-tBRCAm)
- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre versus ≥65 Jahre)
- Region (Europa versus Japan)
- ECOG-PS zu Baseline (0 (normale Aktivität) versus 1 (eingeschränkte Aktivität))
- FIGO-Stadium (FIGO-Stadium III versus FIGO-Stadium IV)
- Baseline-CA-125-Wert (≤ULN versus >ULN)
- Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn (Tumorrest versus kein Tumorrest)
- Zeitpunkt der Operation (PDS versus IDS)
- Myriad tBRCA-Status (tBRCAm versus nicht-tBRCAm)
- Somatischer BRCAm-Status (sBRCAm versus gBRCAm versus nicht-BRCAm)

Die Subgruppenmerkmale tBRCA-Mutationsstatus und Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung wurden gemäß *electronic Case Report Form* (eCRF) und gemäß Randomisierung kategorisiert. Die Ergebnisse gemäß eCRF befinden sich in Anhang 4-G. Alle laut VerFO vorgeschriebenen, relevanten Subgruppen werden im Dossier dargestellt. Die Betrachtung einer Subgruppe nach Geschlecht ist in der vorliegenden Indikation nicht relevant. In internationalen, multizentrischen Studien ist aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die Durchführung von Subgruppenanalysen nach Ländern und Zentren nicht immer sinnvoll. Anstelle der durch die VerFO vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wird die Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand des Subgruppenmerkmals FIGO-Stadium charakterisiert. Darüber

¹⁷ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung hatten (NED), ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

¹⁸ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der IDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

¹⁹ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

²⁰ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch oder entsprechend des Tumormarkers eine nachweisbare Erkrankung mit partiellem Ansprechen hatten.

hinaus waren in der Studie PAOLA-1 die Subgruppenmerkmale Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung die Stratifizierungsvariablen der Randomisierung.

Aufgrund der Einschränkung der Studienpopulation auf die Zielpopulation entfallen folgende, ursprünglich für die Studienpopulation präspezifizierte Subgruppenmerkmale.

- Myriad HRD-Status mit *cut-off* 42 (HRD(42) positiv versus HRD(42) negativ)
- Myriad HRD-Status mit *cut-off* 33 (HRD(33) positiv versus HRD(33) negativ)
- Gesamtstatus des Tumor-Biomarkers (42) (tBRCAm oder HRRm (homologe Rekombinationsreparatur – Status mutiert) oder HRD(42) positiv versus tBRCA oder HRRm oder HRD(42) negativ)
- Gesamtstatus des Tumor-Biomarkers (33) (tBRCAm oder HRRm oder HRD(33) positiv versus tBRCA oder HRRm oder HRD(33) negativ)
- Myriad HRD-Status, ausschließlich Myriad tBRCAm mit *cut-off* 42 (HRD(42) positiv versus HRD(42) negativ)
- Myriad HRD-Status, ausschließlich Myriad tBRCAm mit *cut-off* 33 (HRD(33) positiv versus HRD(33) negativ)
- Myriad Tumor-HRRm assoziiert, einschließlich Myriad tBRCAm (HRRm versus nicht-HRRm)
- Myriad Tumor-HRRm assoziiert, ausschließlich Myriad tBRCAm (HRRm versus nicht-HRRm)
- Histologisches Grading (*high-grade* versus *low-grade*)

Auf die Darstellung des Subgruppenmerkmals Histologisches Grading (*high-grade* versus *low-grade*) wird verzichtet, da in der Zielpopulation der Studie PAOLA-1 keine der Patientinnen eine *low-grade* Histologie aufwies (siehe Tabelle 4-13).

Für alle präspezifizierte Subgruppenanalysen wurde die im Studienprotokoll 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.

Für jeden Endpunkt wurde für die Subgruppenanalyse der jeweils finale verfügbare Datenschnitt verwendet (siehe Tabelle 4-3). Subgruppenanalysen wurden jeweils für die primäre Analyse durchgeführt und im Dossier dargestellt, für ergänzende Analysen und Sensitivitätsanalysen (ausgenommen jenen zur Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung) befinden sich die Subgruppenergebnisse in Anhang 4-G.

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 darstellen²¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche²² 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)²³ und Rücker (2012)²⁴ 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 ist²⁵.

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). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{26, 27, 28}

²¹ 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.

²² 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.

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

²⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

²⁵ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²⁶ 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.

²⁷ 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

²⁸ 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.

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.*

Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war nicht notwendig, da mit PAOLA-1 eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Auf eine Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche wird daher verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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 4-5: 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 |
|---|----------------------------|-------------------|--|--------------------------------|---|
| PAOLA-1 (D0817C00003; GINECO-OV125b) | ja | nein ^a | formal noch nicht beendet | 7 Jahre ^b | Olaparib+Bevacizumab Placebo+Bevacizumab |
| <p>a: Sponsor der Studie ist Arcagy Research, AstraZeneca ist finanziell beteiligt.</p> <p>b: Die Studiendauer ist der Zeitraum vom Einschluss der ersten Patientin bis zum Studienende. Für Informationen bezüglich der Durchführung der Datenschnitte siehe Tabelle 4-6.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | |

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

Die Tabelle 4-5 ist auf dem Stand vom 10.10.2022.

Tabelle 4-6: Übersicht über Datenschnitte der Studie PAOLA-1

| Datenschnitt | Durchführungszeitpunkt | Datum der Durchführung |
|--|---|------------------------|
| DCO1: Finale Analyse für PFS/ Interimanalyse für PFS2 | Nach 458 Ereignissen für PFS. | 22.03.2019 |
| Deskriptive Interimanalyse | Regulatorisch veranlasst. | 30.09.2019 |
| DCO2: Finale Analyse für PFS2/ Interimanalyse für OS | Nach 441 Ereignissen für PFS2 oder spätestens ein Jahr nach der finalen Analyse für PFS, je nachdem, was früher eintritt. Für OS bei statistischer Signifikanz von PFS2 (Interim- oder finale Analyse des PFS2). | 22.03.2020 |

| Datenschnitt | Durchführungszeitpunkt | Datum der Durchführung |
|---|--|------------------------|
| Finaler DCO: Finale Analyse für OS | Bei einer Datenreife des OS von 60% oder drei Jahre nach PFS-Analyse, je nachdem, was früher eintritt. | 22.03.2022 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: 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. | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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.

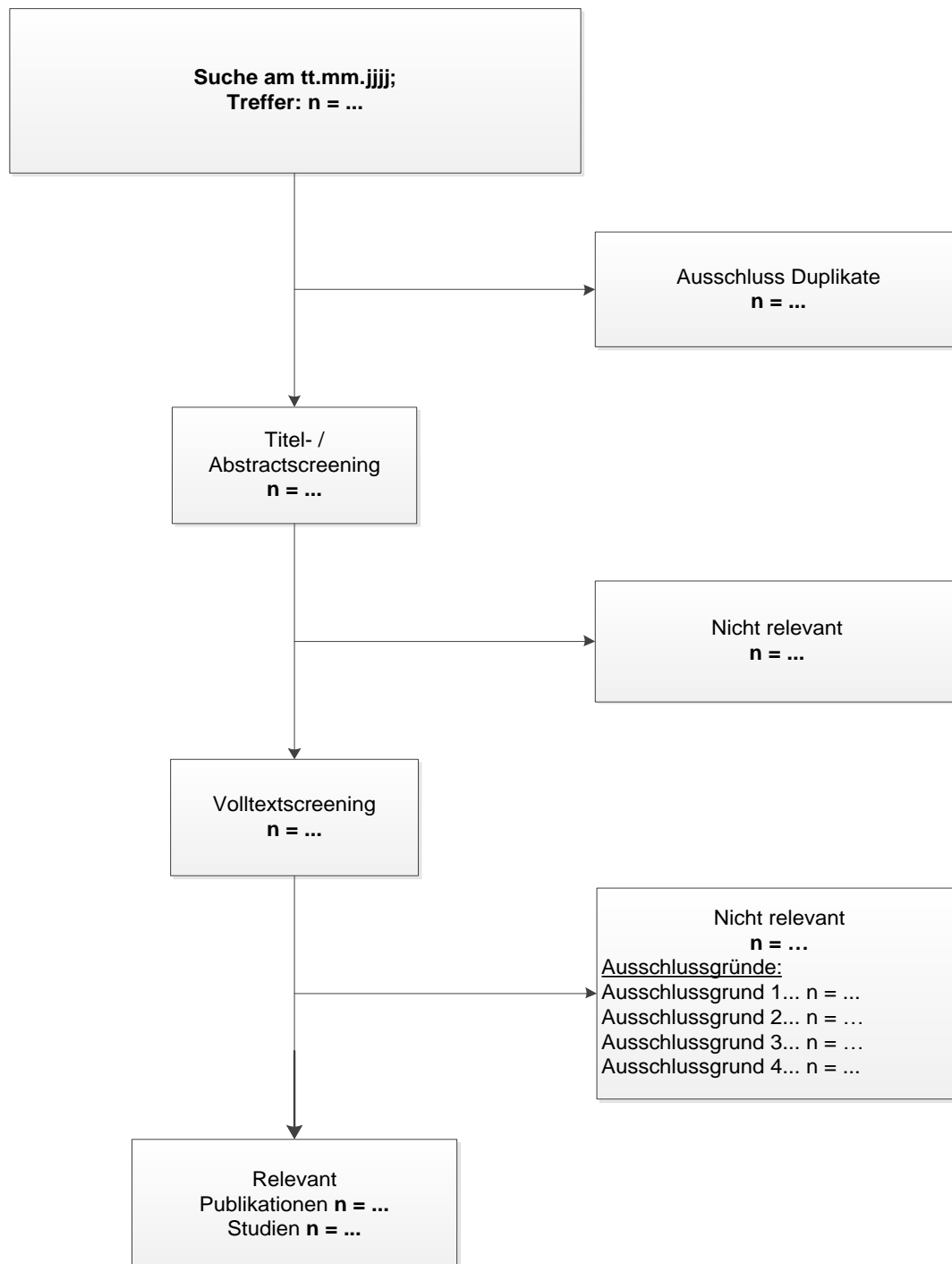


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 10.08.2022 nach randomisierten kontrollierten Studien zu Olaparib ergab insgesamt 400 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=80) wurden die verbleibenden 320 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 317 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen (Abbildung 2). Drei verbleibende Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Dies führte zum Einschluss der Publikationen (Abbildung 2).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche drei relevante Publikationen zu einer randomisierten kontrollierten Studie (PAOLA-1) [75-77]. Für das Dossier werden die Informationen des vorliegenden Studienberichtes verwendet.

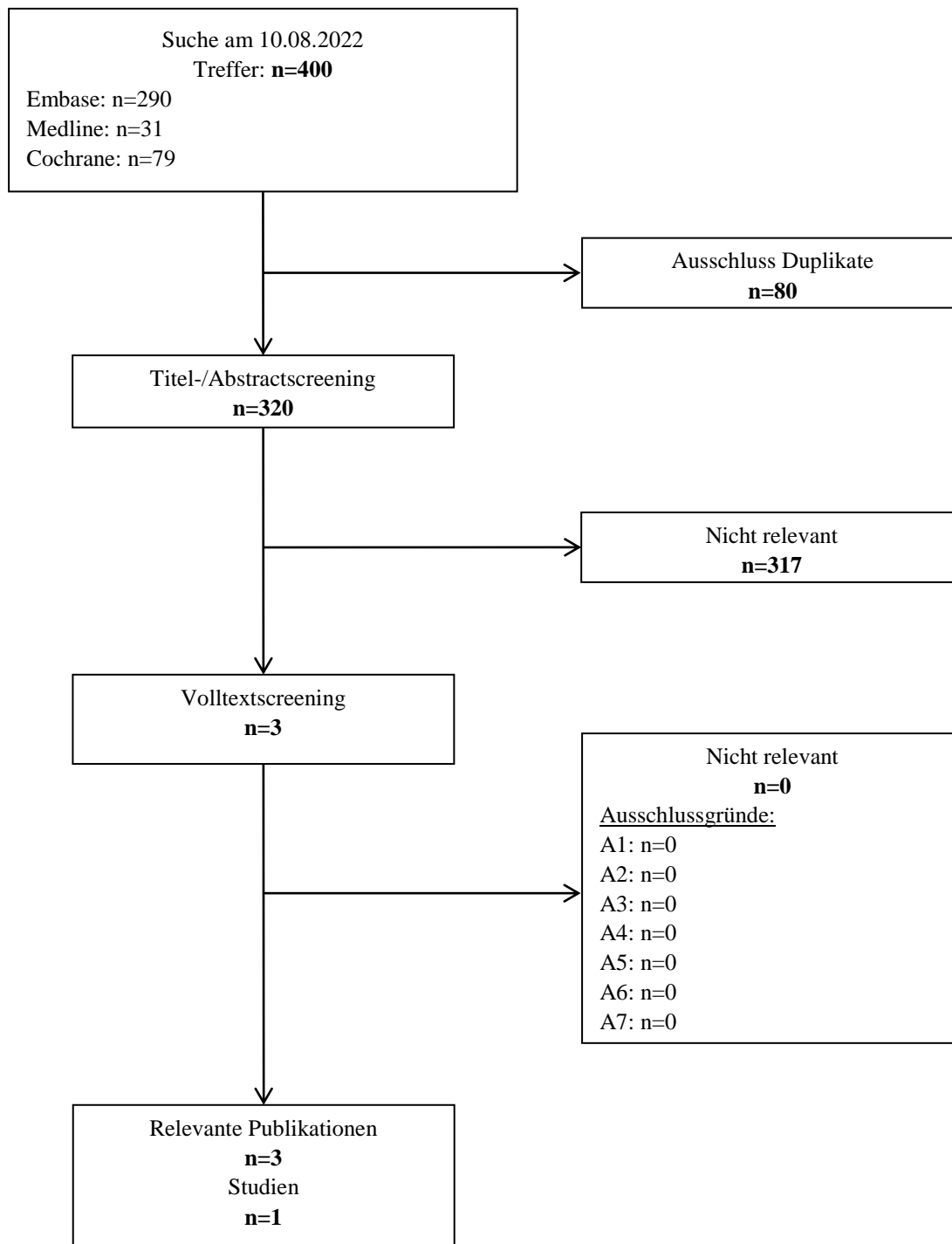


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-5) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdaten- bank 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) |
|--|--|--|---|---|
| PAOLA-1 (D0817C00003; GINECO-OV125b) | ClinicalTrials.gov [NCT02477644] [78] EU-CTR [2014-004027-52] [79] WHO-ICTRP [DRKS00009557] [80] [EUCTR2014-004027-52-AT] [81] [EUCTR2014-004027-52-DE] [82] [JPRN-UMIN000019560] [83] [NCT02477644] [84] AMIce [2014-004027-52] [85] | ja | ja | formal noch nicht beendet |
| 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 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle ist auf dem Stand vom 11.08.2022.

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 4-5) 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 4-9: 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 enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--|--|--|--|
| PAOLA-1 | Vorgangsnummer 2020-12-01-D-616 <ul style="list-style-type: none"> • Modul 4 [7] • IQWiG-Bewertung [60] • Tragende Gründe [2] | ja | ja | ja |
| <p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | |

Auf der Internetseite des G-BA wurde ein Verfahren identifiziert, welches Daten zur Studie PAOLA-1 berichtet (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-616). Für das Dossier werden die Informationen des vorliegenden Studienberichtes verwendet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle ist auf dem Stand vom 11.08.2022.

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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| PAOLA-1 (D0817C00003; GINECO-OV125b) | ja | nein ^e | ja | ja | ClinicalTrials.gov [NCT02477644] [78] EU-CTR [2014-004027-52] [79] WHO-ICTRP [DRKS00009557] [80] [EUCTR2014-004027-52-AT] [81] [EUCTR2014-004027-52-DE] [82] [JPRN-UMIN000019560] [83] [NCT02477644] [84] AMIce [2014-004027-52] [85] | ja [2, 7, 60, 75-77] |
| <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> <p>e: Sponsor der Studie ist Arcagy Research, AstraZeneca ist finanziell beteiligt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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 4-11: 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 |
|---------|---|--|---|---|---|---|
| PAOLA-1 | Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Olaparib+Bevacizumab: Placebo+Bevacizumab) | Erwachsene Patientinnen mit einem neu diagnostizierten, fortgeschrittenen (FIGO-Stadien IIIB-IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben | <u>Olaparib+</u> <u>Bevacizumab:</u> 537 Patientinnen <u>Placebo+</u> <u>Bevacizumab:</u> 269 Patientinnen | <u>Behandlung:</u> Randomisierung innerhalb von mindestens 3 Wochen und höchstens 9 Wochen nach der letzten Chemotherapie Nach Randomisierung wöchentliche Visite (Tag 8, 15 und 22), danach alle 3 Wochen (±3 Tage) während der ersten 6 Monate (falls keine Progression vorliegt und unter der Studienbehandlung) danach alle 6 Wochen (±7 Tage) bis zu 2 Jahren. Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo bis zu 2 Jahren oder bis zur objektiv gemessenen, radiologischen Krankheitsprogression per RECIST. Wenn nach zwei Jahren kein Anzeichen einer Krankheit besteht, sollte die Studienbehandlung beendet werden. | <u>Ort:</u> 137 Zentren in 11 Ländern: Österreich (6), Belgien (3), Dänemark (1), Finnland (2), Frankreich und Monaco (44), Deutschland (51), Italien (9), Japan (7), Spanien (13) und Schweden (1) <u>Zeitraum:</u> Erste Patientin eingeschlossen: 10.07.2015 Finaler DCO: 22.03.2022 | <u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> OS; PFS2; TFST; TSST; EORTC QLQ-C30; -OV28; EQ-5D-5L und UE |

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

| 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 |
|--|--|--|---|---|--------------------------------------|---|
| | | | | <p>Patientinnen, die nach Überzeugung der Prüffärzt:innen und Rücksprache mit dem Sponsor weiteren Nutzen aus einer fortgeführten Behandlung ziehen, können über den Zeitraum von zwei Jahren hinaus weiterbehandelt werden.</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> 22.03.2019 (geplante finale PFS-Analyse)</p> <p><u>Regulatorischer Datenschnitt:</u> 30.09.2019 (deskriptive Interimanalyse)</p> <p><u>2. Datenschnitt:</u> 22.03.2020 (geplante finale PFS2-Analyse, Interimanalyse für OS)</p> <p><u>3. Datenschnitt:</u> 22.03.2022 (geplante finale OS-Analyse)</p> | | |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Olaparib+Bevacizumab | Placebo+Bevacizumab | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|--|--|--|--|
| PAOLA-1 | <p>Olaparib 600 mg Olaparib (300 mg zweimal täglich als Filmtabletten) zur oralen Einnahme</p> <p>Bevacizumab 15 mg/kg Bevacizumab intravenös alle drei Wochen für maximal 15 Monate/22 Zyklen^a</p> | <p>Placebo Entsprechend Olaparib (Filmtabletten zweimal täglich) zur oralen Einnahme</p> <p>Bevacizumab 15 mg/kg Bevacizumab intravenös alle drei Wochen für maximal 15 Monate/22 Zyklen^a</p> | <p>Vorbehandlung</p> <p>Patientinnen haben vor Randomisierung mindestens 6 und höchstens 9 Zyklen einer Platin- Taxan-basierten Chemotherapie erhalten.</p> <p>Falls die Platin-Taxan-basierte Behandlung aufgrund von Toxizität gegenüber der Platin-Therapie abgebrochen wurde, müssen die Patientinnen mindestens 4 Zyklen der Platin-basierten Behandlung erhalten haben.</p> <p>Patientinnen haben vor Randomisierung mindestens 3 Zyklen Bevacizumab zusammen mit den letzten 3 Zyklen der Platin- basierten Chemotherapie erhalten, bei Patientinnen mit IDS sollen gemäß Protokoll Version 3 mindestens 2 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten 3 Zyklen der Platin-basierten Chemotherapie erfolgt sein.</p> <p>Patientinnen hatten eine nicht nachweisbare Erkrankung oder zeigten ein komplettes oder partielles Ansprechen auf die Erstlinientherapie.</p> <p>Randomisierung innerhalb von 3-9 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie.</p> <p>Dauer der Bevacizumab-Gabe: Die Gabe von Bevacizumab erfolgt inklusive der Gaben während der Vortherapie für maximal 15 Monate/22 Zyklen.</p> |
| <p>a: Inkl. der Gaben während der Vorbehandlung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes sind erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und deren Tumor mit einem positiven

HRD-Status assoziiert ist. Für das vorliegende Dossier wird die Teilpopulation der Patientinnen mit positivem HRD-Status aus der Studie PAOLA-1 berücksichtigt (definiert als positiver Myriad HRD-Status mit *cut-off* 42). Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 387 Patientinnen, von denen 255 in den Olaparib+Bevacizumab-Arm und 132 in den Placebo+Bevacizumab-Arm randomisiert wurden.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Zielpopulation ^a | Olaparib+Bevacizumab (N=255) | Placebo+Bevacizumab (N=132) |
|---|---------------------------------|--------------------------------|
| Demografie | | |
| Alter (in Jahren): | | |
| MW (STD) | 58,5 (9,2) | 57,3 (9,6) |
| Median | 58,0 | 58,0 |
| Altersgruppen: n (%) | | |
| <50 Jahre | 44 (17,3) | 29 (22,0) |
| ≥50 bis <65 Jahre | 141 (55,3) | 69 (52,3) |
| ≥65 Jahre | 70 (27,5) | 34 (25,8) |
| Region: n (%) | | |
| Europa | 245 (96,1) | 126 (95,5) |
| Japan | 10 (3,9) | 6 (4,5) |
| Krankheitscharakteristika | | |
| ECOG-PS: n (%) | | |
| 0: Normale Aktivität | 190 (74,5) | 100 (75,8) |
| 1: Eingeschränkte Aktivität | 61 (23,9) | 31 (23,5) |
| Fehlend | 4 (1,6) | 1 (0,8) |
| Primäre Tumorlokalisation: n (%) | | |
| Ovar | 217 (85,1) | 118 (89,4) |
| Eileiter | 24 (9,4) | 5 (3,8) |
| Peritoneum | 14 (5,5) | 9 (6,8) |
| Histologisches Grading: n (%) | | |
| <i>High-grade</i> | 255 (100) | 132 (100) |
| <i>Low-grade</i> | 0 | 0 |
| FIGO-Stadien: n (%) | | |
| Stadium IIIB | 25 (9,8) | 9 (6,8) |
| Stadium IIIC | 157 (61,6) | 81 (61,4) |
| Stadium IV | 73 (28,6) | 42 (31,8) |

| Studie PAOLA-1 Zielpopulation^a | Olaparib+Bevacizumab (N=255) | Placebo+Bevacizumab (N=132) |
|---|---|--|
| Histologischer Typ: n (%) | | |
| Serös | 242 (94,9) | 124 (93,9) |
| Endometrioid | 9 (3,5) | 4 (3,0) |
| Klarzellig | 1 (0,4) | 0 |
| Undifferenziert | 1 (0,4) | 3 (2,3) |
| Andere | 2 (0,8) | 1 (0,8) |
| Durchführung und Art der vorherigen zytoreduktiven Operation und Ergebnis | | |
| Vorherige Operation: n (%) | 245 (96,1) | 124 (93,9) |
| Makroskopischer Tumorrest ^b | 79 (32,2) | 44 (35,5) |
| Ohne makroskopischen Tumorrest ^b | 166 (67,8) | 80 (64,5) |
| Vorherige Primäroperation (PDS): n (%) | 146 (57,3) | 79 (59,8) |
| Makroskopischer Tumorrest ^b | 55 (37,7) | 31 (39,2) |
| Ohne makroskopischen Tumorrest ^b | 91 (62,3) | 48 (60,8) |
| Vorherige Intervalloperation (IDS): n (%) | 99 (38,8) | 45 (34,1) |
| Makroskopischer Tumorrest ^b | 24 (24,2) | 13 (28,9) |
| Ohne makroskopischen Tumorrest ^b | 75 (75,8) | 32 (71,1) |
| Patientinnen ohne Operation: n (%) | 10 (3,9) | 8 (6,1) |
| Tumor-BRCA (tBRCA)-Mutationsstatus vor Randomisierung: n (%)^c | | |
| tBRCAm | 150 (58,8) | 65 (49,2) |
| Nicht-tBRCAm | 105 (41,2) | 67 (50,8) |
| Myriad tBRCA-Status: n (%) | | |
| tBRCAm | 158 (62,0) | 77 (58,3) |
| Nicht-tBRCAm | 97 (38,0) | 55 (41,7) |
| Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung: n (%)^c | | |
| NED [PDS] | 92 (36,1) | 48 (36,4) |
| NED/CR [IDS] | 74 (29,0) | 38 (28,8) |
| NED/CR [Chemo] | 40 (15,7) | 20 (15,2) |
| PR | 49 (19,2) | 26 (19,7) |

| Studie PAOLA-1 Zielpopulation^a | Olaparib+Bevacizumab (N=255) | Placebo+Bevacizumab (N=132) |
|--|---|--|
| Anzahl der Zyklen der Erstlinienbehandlung: n (%) | | |
| Platin/Taxan | | |
| <4 | 0 | 1 (0,8) |
| 4 | 0 | 0 |
| 5 | 5 (2,0) | 4 (3,0) |
| 6 | 177 (69,4) | 92 (69,7) |
| 7 | 28 (11,0) | 15 (11,4) |
| 8 | 31 (12,2) | 12 (9,1) |
| 9 | 14 (5,5) | 7 (5,3) |
| >9 | 0 | 1 (0,8) |
| Kein Platin/Taxan | 0 | 0 |
| Platin | | |
| <4 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 |
| 5 | 2 (0,8) | 0 |
| 6 | 175 (68,6) | 92 (69,7) |
| 7 | 29 (11,4) | 17 (12,9) |
| 8 | 31 (12,2) | 13 (9,8) |
| 9 | 18 (7,1) | 9 (6,8) |
| >9 | 0 | 1 (0,8) |
| Kein Platin | 0 | 0 |
| Bevacizumab | | |
| 1 | 0 | 0 |
| 2 | 9 (3,5) | 4 (3,0) |
| 3 | 35 (13,7) | 17 (12,9) |
| 4 | 47 (18,4) | 23 (17,4) |
| 5 | 56 (22,0) | 20 (15,2) |
| >5 | 108 (42,4) | 68 (51,5) |
| Kein Bevacizumab | 0 | 0 |

| Studie PAOLA-1 Zielpopulation ^a | Olaparib+Bevacizumab (N=255) | Placebo+Bevacizumab (N=132) |
|---|---------------------------------|--------------------------------|
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022.</p> <p>Stetige Variablen werden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung beschrieben. Für kategoriale Merkmale werden die beobachteten absoluten Häufigkeiten sowie die relativen Anteile berichtet.</p> <p>NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung und makroskopische Tumorfreiheit nach PDS.</p> <p>NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und makroskopische Tumorfreiheit nach IDS.</p> <p>NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und unvollständige Tumorresektion nach entweder PDS, IDS oder keine Operation.</p> <p>PR: Partielles Ansprechen</p> <p>a: Patientinnen mit positivem HRD-Status.</p> <p>b: Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl an Patientinnen je Operationszeitpunkt.</p> <p>c: Die Charakteristika tBRCA-Mutationsstatus und Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung sind Stratifizierungsvariablen und wurden gemäß eCRF und gemäß Randomisierung kategorisiert. Die Charakteristika gemäß Randomisierung wurden in der Tabelle dargestellt, die Charakteristika gemäß eCRF befinden sich in Anhang 4-G.</p> <p>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 PAOLA-1 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit einem neu diagnostizierten, fortgeschrittenen (FIGO-Stadien IIIB-IV) *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und/oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) hatten.

Gemäß Studienprotokoll wurden nur Patientinnen in die Studie PAOLA-1 eingeschlossen, deren Erkrankung als Stadium IIIB bis IV nach FIGO-Klassifikation diagnostiziert worden war. Hierbei ist zu beachten, dass dabei die 1988 beschlossenen FIGO-*Staging*-Kriterien [87] für die Beurteilung herangezogen wurden. Nach den 2014 veröffentlichten überarbeiteten FIGO-Kriterien werden aber bestimmte Patientinnen, die nach der Klassifikation von 1988 in jedem Fall als „IIIC“ eingestuft wurden, mittlerweile dem Stadium IIIA zugeordnet – je nach der

genau vorliegenden Art der lokalen Ausbreitung des Tumors [88]. Das Einschlusskriterium „FIGO IIIB bis IV“ nach der Klassifikation von 1988 lässt sich mit der seit 2014 gültigen Klassifizierung somit als „FIGO III bis IV“ abbilden. Folglich entsprechen die Einschlusskriterien der Studie PAOLA-1 dem Wortlaut der Fachinformation.

Vor Randomisierung in die Studie sollten die Patientinnen mindestens sechs und höchstens neun Behandlungszyklen einer Platin-Taxan-basierten Chemotherapie erhalten haben. Falls die Platin-Taxan-basierte Behandlung aufgrund von Toxizität gegenüber der Platin-Therapie abgebrochen wurde, mussten die Patientinnen mindestens vier Zyklen der Platin-basierten Therapie erhalten haben. Zusammen mit den letzten drei Zyklen der Platin-basierten Chemotherapie mussten Patientinnen vor Randomisierung mindestens drei Zyklen Bevacizumab erhalten haben, bei Patientinnen mit einer IDS sollen mindestens zwei Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten drei Zyklen der Platin-basierten Chemotherapie erfolgt sein. Die Patientinnen durften während der Chemotherapie und vor der Randomisierung keine klinischen Anzeichen einer Progression zeigen. Nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie musste für Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit nach PDS eine Erkrankung weiterhin nicht nachweisbar sein (NED), sowie für alle übrigen Patientinnen ein klinisch vollständiges Ansprechen (CR) oder ein partielles Ansprechen (PR) vorliegen. Die Randomisierung musste innerhalb von drei bis neun Wochen nach der letzten Gabe der Chemotherapie erfolgen. Bei Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patientinnen mittels *Voice Response System/Interactive Web Response System* (IVRS/IWRS) in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert. Die für die Randomisierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren:

- Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung
 - NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung und makroskopische Tumorfreiheit nach PDS²⁹
 - NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und makroskopische Tumorfreiheit nach IDS³⁰

²⁹ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung hatten (NED), ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

³⁰ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der IDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

- NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und unvollständige Tumorresektion nach entweder PDS, IDS oder keine Operation³¹
- PR: Partielles Ansprechen³²
- tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung (gemäß Zentrallabor)
 - tBRCAm
 - Nicht-tBRCAm (Wildtyp/Status-Variante unklarer Signifikanz/unbekannt)

An jedem Behandlungstag nahmen die Patientinnen oral zweimal täglich (morgens und abends) jeweils zwei Olaparib-Filtabletten (2x 150mg, Tagesgesamtdosis 600 mg) oder zwei Placebo-Filtabletten ein. Bevacizumab wurde alle drei Wochen mit einer Dosierung von 15 mg/kg für insgesamt 15 Monate/22 Zyklen gegeben (inklusive der Gabe zusammen mit der vorangegangenen Chemotherapie). Patientinnen und Prüfer: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-Filtabletten gewährleistet.

Die Studientherapie mit Olaparib sollte bis zu zwei Jahre oder bis zur objektiv gemessenen, radiologischen Krankheitsprogression per RECIST fortgeführt werden. Patientinnen, die nach Überzeugung der Prüfer:innen und Rücksprache mit dem Sponsor von der fortgeführten Behandlung mit Olaparib profitierten, konnten über den Zeitraum von zwei Jahren hinaus weiterbehandelt werden.

Während der ersten drei Wochen erfolgten die Studienvisiten wöchentlich (zu Tag 1, 8, 15 und 22) und danach alle drei Wochen (± 3 Tage) während der ersten sechs Monate (falls keine Progression vorlag und die Patientin weiterhin die Studienbehandlung erhielt) danach alle sechs Wochen (± 7 Tage) bis zu zwei Jahren. Wenn eine Patientin die Studientherapie abbrach oder einen Progress hatte, erfolgte die Studienvisite alle zwölf Wochen für bis zu drei Jahre danach alle sechs Monate für bis zu fünf Jahre und dann jährlich bis zum Ende der Studie. Nach Abbruch der Studienbehandlung lag die weitere Behandlung der Patientinnen in der Entscheidung der Prüfer:innen. Alle weiteren systemischen Anti-Krebsbehandlungen wurden bis zum Tod, bis zu *Lost to Follow-up* oder bis zum Zurückziehen der Einverständniserklärung der Patientin erfasst. Zusätzlich zu den regulären Visiten erfolgte zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienbehandlung und 30 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung eine Visite.

³¹ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

³² Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch oder entsprechend des Tumormarkers eine nachweisbare Erkrankung mit partiellem Ansprechen hatten.

Die Studie wurde weltweit in 11 Ländern und 137 Studienzentren durchgeführt. Die erste Patientin wurde am 10.07.2015 in die Studie eingeschlossen. Es handelt sich um eine formal noch nicht beendete Studie.

Die Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben, Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung (PFS, Rezidive, PFS2), Zeit bis zur Folgetherapie (TFST, TSST) sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) wurden zum Zeitpunkt der finalen Analyse für das Gesamtüberleben, d. h. zum Datenschnitt vom 22.03.2022 analysiert und werden im vorliegenden Dossier präsentiert. Für die Endpunkte zur patientenberichteten Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE (mit Ausnahme der UESI) war das *Follow-up* bereits zum letzten Datenschnitt am 22.03.2020 vollständig. Eine Aktualisierung der Auswertung kann daher nicht erfolgen, es werden die Ergebnisse zum Datenschnitt am 22.03.2020 dargestellt.

Zielpopulation

Insgesamt 806 Patientinnen wurden in einem Verhältnis von 2:1 der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab (537 Patientinnen) und Placebo+Bevacizumab (269 Patientinnen) zugeteilt. Die für die Randomisierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und der tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung gemäß Zentrallabor. Für das vorliegende Dossier wird die Teilpopulation der Patientinnen mit positivem HRD-Status aus der Studie PAOLA-1 berücksichtigt. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 387 Patientinnen, von denen 255 in den Olaparib+Bevacizumab-Arm und 132 in den Placebo+Bevacizumab-Arm randomisiert wurden.

Eine Patientin im Placebo+Bevacizumab-Arm erhielt keine Studientherapie. Alle dem Olaparib+Bevacizumab-Arm zugeteilten Patientinnen erhielten die Studientherapie.

Die demografischen Merkmale und andere Charakteristika waren zwischen den Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab- und Placebo+Bevacizumab-Arm insgesamt ausgewogen. Die Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm waren im Mittel 58,3 Jahre alt und damit etwa gleichaltrig mit den Patientinnen der Kontrolle (57,3 Jahre). Der Großteil der Studienteilnehmerinnen wurde in Europa rekrutiert (Olaparib+Bevacizumab: 96,1%; Placebo+Bevacizumab: 95,5%)

Die Patientinnen wiesen überwiegend einen ECOG-PS von 0 auf (Olaparib+Bevacizumab: 74,5%; Placebo+Bevacizumab: 75,8%). Alle weiteren Patientinnen wiesen einen ECOG-PS von 1 auf, bis auf fünf Patientinnen, bei denen der ECOG-PS unbekannt war.

Bei der Mehrheit der Patientinnen war der Tumor primär im Ovar lokalisiert (Olaparib+Bevacizumab: 85,1%; Placebo+Bevacizumab: 89,4%) und wurde histologisch als *high-grade* eingestuft. Die meisten Patientinnen in beiden Behandlungsgruppen wiesen das FIGO-Stadium IIC oder IV (Stadium IIC: Olaparib+Bevacizumab: 61,6%; Placebo+Bevacizumab: 61,4% und Stadium IV: Olaparib+Bevacizumab: 28,6%;

Placebo+Bevacizumab: 31,8%) auf. In Hinblick auf die Histologie war die Mehrheit der Tumore serös (Olaparib+Bevacizumab: 94,9%; Placebo+Bevacizumab: 93,9%).

Das Ergebnis der Erstlinientherapie war in beiden Behandlungsarmen bei ca. 36% der Patientinnen NED [PDS]³³, bei ca. 29% der Patientinnen NED/CR [IDS]³⁴, bei ca. 15% der Patientinnen NED/CR [Chemo]³⁵ und bei ca. 19% der Patientinnen PR³⁶. Ebenso war der tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung gut balanciert (tBRCAm: Olaparib+Bevacizumab: 58,8%; Placebo+Bevacizumab: 49,2%).

Nach Randomisierung wurden Tumorproben von allen Patientinnen mittels *Myriad myChoice*[®] HRD Plus getestet und bei der Mehrheit der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen eine tBRCA-Mutation nachgewiesen (Olaparib+Bevacizumab: 62,0%; Placebo+Bevacizumab: 58,3%).

Bei allen Patientinnen war eine vorherige Platin-basierte Chemotherapie mit Bevacizumab als Erstlinienbehandlung durchgeführt worden. Vor Randomisierung erhielten die Patientinnen zwischen vier und neun Zyklen einer Platin/Taxan-haltigen Chemotherapie. Der Großteil der Patientinnen erhielt sechs Zyklen (Olaparib+Bevacizumab: 69,4%; Placebo+Bevacizumab: 69,7%). Alle Patientinnen erhielten vor Randomisierung mindestens zwei Zyklen Bevacizumab.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22.03.2020 hatten 52,9% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 28,2% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm die protokollkonforme Therapiedauer mit Olaparib von zwei Jahren abgeschlossen. Die häufigsten Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren Progression (Progression gemäß RECIST-Kriterien: Olaparib+Bevacizumab: 21,6% und Placebo+Bevacizumab: 55,7%; Progression gemäß anderer Kriterien: Olaparib+Bevacizumab: 1,2% und Placebo+Bevacizumab: 4,6%), UE (Olaparib+Bevacizumab: 18,8% und Placebo+Bevacizumab: 5,3%), andere Gründe (Olaparib+Bevacizumab: 3,5% und Placebo+Bevacizumab: 2,3%). Zum Datenschnitt vom 22.03.2020 erhielt keine der

³³ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung hatten (NED), ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

³⁴ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der IDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

³⁵ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

³⁶ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch oder entsprechend des Tumormarkers eine nachweisbare Erkrankung mit partiellem Ansprechen hatten.

Patientinnen mehr die Studienmedikation. Zum Datenschnitt am 22.03.2022 ergaben sich keine Änderungen bezüglich der Disposition.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22.03.2020 erhielten 8,2% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm einen Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor als Folgetherapie (6,3% aller Patientinnen bereits als erste Folgetherapie). Im Placebo+Bevacizumab-Arm erhielten insgesamt 40,2% der Patientinnen einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie, 30,3% aller Patientinnen als erste Folgetherapie [86].

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22.03.2022 erhöhte sich der Anteil an Patientinnen mit PARP-Inhibitor als Folgetherapie auf 17,3% im Olaparib+Bevacizumab-Arm (13,3% aller Patientinnen bereits als erste Folgetherapie) und 50,8% im Placebo+Bevacizumab-Arm (36,4% aller Patientinnen als erste Folgetherapie) [86].

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauer Studie PAOLA-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen mit positivem HRD-Status)

| Studie PAOLA-1 Zielpopulation | Olaparib+Bevacizumab (N=255) | Placebo+Bevacizumab (N=132) |
|--|---------------------------------|--------------------------------|
| Behandlungsdauer (Monate)^a | | |
| Behandelte Patientinnen | 255 | 131 |
| Median | 23,8 | 16,8 |
| Min; Max | 0; 36 | 0; 25 |
| Beobachtungsdauer für OS (Monate) | | |
| Randomisierte Patientinnen | 255 | 132 |
| Median | 58,74 | 55,38 |
| Min; Max | 1,4; 77,8 | 0,3; 76,9 |
| Beobachtungsdauer für PFS (Monate) | | |
| Randomisierte Patientinnen | 255 | 132 |
| Median | 38,87 | 16,80 |
| Min; Max | 0,0; 76,5 | 0,0; 71,1 |
| Beobachtungsdauer für PFS2 (Monate) | | |
| Randomisierte Patientinnen | 255 | 132 |
| Median | 53,59 | 35,30 |
| Min; Max | 0,0; 76,5 | 0,0; 72,0 |

| Studie PAOLA-1 Zielpopulation | Olaparib+Bevacizumab (N=255) | Placebo+Bevacizumab (N=132) |
|--|---|--|
| Beobachtungsdauer für RFS (Monate) | | |
| Randomisierte Patientinnen | 206 | 106 |
| Median | 50,78 | 18,30 |
| Min; Max | 0,0; 76,5 | 0,0; 71,1 |
| Beobachtungsdauer für TFST (Monate) | | |
| Randomisierte Patientinnen | 255 | 132 |
| Median | 40,41 | 18,50 |
| Min; Max | 1,4; 77,8 | 0,3; 76,9 |
| Beobachtungsdauer für TSST (Monate) | | |
| Randomisierte Patientinnen | 255 | 132 |
| Median | 55,89 | 35,30 |
| Min; Max | 1,4; 77,8 | 0,3; 76,9 |
| Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 (Monate) | | |
| Patientinnen mit mindestens einer Erhebung | 255 | 132 |
| Median | 24,18 | 24,05 |
| Min; Max | 0,0; 52,5 | 0,0; 41,2 |
| Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-OV28 (Monate) | | |
| Patientinnen mit mindestens einer Erhebung | 255 | 132 |
| Median | 24,18 | 24,05 |
| Min; Max | 0,0; 52,5 | 0,0; 41,2 |
| Beobachtungsdauer für EQ-5D (Monate) | | |
| Patientinnen mit mindestens einer Erhebung | 255 | 132 |
| Median | 24,18 | 24,05 |
| Min; Max | 0,0; 52,5 | 0,0; 41,2 |
| Beobachtungsdauer für UE (Monate) | | |
| Behandelte Patientinnen | 255 | 131 |
| Median | 24,80 | 17,77 |
| Min; Max | 1,2; 36,8 | 1,1; 26,3 |

| Studie PAOLA-1 Zielpopulation | Olaparib+Bevacizumab (N=255) | Placebo+Bevacizumab (N=132) |
|--|---|--|
| Beobachtungsdauer für UESI (Monate) | | |
| Behandelte Patientinnen | 255 | 131 |
| Median | 58,74 | 55,23 |
| Min; Max | 1,2; 77,8 | 0,7; 76,9 |
| Quelle: [86] Datenschnitt: 22.03.2020 (Behandlungsdauer, patientenberichtete Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit abgesehen von UESI) und 22.03.2022 (OS, PFS, PFS2, RFS, TFST, TSST und UESI). Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Alle Angaben beziehen sich auf die gesamte Behandlungsdauer: Monate = (Tag letzte Dosis - Tag erste Dosis +1) / 30,4375 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Im Olaparib+Bevacizumab-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer 23,8 Monate, im Placebo+Bevacizumab-Arm war die mediane Behandlungsdauer mit 16,8 Monaten deutlich kürzer.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug unter Olaparib+Bevacizumab 58,74 Monate, unter Placebo+Bevacizumab betrug sie 55,38 Monate.

Für das PFS, das PFS2, das RFS, die TFST und die TSST zeigte sich im Olaparib+Bevacizumab-Arm eine längere mediane Beobachtungsdauer als im Placebo+Bevacizumab-Arm. Der Unterschied der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen betrug für diese Endpunkte zwischen 18,29 und 32,48 Monate.

Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS betrug die mediane Beobachtungsdauer im Olaparib+Bevacizumab-Arm 24,18 Monate, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 24,05 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für die UE betrug 24,80 Monate im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 17,77 Monate im Placebo+Bevacizumab-Arm. Damit beträgt der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ca. 7 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für die UESI betrug 58,74 Monate im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 55,23 Monate im Placebo+Bevacizumab-Arm. Damit beträgt der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ca. 3,5 Monate.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie PAOLA-1 wird in 137 überwiegend europäischen Zentren durchgeführt. Mit 51 Zentren ist Deutschland bedeutend in der Studie repräsentiert und mit 251 Patientinnen stammen über 30% der gesamten Studienpopulation aus Deutschland [11]. Aufgrund der hohen Beteiligung von deutschen Zentren an der Studie ist davon auszugehen, dass dadurch der deutsche Behandlungsstandard in der Studie erfüllt wird. Zusätzlich ist innerhalb der europäischen Zentren von einer äquivalenten Versorgung der Patientinnen auszugehen, da deutsche und europäische Leitlinien für die Therapie des Ovarialkarzinoms weitestgehend konform sind [8, 69, 89]. Auch in den meisten außereuropäischen Zentren kann angenommen werden, dass der Behandlungsstandard der medizinischen Versorgung in Europa entspricht.

Die Patientencharakteristika der Zielpopulation aus der Studie PAOLA-1 wurden in den folgenden Abschnitten mit der Auswertung des Qualitätssicherungsprogramms der AGO Organkommission Ovar (QS-OVAR) verglichen. Ziel des seit 2004 durchgeführten Programms ist die Erfassung und Analyse der in Deutschland angewandten Therapien des Ovarialkarzinoms. Es gibt daher einen umfangreichen und repräsentativen Einblick in den deutschen Versorgungsalltag [40].

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom [1]. In der Studie PAOLA-1 ist dies entsprechend abgebildet und es sind alle drei Tumorentitäten in der Studie repräsentiert: 86,6% Ovarialkarzinome; 7,5% Eileiterkarzinome; 5,9% Peritonealkarzinome (Tabelle 4-13). Diese Verteilung der Tumorentitäten spiegelt den Versorgungskontext wider [90] (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.2.3 des vorliegenden Dossiers).

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen lag ein *high-grade* epitheliales Ovarialkarzinom vor, was dem vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht.

Zu den epithelialen Ovarialkarzinomen werden unter anderem die serösen, endometrioiden und klarzelligen Karzinome gezählt, wobei seröse Karzinome den häufigsten histologischen Typ darstellen [67, 69, 90, 91]. Auch bei den Patientinnen der QS-OVAR traten *high-grade* seröse Karzinome am häufigsten auf [40]. Diese Verteilung in der Versorgungsrealität spiegelt sich auch in der Studie PAOLA-1 wider, in der ein Großteil der Patientinnen (94,6%) ein *high-grade* seröses Karzinom aufwies. In der Studie waren mit $\leq 1\%$ nur wenige Patientinnen mit klarzelligem Karzinom eingeschlossen, was der Inzidenz dieses Subtyps bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom entspricht.

Die Altersverteilung in der Studie PAOLA-1 deckt sich mit den Angaben aus der QS-OVAR, in der der Großteil der Patientinnen älter als ≥ 50 Jahre war [40]. Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation sind bei Erstdiagnose jedoch deutlich jünger als Patientinnen in der Gesamtpopulation [92], daher ist anzunehmen, dass das durchschnittliche Alter in der Zielpopulation ebenfalls niedriger ausfällt.

Hinsichtlich des ECOG-PS sind die Patientinnen der Studie mit der Versorgungsrealität (abgebildet durch die QS-OVAR) vergleichbar. In der QS-OVAR wies die Mehrheit der Patientinnen im fortgeschrittenem Stadium einen ECOG-PS 0 oder 1 auf [40].

Bezüglich der Vorbehandlung entsprechen die Patientinnen der Zielpopulation in der Studie PAOLA-1 dem deutschen Versorgungskontext: Bei nahezu allen Patientinnen war eine Operation durchgeführt worden (95,3%). Bei 58,1% der Patientinnen wurde diese als Primäroperation durchgeführt und bei 37,2% der Patientinnen als Intervalloperation. Bei 4,7% wurde keine Operation durchgeführt. Im deutschen Versorgungskontext ist, entsprechend der QS-OVAR-Auswertung, der Anteil an Patientinnen mit Primäroperation größer und liegt bei 86,9%. Eine Intervalloperation erhielten hingegen nur 10,5% der Patientinnen, bei 2,6% der Patientinnen wurde keine Operation durchgeführt [93].

In der Studie PAOLA-1 lag bei 36,2% der Patientinnen eine makroskopische Tumorfreiheit nach PDS ohne nachweisbare Erkrankung (NED [PDS]³⁷) vor. Im deutschen Versorgungskontext wird nach aktuellen Zahlen der QS-OVAR bei mindestens 45,6% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom in fortgeschrittenen Stadien nach der Primäroperation eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht [93].

Alle Patientinnen erhielten Platin/Taxan und waren mit Bevacizumab vorbehandelt. Die Vorbehandlung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen entspricht sowohl der Therapieempfehlung durch die S3-Leitlinie als auch der deutschen Fachinformation von Bevacizumab [3, 8]. Die Hinzunahme von Bevacizumab zur Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel hat sich in Deutschland als Standard etabliert [94]. Einer Auswertung der QS-OVAR zufolge lag für das Jahr 2016 der Anteil der Patientinnen, welcher in der Erstlinie mit einer Kombination aus Platin-haltiger Chemotherapie und Bevacizumab therapiert wurde, bei 59% [95].

Die Studie wurde entsprechend den Vorgaben von ICH/*Good Clinical Practice* (GCP) durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und –validität in der Studie wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitort, es wurden Audits durchgeführt und ein externes unabhängiges Daten Monitoring Komitee überprüfte die Daten zur Patientensicherheit und Wirksamkeit.

Insgesamt kann die Studie PAOLA-1 hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für die Zielpopulation der Studie und somit der Zusatznutzenbewertung auf den deutschen Versorgungskontext ist daher uneingeschränkt gegeben.

³⁷ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung hatten (NED), ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

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 4-15: 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 | | | |
| PAOLA-1 | 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 PAOLA-1 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 2:1 zu Olaparib+Bevacizumab bzw. Placebo+Bevacizumab mithilfe eines IWRS/IVRS. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Ansprechen auf eine Platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Im vorliegenden Dossier wird die Zielpopulation der Studie PAOLA-1 dargestellt. Durch die Einschränkungen der Studienpopulation auf die Zielpopulation (Patientinnen mit positivem HRD-Status) ergab sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

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

Die Studientherapie war für die geplanten Analysen verblindet, bis alle Entscheidungen über die Auswertbarkeit der Daten jeder einzelnen Patientin gefällt und dokumentiert waren. Es

erfolgte eine Verblindung der Studientherapie sowohl für die Patientinnen als auch für die Prüfarzt:innen. Die identische Verpackung und das Aussehen der Prüfmedikation sicherten die Verblindung der Studientherapie. Per Protokoll sollte eine Entblindung nur in medizinischen Notfällen stattfinden, d.h. wenn eine geeignete Behandlung der Patientinnen das Wissen über die Randomisierung erforderlich machte.

Per Studienprotokoll der Studie PAOLA-1 waren eine Entblindung vor finaler Analyse des Gesamtüberlebens sowie ein Behandlungswechsel in den nicht-randomisierten Behandlungsarm nicht vorgesehen.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität | Morbidität | | | Lebensqualität | Sicherheit |
|---------|------------|--------------------|------------|--|----------------|------------|
| | OS | PFS/Rezidive, PFS2 | TFST, TSST | EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D VAS | EORTC QLQ-C30 | UE |
| PAOLA-1 | ja | 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 Bevorzugter Begriffs [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 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| PAOLA-1 | <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Das OS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Patientinnen, die aus anderen Gründen als Tod vorzeitig die Studie abbrachen oder welche <i>Lost to Follow-up</i> waren, werden zum Studienende zensiert. Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studie PAOLA-1.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Für den Endpunkt OS wurde der Datenschnitt vom 22.03.2022 dargestellt.</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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|--|--------------------------------|--|--|----------------------------|----------------------------------|
| OS | 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.

Das Gesamtüberleben wurde in Bezug auf die Studienmedikation verblindet erhoben. Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für Patientinnen und Prüfarzt:innen. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen Gründen vorgesehen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (22.03.2022) wurde die Studienmedikation bei 1,2% (3 von 255) der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab- und bei keiner der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Das Ereignis „Tod“ ist stets objektiv feststellbar.

Die protokollkonforme Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Olaparib war in der Studie PAOLA-1 zwar nicht explizit vorgesehen, dennoch erhielten zum aktuellen Datenschnitt (22.03.2022) 67 Patientinnen (50,8%) aus dem Placebo+Bevacizumab-Arm einen PARP-Inhibitor in einer nachfolgenden Therapielinie, was auch dem deutschen Versorgungsalltag entspricht.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde gemäß Studienprotokoll auf Basis der ITT-Population (FAS; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten Studie PAOLA-1 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.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| OS | 255 | 93 (36,5) | 75,2 [73,3; NE] | 132 | 69 (52,3) | 57,3 [51,6; NE] | 0,68 [0,50; 0,94] 0,0169 |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022. Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). 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 <i>Log-Rank</i> -Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Im Olaparib+Bevacizumab-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 36,5% der Patientinnen (93 von 255) im Vergleich zu 52,3% (69 von 132) im Placebo+Bevacizumab-Arm verstorben. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane Gesamtüberleben bei 75,2 Monaten, wohingegen dieses für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 57,3 Monaten erreicht wurde. Die mediane Überlebenszeit wurde durch die Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab klinisch relevant um 17,9 Monate verlängert. Unter der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,94]; p=0,0169). Das Risiko zu versterben war damit unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab um 32% reduziert.

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

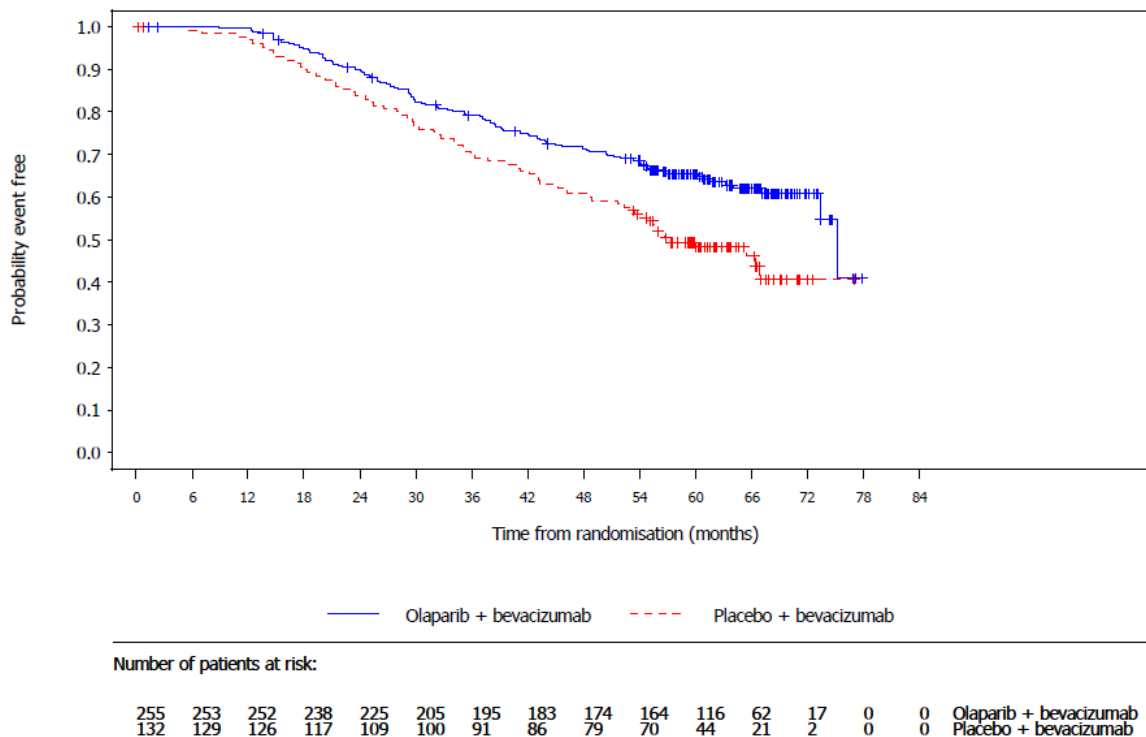


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022)

Quelle: [86]

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: Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| PAOLA-1 | <p>Progressionsfreies Überleben (PFS/PFS2) und Rezidive/RFS</p> <p>PFS war primärer Endpunkt der Studie PAOLA-1 und wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: Objektiv festgestellte Progression (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichem Grund (bei fehlender Progression) – unabhängig davon, ob eine Patientin die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere Anti-Krebsbehandlung vor der Progression erhielt. RECIST 1.1 wurde so modifiziert, dass die Beurteilung der Progression aufgrund neuer Läsionen bei Patientinnen ohne Tumornachweis zu Baseline möglich war. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne Progress am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Sobald eine Patientin nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine Progression hatte oder verstarb, wurde diese Patientin zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Eine Patientin wurde zu Tag 1 zensiert, wenn für diese Patientin keine auswertbaren Befunde zu Baseline bzw. Folgevisiten vorlagen (außer die Patientin verstarb innerhalb von zwei Visiten nach Baseline). Wenn eine Patientin nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine Progression hatte oder verstarb, wurde diese Patientin zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Die primäre Analyse des PFS basierte auf der Bewertung der jeweiligen Prüfer:innen.</p> <p>Die Analyse von Rezidiven basierte auf einer Teilpopulation des FAS (81% der gesamten Zielpopulation), welche nach der Platin-basierten Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Randomisierung ein vollständiges Ansprechen hatten und somit keine nachweisbar bestehende Tumorerkrankung.^a</p> <p>Die Operationalisierung von RFS entsprach der von PFS. Zusätzlich erfolgte die Auswertung der Rezidivrate (Anteil der Patientinnen mit einem Rezidiv oder Tod) mittels OR, RR und RD. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>OR, RR und RD wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells und die dazugehörigen 95%-KI mittels <i>Profile-Likelihood</i> berechnet. Der p-Wert basiert auf einem <i>Likelihood-Ratio</i>-Test.</p> <p>Für den Endpunkt PFS/Rezidive wurde der Datenschnitt vom 22.03.2022 dargestellt.</p> <p>Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)</p> <p>PFS2 war sekundärer Endpunkt der Studie PAOLA-1 und wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: zweite Progression (Beurteilung durch die Prüfer:innen mittels jeweiliger Routinemethode; beinhaltet radiologische Verfahren, CA-125 oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod aus jeglichem Grund. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne einen zweiten Progress am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite, zu der bekannt war, dass sie ohne zweiten Progress lebten, zensiert.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und</p> |

| |
|--|
| <p>tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Für den Endpunkt PFS2 wurde der Datenschnitt vom 22.03.2022 dargestellt.</p> |
| <p>a: Teilpopulation mit vollständigem Ansprechen definiert als kein Nachweis einer Erkrankung (vollständiges Ansprechen; d. h. die Subgruppen NED [PDS], NED/CR [IDS] und NED/CR [Chemo]) bei Randomisierung (keine Ziel- oder Nicht-Ziel-Läsionen bestimmt durch eine radiologische Untersuchung), umfasst 81% der ITT-Population.</p> <p>NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung und makroskopische Tumorfreiheit nach PDS.</p> <p>NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und makroskopische Tumorfreiheit nach IDS.</p> <p>NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und unvollständige Tumoresektion nach entweder PDS, IDS oder keiner Operation.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|--|--------------------------------|--|--|----------------------------|----------------------------------|
| PFS/Rezidive | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PFS2 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Progressionsfreies Überleben (PFS)/Rezidive

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgt eine Verblindung der Studientherapie für Patientinnen und Prüfärzt:innen. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Es wurden 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und keine der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Das Studiendesign hat somit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für die primäre Analyse

des PFS wurde ein Progress durch die Prüffärzt:innen nach RECIST-Kriterien beurteilt. Die Beurteilung des PFS durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Reviewkomitee wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Die Analyse des primären Endpunktes PFS wurde auf Basis der ITT-Population (FAS; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet.

Für den Endpunkt PFS der verblindeten Studie PAOLA-1 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 PFS als niedrig bewertet. Aufgrund der gleichen Operationalisierung ergibt sich für Rezidive ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für die Patientinnen und für die Prüffärzt:innen. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Die Studienmedikation wurde bei 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei keiner der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet.

Die protokollkonforme Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Olaparib war in der Studie PAOLA-1 zwar nicht explizit vorgesehen, dennoch erhielten zum aktuellen Datenschnitt 67 Patientinnen (50,8%) aus dem Placebo+Bevacizumab-Arm einen PARP-Inhibitor in einer nachfolgenden Therapielinie, was dem deutschen Versorgungsalltag entspricht.

Die Analyse des Endpunktes PFS2 wurde auf Basis der ITT-Population (FAS; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet.

Für den Endpunkt PFS2 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

Bei der Beurteilung eines PFS2 war den behandelnden Ärzt:innen die Wahl der Diagnosemethode freigestellt. Die Ärzt:innen beurteilten demnach den Progress gemäß dem klinischen Routinevorgehen. Es war also möglich, dass der zweite Progress neben der Bestimmung durch radiologische Verfahren, anhand von Symptomatik sowie einer CA-125-Messung bestimmt wurde. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS2 als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab |
|-------------------------------|----------------------|---------------|---|---------------------|---------------|---|--|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b |
| PFS | 255 | 136 (53,3) | 46,9 [36,4; 65,7] | 132 | 104 (78,8) | 17,6 [15,8; 20,3] | 0,42 HR: [0,32; 0,55] <0,0001 |
| Rezidivrate ^c | 206 | 97 (47,1) | NC | 106 | 84 (79,2) | NC | 0,23 OR: [0,13; 0,40] <0,0001 0,59 RR: [0,50; 0,71] <0,0001 -0,32 RD: [-0,42; -0,21] <0,0001 |
| RFS ^c | 206 | 97 (47,1) | 65,7 [45,7; NE] | 106 | 84 (79,2) | 18,7 [15,8; 22,1] | 0,36 HR: [0,27; 0,49] <0,0001 |
| PFS2 | 255 | 112 (43,9) | 75,2 [57,1; NE] | 132 | 90 (68,2) | 37,7 [31,2; 46,7] | 0,56 HR: [0,42; 0,75] <0,0001 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab |
|--|----------------------|----------|---|---------------------|----------|---|--|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b |
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022. Analyse-Set für PFS und PFS2: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). Analyse-Set für Rezidive: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status, welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Randomisierung tumorfrei waren). 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 <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. OR, RR und RD wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells und die dazugehörigen 95%-KI mittels <i>Profile-Likelihood</i> berechnet. Der p-Wert basiert auf einem <i>Likelihood-Ratio</i>-Test. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel). c: Patientinnen mit positivem HRD-Status, welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Randomisierung tumorfrei waren (81% der gesamten Zielpopulation). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | |

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Im Olaparib+Bevacizumab-Arm hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 53,3% der Patientinnen (136 von 255) ein PFS-Ereignis, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 78,8% (104 von 132). Für den Endpunkt PFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,55]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod von 58%. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane PFS bei 46,9 Monaten, wohingegen dieses für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 17,6 Monaten erreicht wurde. Die sich daraus ergebende klinisch relevante Verlängerung des medianen PFS um 29,3 Monate entspricht damit mehr als einer Verdopplung der progressionsfreien Zeit.

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib+Bevacizumab-Arm bezüglich des PFS (Abbildung 4).

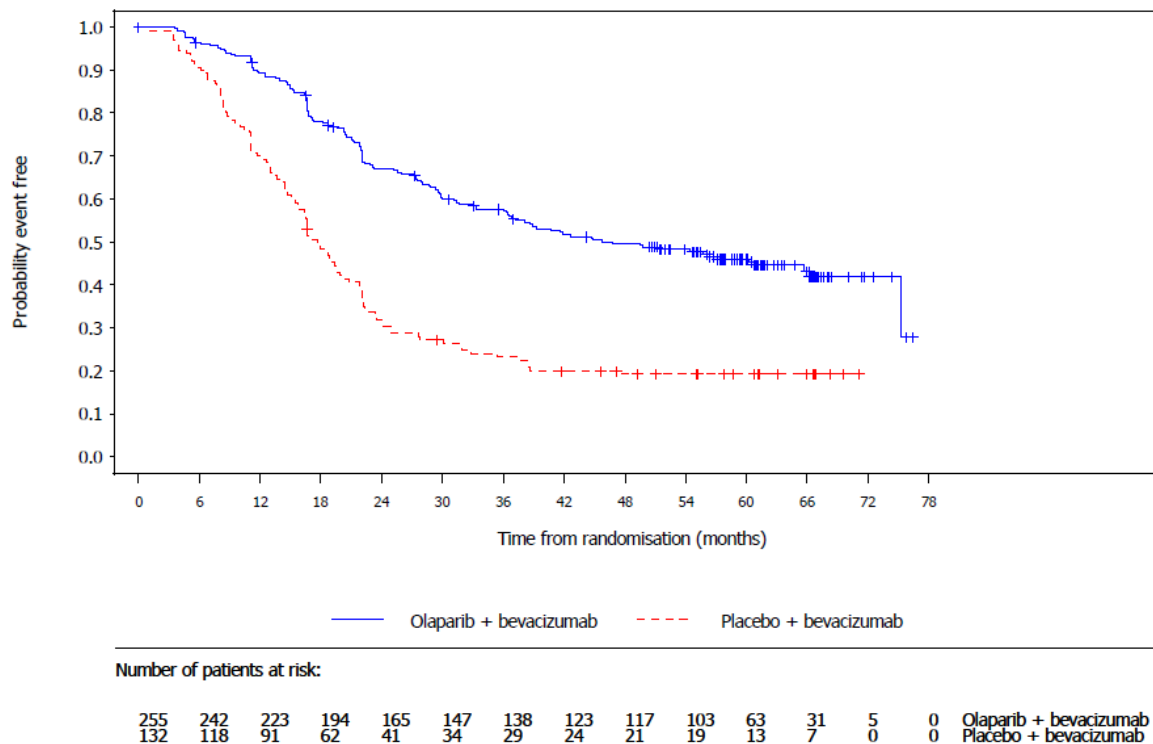


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Rezidivrate

Im Placebo+Bevacizumab-Arm war der Anteil an Patientinnen mit Rezidiv oder Tod höher (79,2%) als im Olaparib+Bevacizumab-Arm (47,1%). Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib+Bevacizumab durch ein deutlich geringeres Auftreten von Rezidiven oder Tod (RR [95%-KI]: 0,59 [0,50; 0,71]; $p < 0,0001$).

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Im Olaparib+Bevacizumab-Arm hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 47,1% der Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Platin-basierter Chemotherapie (97 von 206) ein RFS-Ereignis, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 79,2% (84 von 106). Für den Endpunkt RFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,36 [0,27; 0,49]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für ein Rezidiv oder Tod von 64%. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane RFS bei 65,7 Monaten, wohingegen dieses für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 18,7 Monaten erreicht wurde. Dies entsprach einer Verlängerung des medianen RFS um 47 Monate.

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den deutlichen Vorteil für den Olaparib+Bevacizumab-Arm bezüglich des Endpunktes RFS (Abbildung 5).

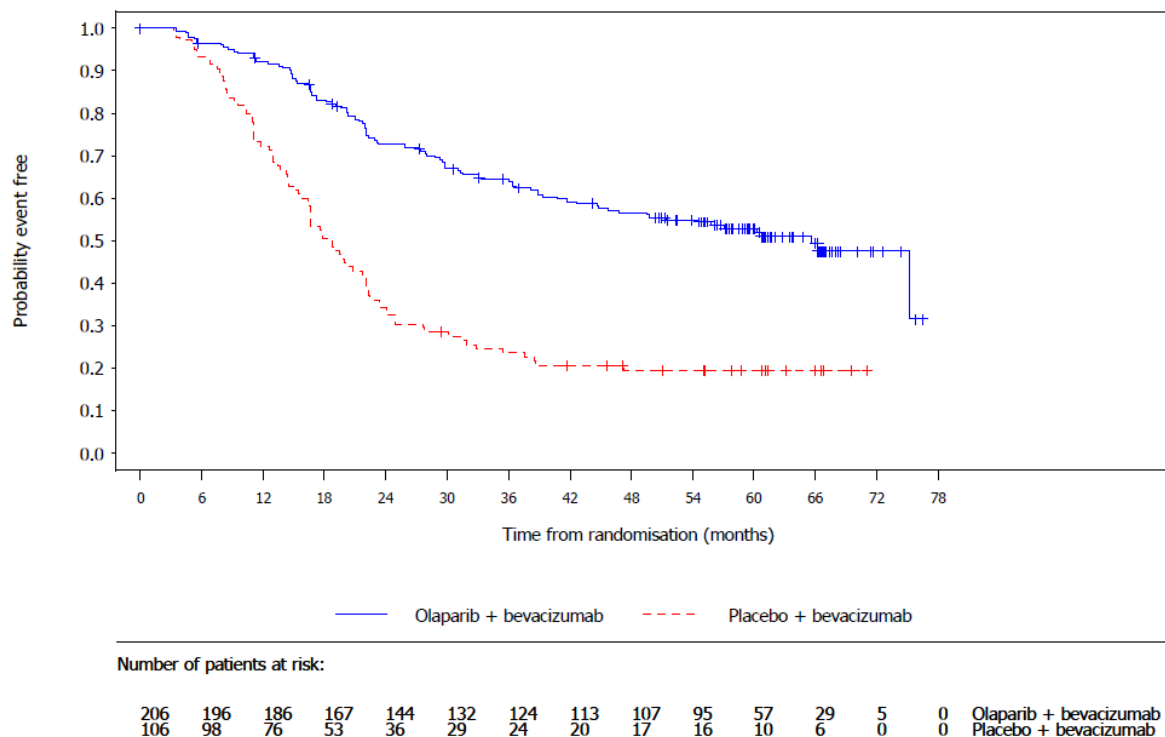


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für RFS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch für den Endpunkt PFS2 gezeigt werden. Der Unterschied war statistisch signifikant (HR 95%-KI): 0,56 [0,42; 0,75]; $p < 0,0001$) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen zweiten Progress oder Tod von 44%. Das mediane PFS2 lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 75,2 Monaten und im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 37,7 Monaten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 43,9% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm (112 von 255) und 68,2% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm (90 von 132) ein PFS2-Ereignis.

In Abbildung 6 ist die Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 dargestellt.

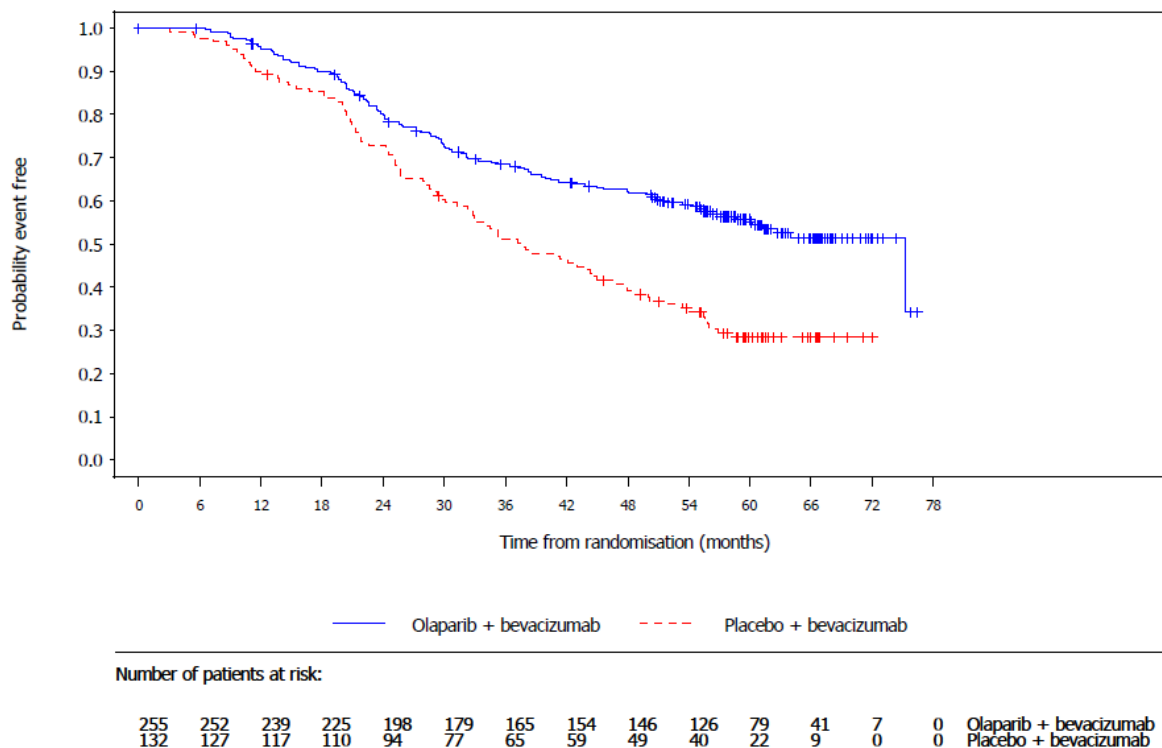


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022)

Quelle: [86].

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.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| PAOLA-1 | <p>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)</p> <p>Die TFST wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Ende der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten und die noch keine Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten Visite zensiert, zu der sie noch keine Folgetherapie erhalten hatten.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Für den Endpunkt TFST wurde der Datenschnitt vom 22.03.2022 dargestellt.</p> <p>Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)</p> <p>Die TSST wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Ende der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten und die noch keine zweite Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten Visite zensiert, zu der sie noch keine zweite Folgetherapie erhalten hatten.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Für den Endpunkt TSST wurde der Datenschnitt vom 22.03.2022 dargestellt.</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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|--|--------------------------------|--|--|----------------------------|----------------------------------|
| TFST | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| TSST | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die TFST erfasst die Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress mit der Notwendigkeit für eine Folgetherapie. Die TFST dokumentiert den Beginn der Folgetherapie, die infolge eines Rezidivs notwendig wurde.

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für Patientinnen und Prüfärzt:innen. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Die Studienmedikation wurde bei 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei keiner der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Das Studiendesign hat somit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Endpunktes TFST wurde auf Basis der ITT-Population (FAS; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet.

Für den Endpunkt TFST der verblindeten Studie PAOLA-1 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 den Endpunkt TFST als niedrig bewertet.

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgt eine Verblindung der Studientherapie für Patientinnen und Prüfärzt:innen. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen

vorgesehen. Die Studienmedikation wurde bei 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei keiner der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Das Studiendesign hat somit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die protokollkonforme Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Olaparib war in der Studie PAOLA-1 zwar nicht explizit vorgesehen, dennoch erhielten zum aktuellen Datenschnitt 67 Patientinnen (50,8%) aus dem Placebo+Bevacizumab-Arm einen PARP-Inhibitor in einer nachfolgenden Therapielinie, was dem deutschen Versorgungsalltag entspricht.

Die Analyse des Endpunktes TSST wurde auf Basis der ITT-Population (FAS; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet.

Für den Endpunkt TSST der verblindeten Studie PAOLA-1 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 den Endpunkt TSST als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie 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 Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|-------------------------------|----------------------|---------------|---|---------------------|---------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| TFST | 255 | 143 (56,1) | 42,2 [35,7; 60,3] | 132 | 108 (81,8) | 18,8 [16,1; 20,5] | 0,43 [0,33; 0,56] <0,0001 |
| TSST | 255 | 115 (45,1) | 75,2 [56,2; NE] | 132 | 92 (69,7) | 35,4 [29,2; 45,2] | 0,54 [0,40; 0,71] <0,0001 |

Quelle: [86].
Datenschnitt: 22.03.2022.
Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status).
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 Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Olaparib+Bevacizumab 42,2 Monate im Vergleich zu 18,8 Monaten unter Placebo+Bevacizumab. Dies entsprach einer Verlängerung um 23,4 Monate im Vergleich zur zVT. Für den Endpunkt TFST lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,43 [0,33; 0,56]; p<0,0001). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für eine erste Folgetherapie oder Tod von 57%. Für den Endpunkt TFST hatten im Olaparib+Bevacizumab-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts 56,1% der Patientinnen (143 von 255) ein Ereignis, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 81,8% (108 von 132). Die Folgetherapien sind Tabelle 4-26 zu entnehmen.

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib+Bevacizumab-Arm bezüglich der TFST (Abbildung 7).

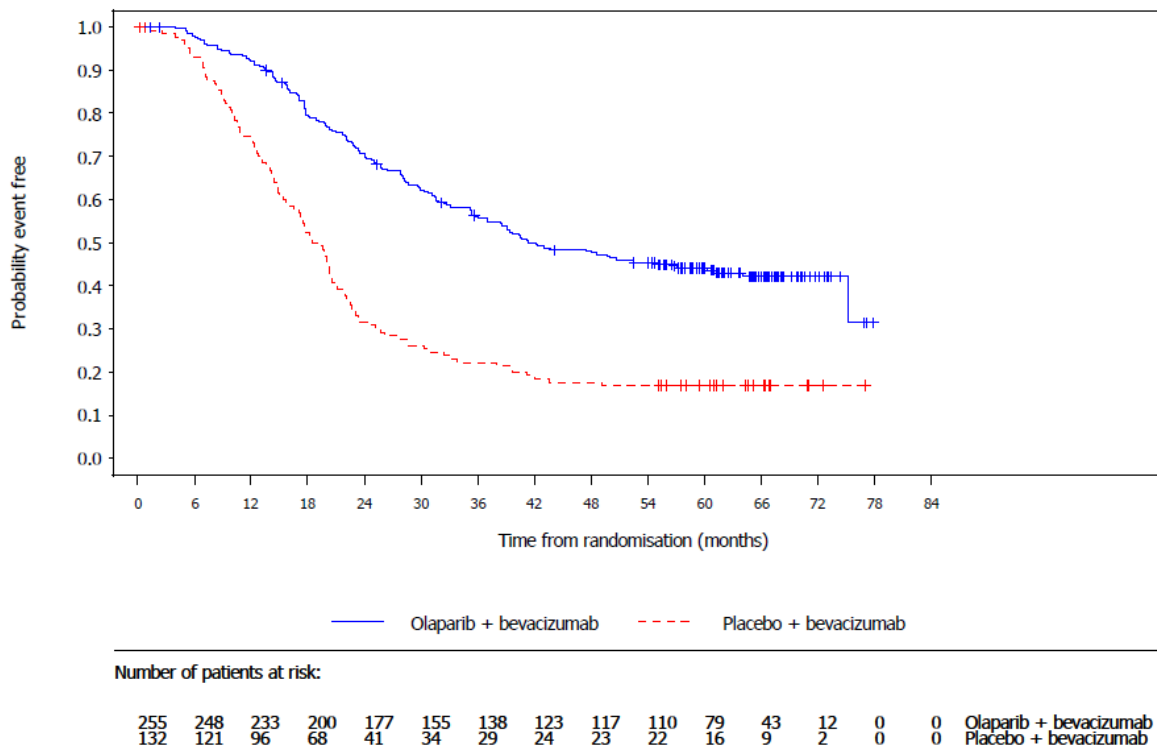


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für TFST (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie übertrug sich weiter in die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST). Das Risiko eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben, war unter Olaparib+Bevacizumab statistisch signifikant um 46% reduziert (HR [95%-KI]: 0,54 [0,40; 0,71]; $p < 0,0001$). Der Median wurde für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm nach 75,2 Monaten erreicht, wohingegen für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm der Median bereits nach 35,4 Monaten erreicht wurde. Für den Endpunkt TSST hatten im Olaparib+Bevacizumab-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts 45,1% der Patientinnen (115 von 255) ein Ereignis, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 69,7% (92 von 132). Die Folgetherapien sind Tabelle 4-26 zu entnehmen.

In Abbildung 8 ist die Kaplan-Meier-Kurve für TSST dargestellt.

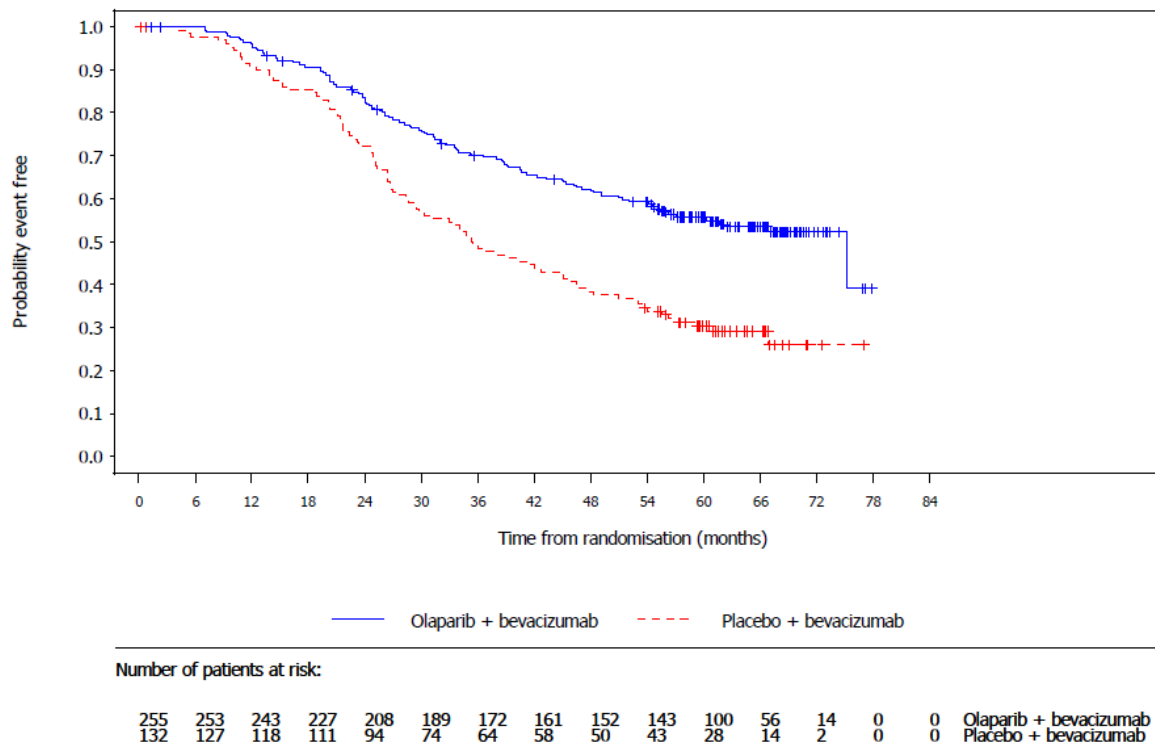


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für TSST (FAS, Datenschnitt: 22.03.2022)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Eine genaue Darstellung der ersten und zweiten Folgetherapien ist in Tabelle 4-26 gegeben.

Tabelle 4-26: Auflistung der Wirkstoffe der ersten und zweiten Folgetherapie (gemäß Prüffärzt:innen) aus RCT

| Folgetherapien | Olaparib+Bevacizumab (N=255) n (%) | Placebo+Bevacizumab (N=132) n (%) |
|---|--|---|
| Erste Folgetherapie | | |
| Anzahl der Patientinnen mit einer ersten Folgetherapie ^a | 132 (51,8) | 104 (78,8) |
| Platin-basierte Chemotherapie | 116 (45,5) | 89 (67,4) |
| Carboplatin | 115 (45,1) | 88 (66,7) |
| Andere Platin-basierte Chemotherapie | 2 (0,8) | 1 (0,8) |

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

| Folgetherapien | Olaparib+Bevacizumab (N=255) n (%) | Placebo+Bevacizumab (N=132) n (%) |
|---|---|--|
| Nicht Platin-basierte zytotoxische Therapie | 117 (45,9) | 97 (73,5) |
| Gemcitabin | 16 (6,3) | 14 (10,6) |
| Paclitaxel | 13 (5,1) | 10 (7,6) |
| Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD-Caelyx) | 88 (34,5) | 73 (55,3) |
| Zielgerichtete Therapie | 54 (21,2) | 66 (50,0) |
| Bevacizumab (Avastin) | 15 (5,9) | 16 (12,1) |
| PARP-Inhibitor | 34 (13,3) | 48 (36,4) |
| Andere Wirkstoffe | 17 (6,7) | 14 (10,6) |
| Andere | 16 (6,3) | 11 (8,3) |
| Zweite Folgetherapie | | |
| <i>Anzahl der Patientinnen mit einer zweiten Folgetherapie^a</i> | 89 (34,9) | 79 (59,8) |
| Platin-basierte Chemotherapie | 28 (11,0) | 44 (33,3) |
| Carboplatin | 24 (9,4) | 39 (29,5) |
| Andere Platin-basierte Chemotherapie | 4 (1,6) | 6 (4,5) |
| Nicht Platin-basierte zytotoxische Therapie | 63 (24,7) | 50 (37,9) |
| Gemcitabin | 21 (8,2) | 22 (16,7) |
| Paclitaxel | 24 (9,4) | 15 (11,4) |
| Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD-Caelyx) | 18 (7,1) | 14 (10,6) |
| Zielgerichtete Therapie | 20 (7,8) | 32 (24,2) |
| Bevacizumab (Avastin) | 5 (2,0) | 13 (9,8) |
| PARP-Inhibitor | 9 (3,5) | 20 (15,2) |
| Andere Wirkstoffe | 10 (3,9) | 10 (7,6) |
| Andere | 15 (5,9) | 14 (10,6) |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022. Analyse-Set: FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Anzahl der Patientinnen mit einer ersten/zweiten Folgetherapie; Todesfälle wurden nicht als Ereignis gewertet. 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.

4.3.1.3.1.4 Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-27: Operationalisierung der patientenberichteten Morbidität

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| PAOLA-1 | <p data-bbox="354 414 1412 452">EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</p> <p data-bbox="354 461 1412 763">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 des validierten und aktuell auf der Webseite des EORTC verfügbaren Scoring Manuals [54]. 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 data-bbox="354 772 1412 801">Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <p data-bbox="354 810 1412 840">Symptomskalen:</p> <ul data-bbox="414 848 1412 965" style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen <p data-bbox="354 974 1412 1003">Einzelsymptome:</p> <ul data-bbox="414 1012 1412 1205" style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitverlust • Verstopfung • Diarrhö <p data-bbox="354 1214 1412 1243">und</p> <ul data-bbox="414 1252 1412 1281" style="list-style-type: none"> • Finanzielle Schwierigkeiten <p data-bbox="354 1330 1412 1359">EORTC QLQ-OV28 – Symptomskalen</p> <p data-bbox="354 1368 1412 1615">Der EORTC QLQ-OV28 ist ein krankheitsspezifisches Modul des EORTC, dessen Auswertung gemäß EORTC Scoring Manual erfolgte. Transformation der Werte und Bewertung der Symptomskalen, der Einzelsymptome sowie der Funktionsskala Sexuelle Funktion wurden analog zum Vorgehen im EORTC QLQ-C30 anhand des validierten und aktuell auf der Webseite des EORTC verfügbaren Scoring Manuals durchgeführt [54]. Die Einteilung basiert auf einer Skalierungsanalyse der ersten 24 Fragen. Auf die Darstellung der Sexuellen Funktion wird wie im Studienbericht verzichtet, da die Validierung der Skala zur Sexuellen Funktion im aktuell auf der Webseite der EORTC verfügbaren Scoring Manual noch aussteht [54, 59].</p> <p data-bbox="354 1624 1412 1653">Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <ul data-bbox="414 1662 1412 1935" style="list-style-type: none"> • Abdominale/gastrointestinale Symptome (6 Fragen) • Periphere Neuropathie (2 Fragen) • Hormonelle Symptome (2 Fragen) • Körperbild (2 Fragen) • Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung (3 Fragen) • Nebenwirkungen einer Chemotherapie (5 Fragen) • Einzelfragen (4 Fragen) |

EQ-5D VAS

Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches sowie krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Der EQ-5D besteht aus einem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Die Werte der VAS-Skala reichen von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand), dabei spiegelt die VAS des EQ-5D den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin wider.

Die Fragebögen EORTC QLQ-C30, -OV28 und EQ-5D VAS wurden zu Baseline, dann alle 12 Wochen (± 7 Tage) für 2 Jahre bis zum Datenschnitt der primären Analyse ausgefüllt. Zusätzlich erfolgte eine Erhebung bei Beendigung der Studienmedikation. Nach der Krankheitsprogression erfolgte die Erhebung im Rahmen des Follow-up für PFS2 und OS alle 12 Wochen. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).

Für die drei Fragebögen EORTC QLQ-C30, -OV28 und EQ-5D VAS wurden folgende Analysen durchgeführt:

- **Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung:** Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 10 Punkte (für den EORTC QLQ-C30 und den -OV28 Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline oder die Patientin ist zu krank den Bogen auszufüllen) bzw. um mindestens 15 Punkte (für die EQ-5D VAS Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline oder die Patientin ist zu krank den Bogen auszufüllen). Patientinnen, die vor einer klinisch relevanten Verschlechterung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, um der gängigen Bewertungspraxis im Rahmen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Patientinnen, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und nicht gestorben waren, sowie Patientinnen die aufgrund der Höhe ihrer Baseline-Werte keine Verschlechterung aufweisen konnten, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der Messung zensiert. Patientinnen, die keine auswertbare post-Baseline-Messung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS, die einen Baseline-Wert aufweisen. 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 Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.
- **Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung:** Zeit von Randomisierung bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-OV28 (Zunahme um ≥ 10 Punkte) und für die EQ-5D VAS (Abnahme um ≥ 15 Punkte) im Vergleich zu Baseline ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline. Patientinnen, die nach einer klinisch relevanten Verschlechterung keine weitere Messung aufwiesen, gingen als Patientinnen mit Ereignis in die Analyse ein. Patientinnen, die keine dauerhafte klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen, wurden zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Patientinnen, die aufgrund der Höhe ihrer Baseline-Werte keine klinisch relevante Verschlechterung aufweisen konnten, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der Messung zensiert. Patientinnen, die vor einer klinisch relevanten Verschlechterung im Beobachtungszeitraum verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, um der gängigen Bewertungspraxis im Rahmen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Patientinnen, die keine auswertbare Messung zu Baseline oder keine post-Baseline-Messung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurde eine Sensitivitätsanalyse mit angepassten Zensierungsregeln durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.4). Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS. Das HR mit dem dazugehörigen 95% KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | <p>berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>Für die Endpunkte zur patientenberichteten Morbidität wurde der Datenschnitt vom 22.03.2020 dargestellt, da das <i>Follow-up</i> für diese Endpunkte zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen war.</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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|--|--------------------------------|--|--|----------------------------|----------------------------------|
| Patientenberichtete Morbidität | 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), EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) und EQ-5D VAS operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen selbstständig jeweils zu Beginn der Studienvsiste ausgefüllt, damit die Patientinnen in der persönlichen Einschätzung ihrer Symptomatik und ihres Gesundheitszustandes nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Durch das doppelblinde Studiendesign der Studie PAOLA-1 war die Verblindung aller Beteiligten inklusive der Patientinnen 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 Patientin erforderten, erlaubt. Die Studienmedikation wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt der patientenberichteten Morbidität (22.03.2020) bei 2,7% der Patientinnen (7 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 8,3% (11 von 132) der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor der letzten Erhebung der patientenberichteten Morbidität entblindet. Das Studiendesign hat somit nur einen geringen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung und der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).

Insgesamt war die Rücklaufquote der Fragebögen in beiden Behandlungsarmen hoch und erst nach Visite 23 (Tag 673) unter 70% (Tabelle 4-29).

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 4-29 liefert einen Überblick zu den entsprechenden Rücklaufquoten der drei Fragebögen pro Visite.

Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS (FAS)

| Studie PAOLA-1 Mess- instrument Zeitpunkt | Olaparib+Bevacizumab (N=255) | | | Placebo+Bevacizumab (N=132) | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| | Erwartete Anzahl Fragebögen | Erhaltene Anzahl Fragebögen | Rücklauf- quote (%) | Erwartete Anzahl Fragebögen | Erhaltene Anzahl Fragebögen | Rücklauf- quote (%) |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | |
| Visite 1 (Tag 1) | 255 | 251 | 98,4 | 132 | 127 | 96,2 |
| Visite 7 (Tag 85) | 232 | 210 | 90,5 | 127 | 110 | 86,6 |
| Visite 11 (Tag 169) | 218 | 192 | 88,1 | 113 | 98 | 86,7 |
| Visite 13 (Tag 253) | 203 | 174 | 85,7 | 102 | 86 | 84,3 |
| Visite 15 (Tag 337) | 193 | 169 | 87,6 | 90 | 80 | 88,9 |

| Studie PAOLA-1 Mess- instrument Zeitpunkt | Olaparib+Bevacizumab (N=255) | | | Placebo+Bevacizumab (N=132) | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| | Erwartete Anzahl Fragebögen | Erhaltene Anzahl Fragebögen | Rücklauf- quote (%) | Erwartete Anzahl Fragebögen | Erhaltene Anzahl Fragebögen | Rücklauf- quote (%) |
| Visite 17 (Tag 421) | 179 | 155 | 86,6 | 74 | 65 | 87,8 |
| Visite 19 (Tag 505) | 169 | 148 | 87,6 | 65 | 60 | 92,3 |
| Visite 21 (Tag 589) | 156 | 131 | 84,0 | 52 | 44 | 84,6 |
| Visite 23 (Tag 673) | 141 | 124 | 87,9 | 42 | 37 | 88,1 |
| Visite 25 (Tag 757) | 3 | 1 | 33,3 | 2 | 2 | 100 |
| EORTC QLQ-OV28 | | | | | | |
| Visite 1 (Tag 1) | 255 | 251 | 98,4 | 132 | 126 | 95,5 |
| Visite 7 (Tag 85) | 232 | 211 | 90,9 | 127 | 109 | 85,8 |
| Visite 11 (Tag 169) | 218 | 193 | 88,5 | 113 | 98 | 86,7 |
| Visite 13 (Tag 253) | 203 | 173 | 85,2 | 102 | 86 | 84,3 |
| Visite 15 (Tag 337) | 193 | 169 | 87,6 | 90 | 80 | 88,9 |
| Visite 17 (Tag 421) | 179 | 155 | 86,6 | 74 | 65 | 87,8 |
| Visite 19 (Tag 505) | 169 | 147 | 87,0 | 65 | 60 | 92,3 |
| Visite 21 (Tag 589) | 156 | 131 | 84,0 | 52 | 44 | 84,6 |
| Visite 23 (Tag 673) | 141 | 125 | 88,7 | 42 | 37 | 88,1 |
| Visite 25 (Tag 757) | 3 | 1 | 33,3 | 2 | 2 | 100 |
| EQ-5D | | | | | | |
| Visite 1 (Tag 1) | 255 | 247 | 96,9 | 132 | 127 | 96,2 |
| Visite 7 (Tag 85) | 232 | 208 | 89,7 | 127 | 109 | 85,8 |
| Visite 11 (Tag 169) | 218 | 192 | 88,1 | 113 | 97 | 85,8 |
| Visite 13 (Tag 253) | 203 | 172 | 84,7 | 102 | 85 | 83,3 |

| Studie PAOLA-1 Mess- instrument Zeitpunkt | Olaparib+Bevacizumab (N=255) | | | Placebo+Bevacizumab (N=132) | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| | Erwartete Anzahl Fragebögen | Erhaltene Anzahl Fragebögen | Rücklauf- quote (%) | Erwartete Anzahl Fragebögen | Erhaltene Anzahl Fragebögen | Rücklauf- quote (%) |
| Visite 15 (Tag 337) | 193 | 167 | 86,5 | 90 | 80 | 88,9 |
| Visite 17 (Tag 421) | 179 | 154 | 86,0 | 74 | 64 | 86,5 |
| Visite 19 (Tag 505) | 169 | 148 | 87,6 | 65 | 59 | 90,8 |
| Visite 21 (Tag 589) | 156 | 129 | 82,7 | 52 | 44 | 84,6 |
| Visite 23 (Tag 673) | 141 | 123 | 87,2 | 42 | 37 | 88,1 |
| Visite 25 (Tag 757) | 3 | 1 | 33,3 | 2 | 2 | 100 |

Quelle: [86].
 Datenschnitt: 22.03.2020.
 Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status).
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 9 bis Abbildung 17 zeigen die Mittelwerte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit getrennt nach Studienarm, Abbildung 18 bis Abbildung 24 der Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 und Abbildung 25 entsprechend die EQ-5D VAS.

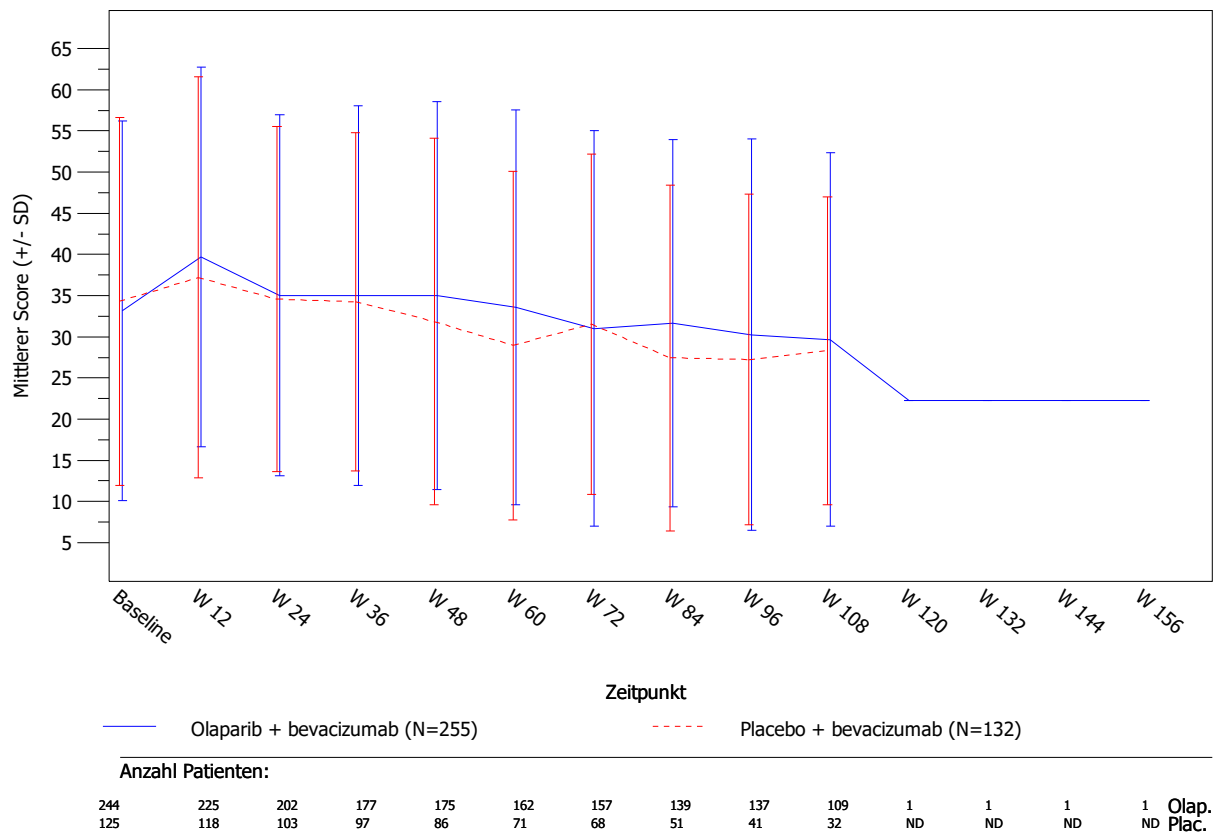


Abbildung 9: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

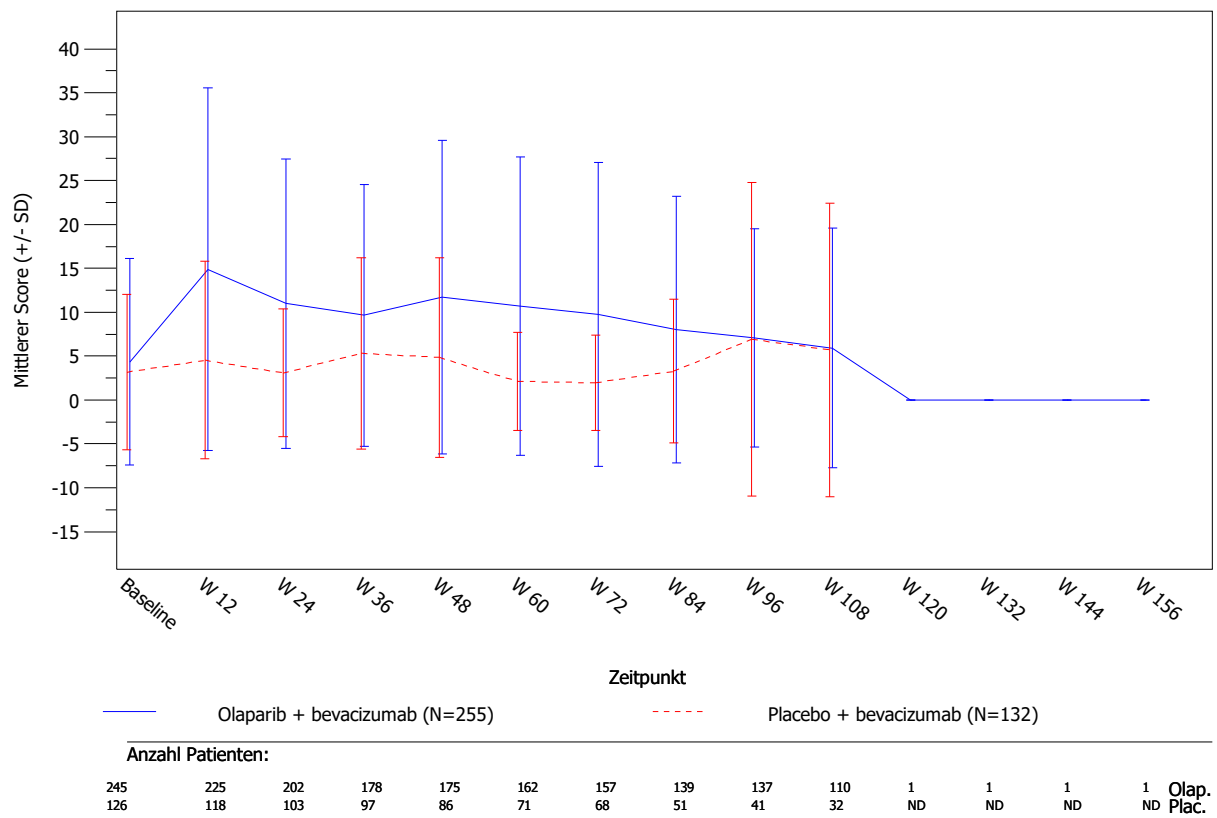


Abbildung 10: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

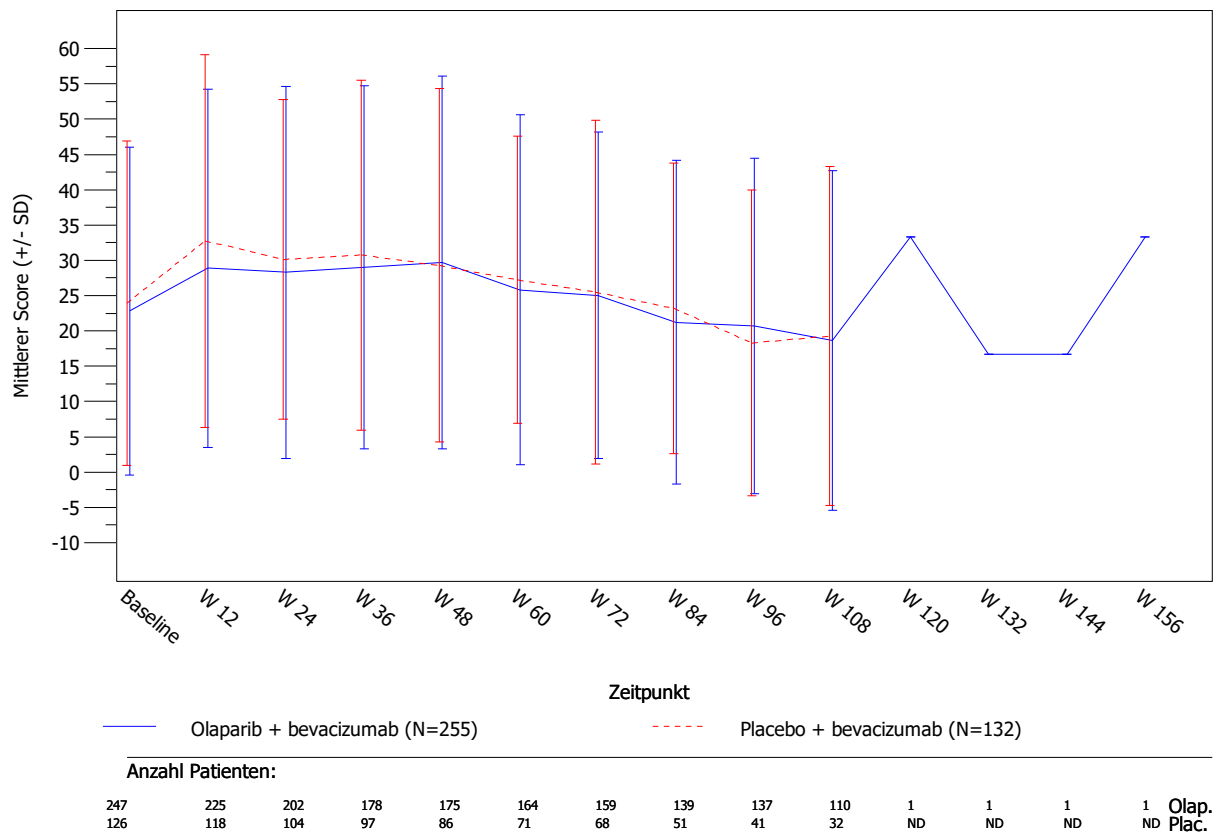


Abbildung 11: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

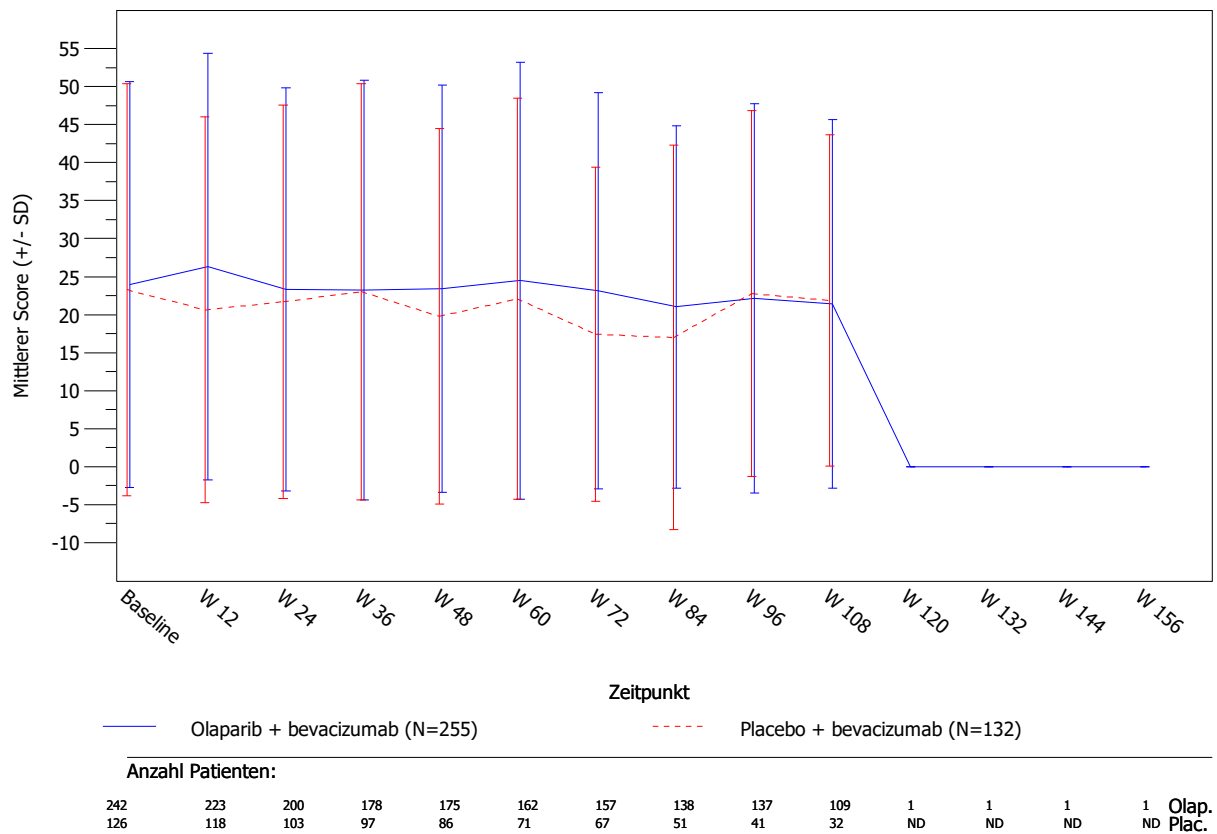


Abbildung 12: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

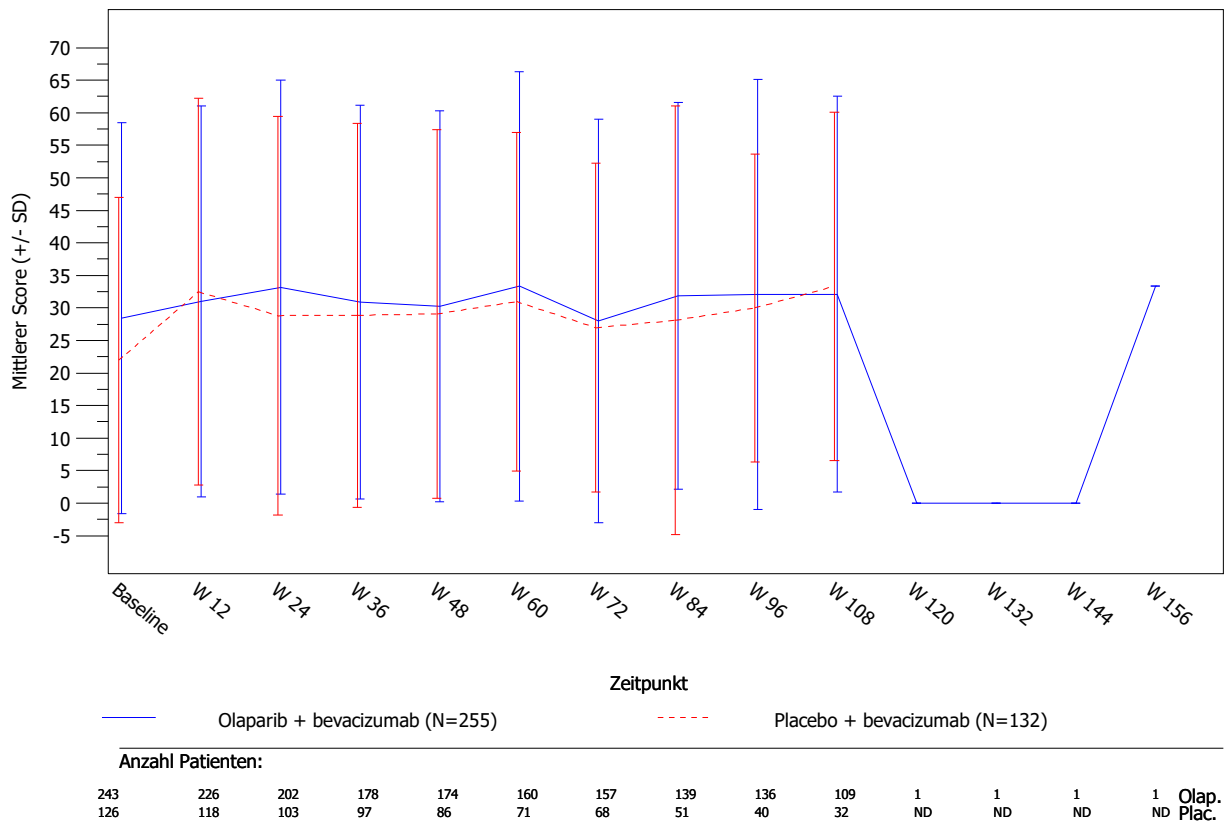


Abbildung 13: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

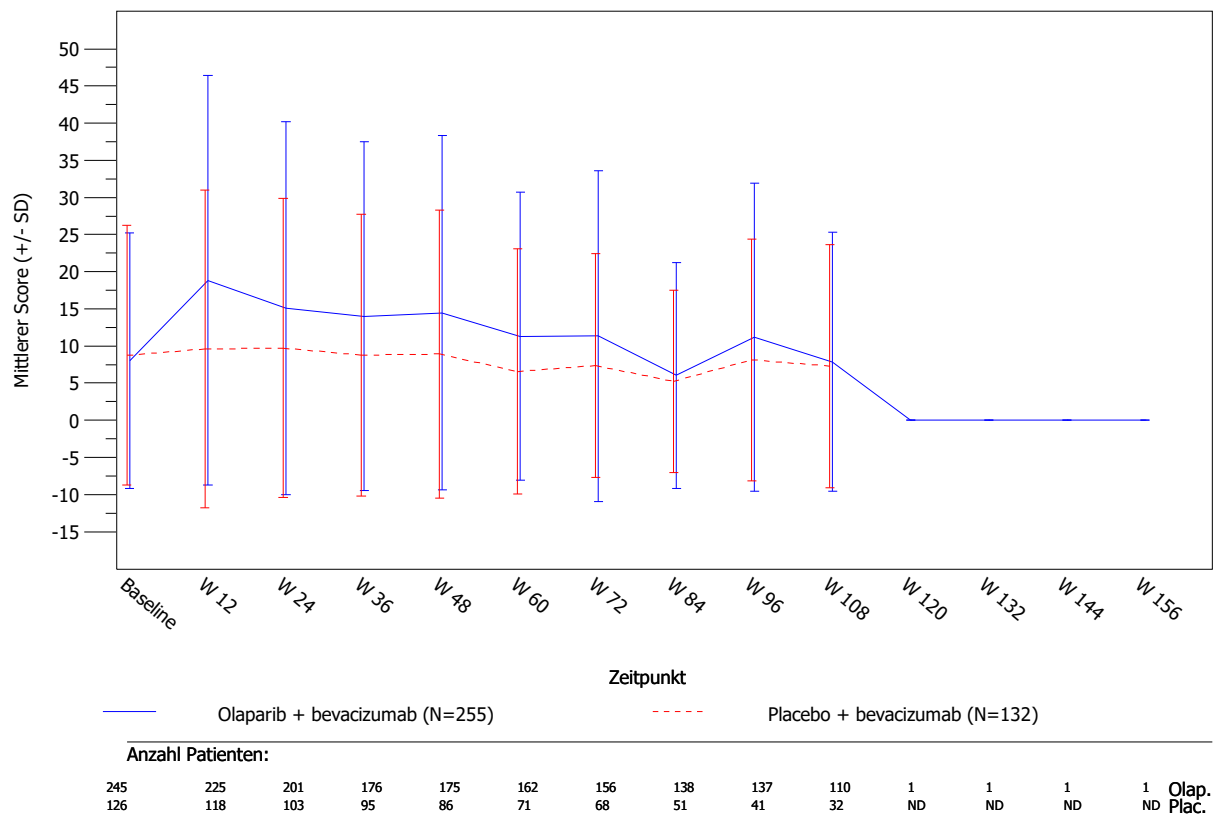


Abbildung 14: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

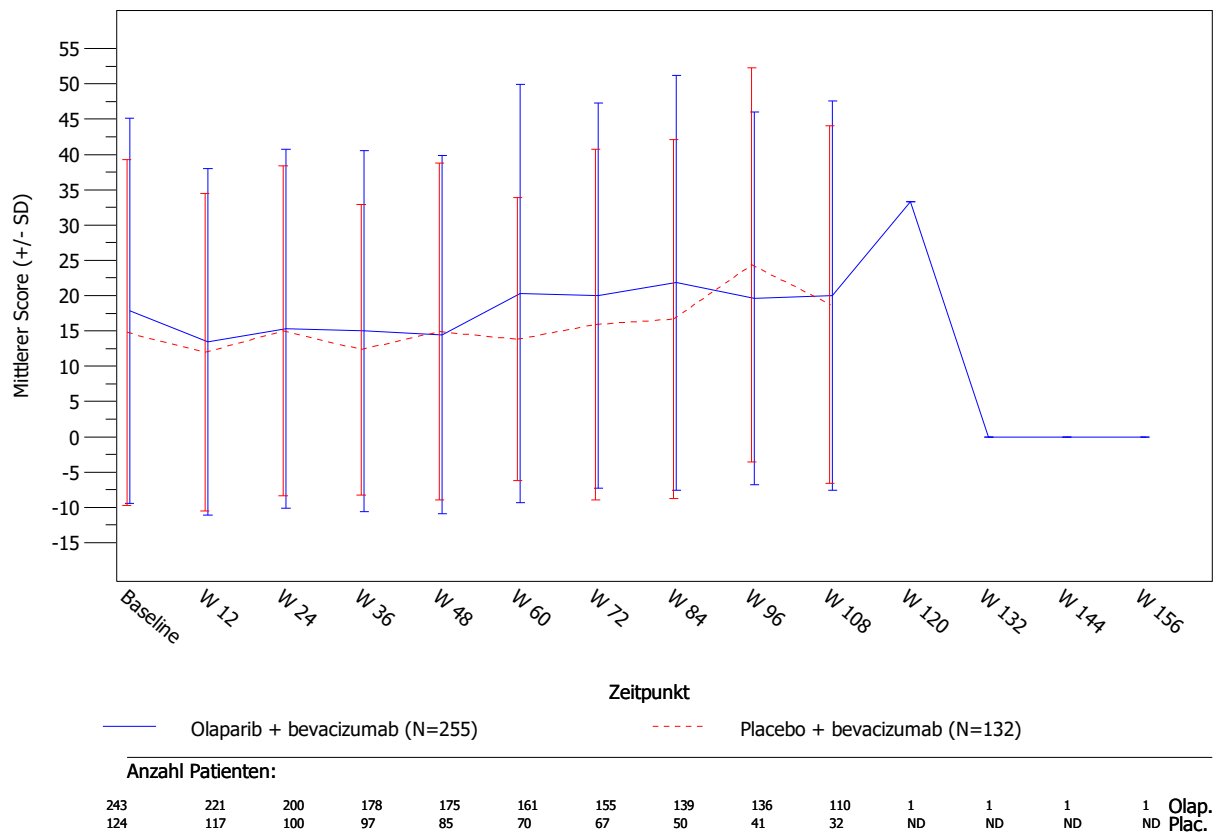


Abbildung 15: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

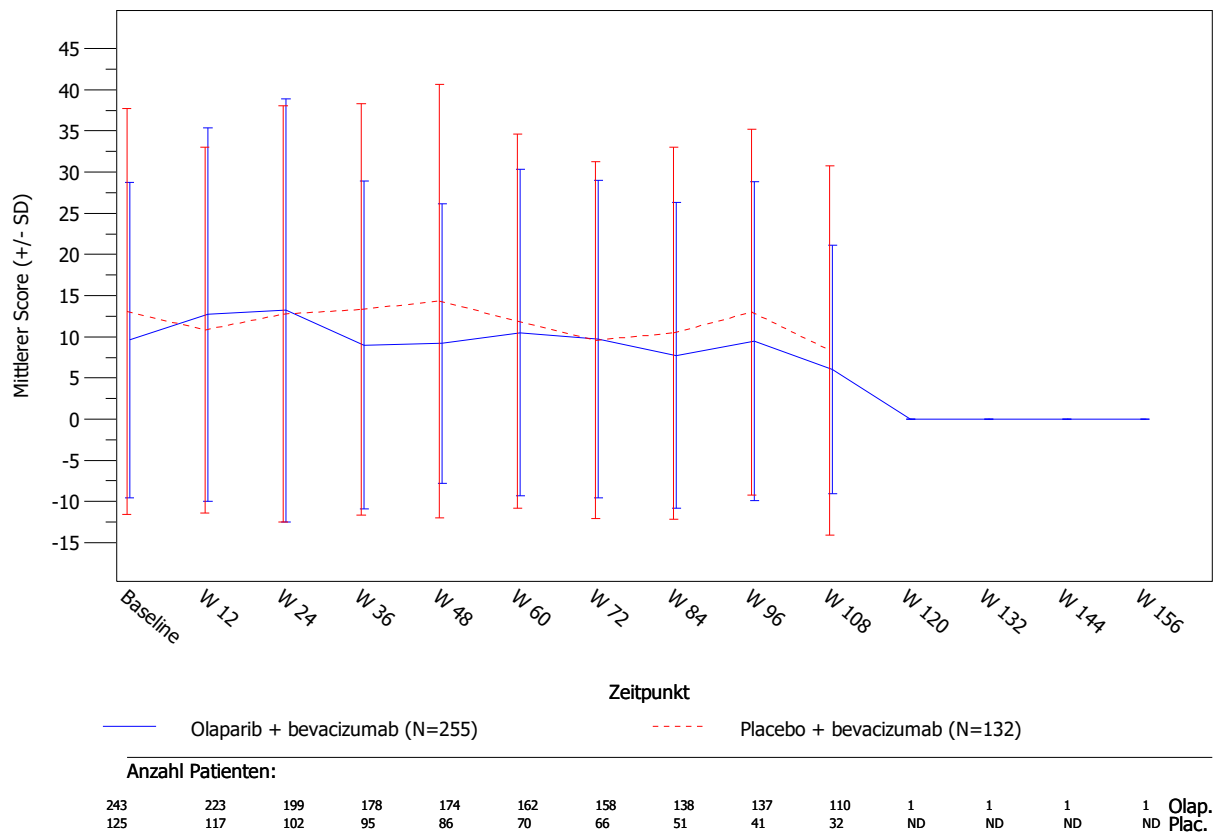


Abbildung 16: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

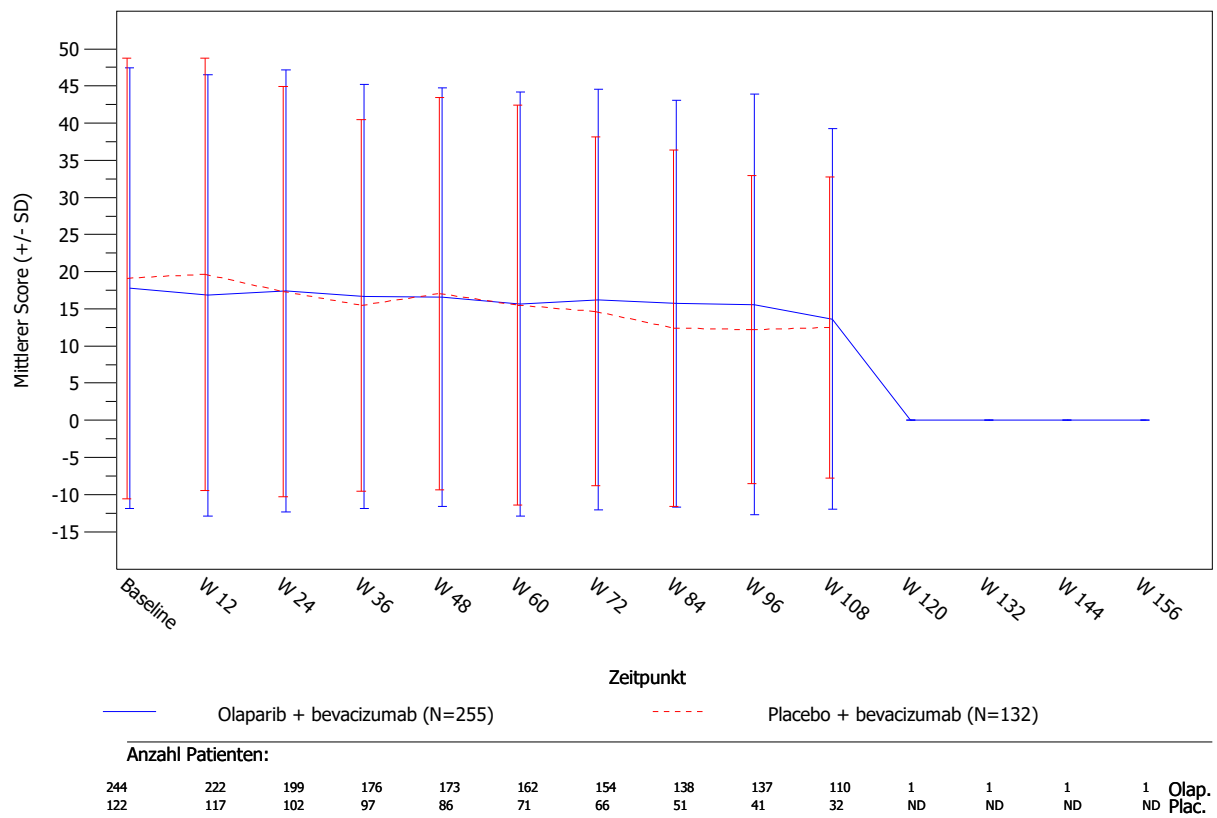


Abbildung 17: Mittelwert über die Zeit der Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

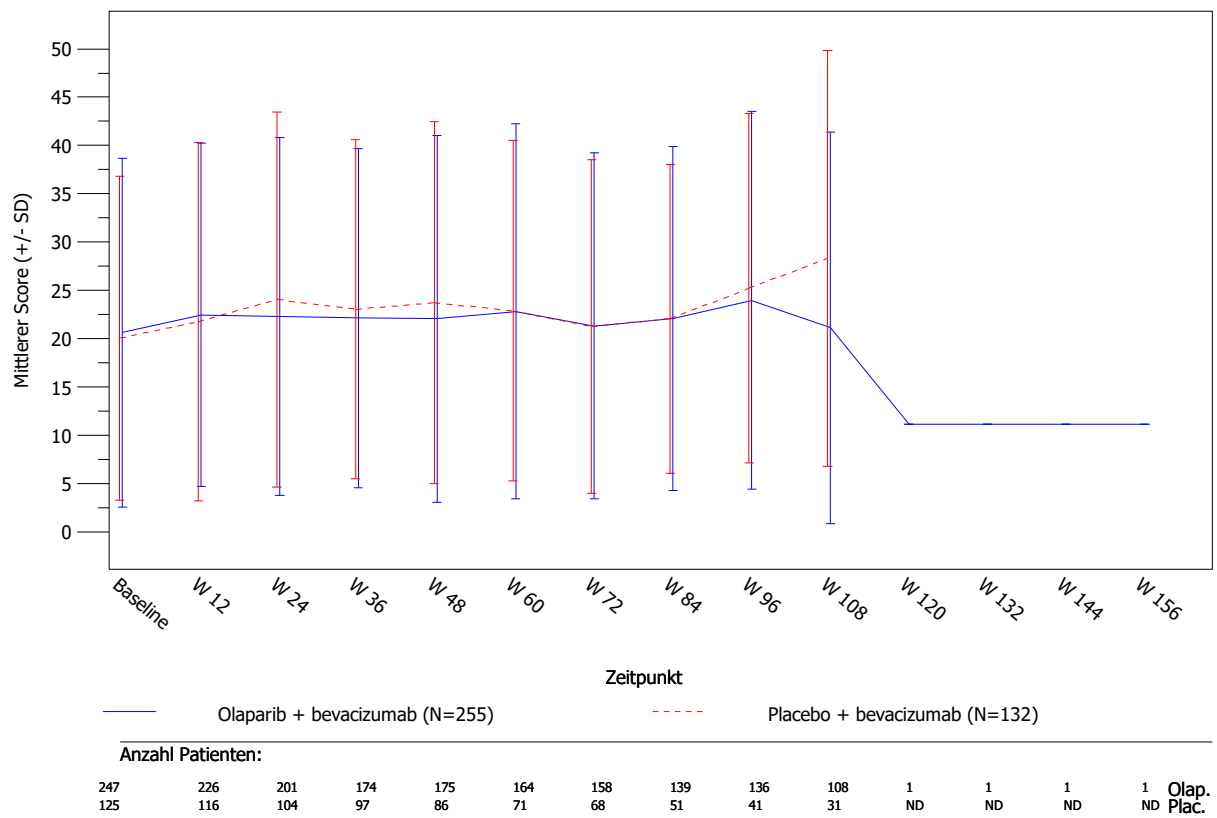


Abbildung 18: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Abdominale/gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)
Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

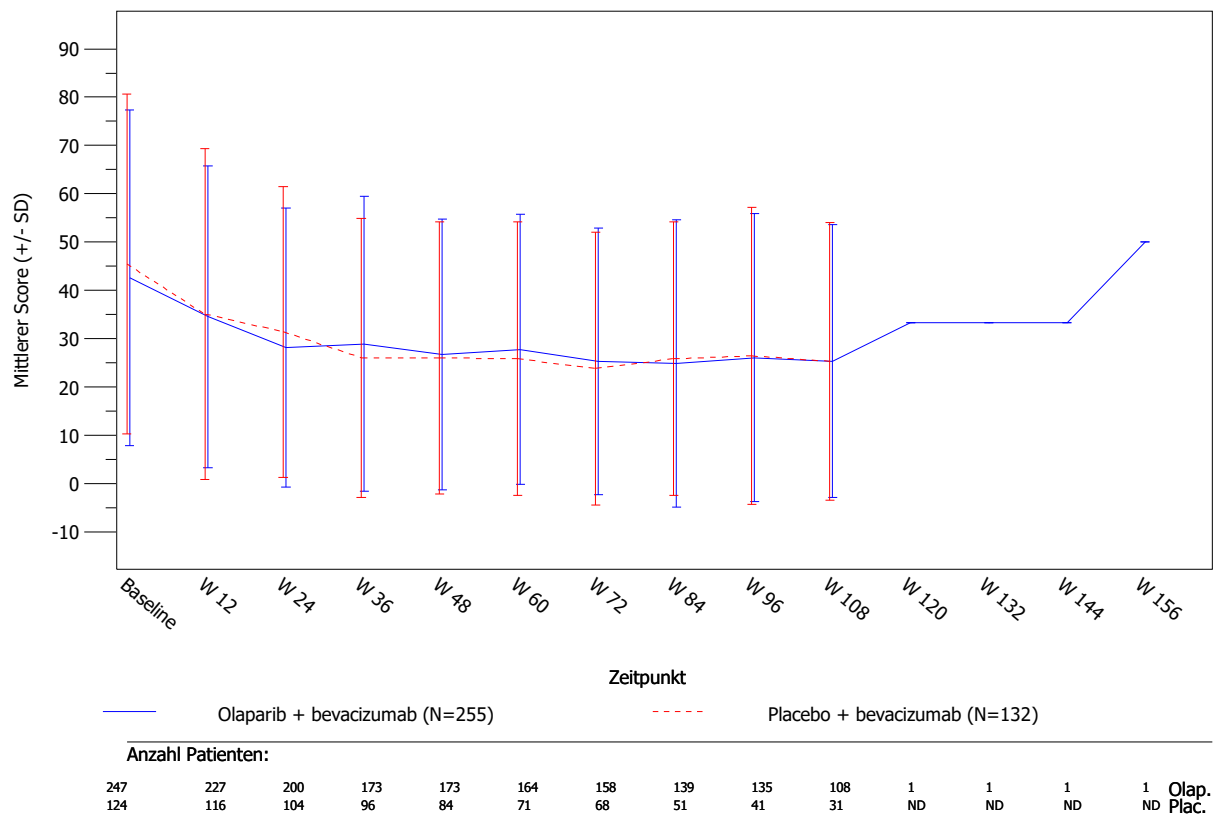


Abbildung 19: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

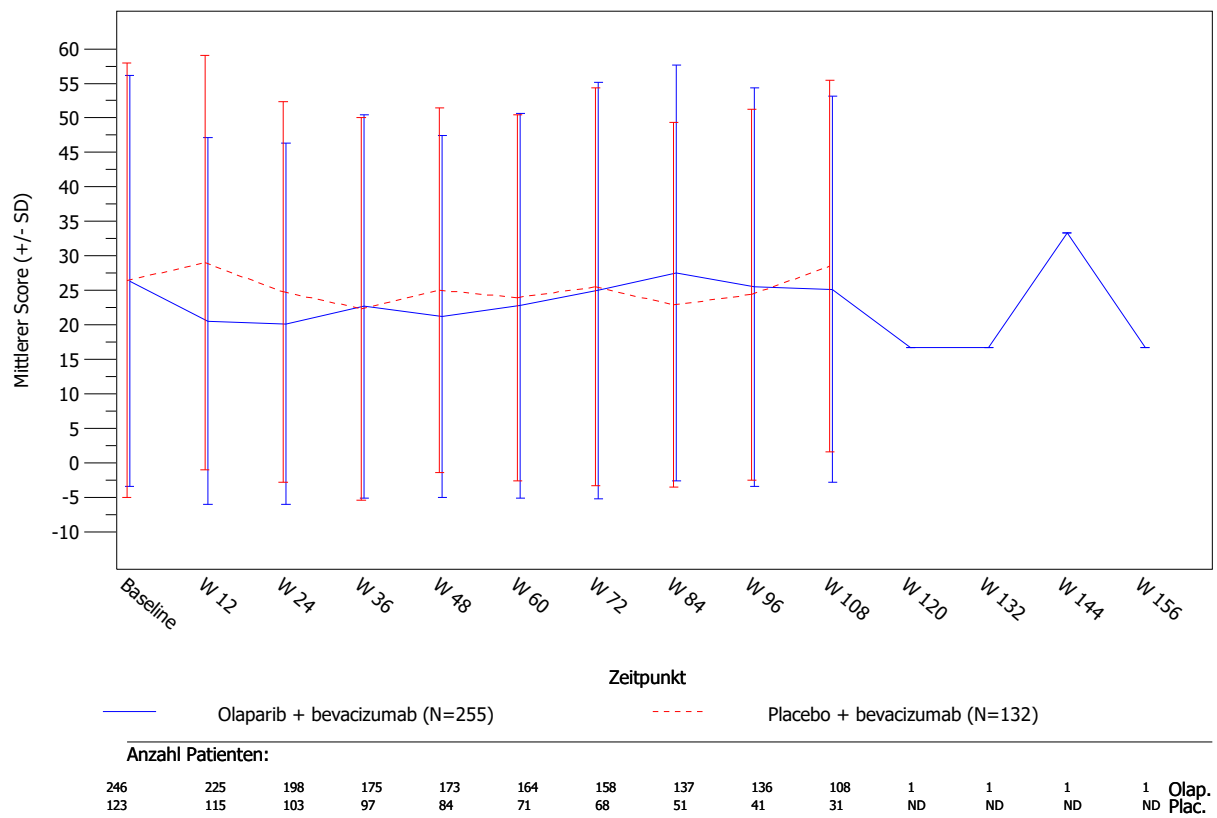


Abbildung 20: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Hormonelle Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

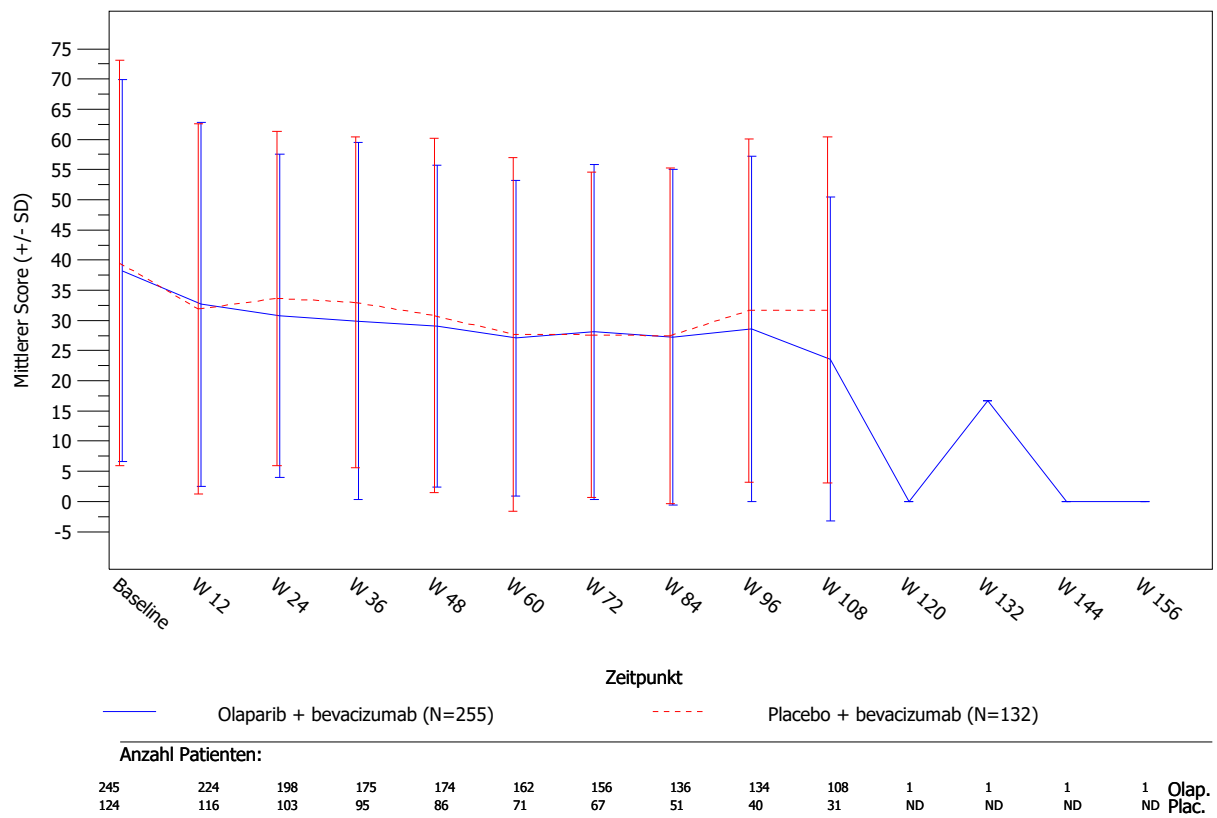


Abbildung 21: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

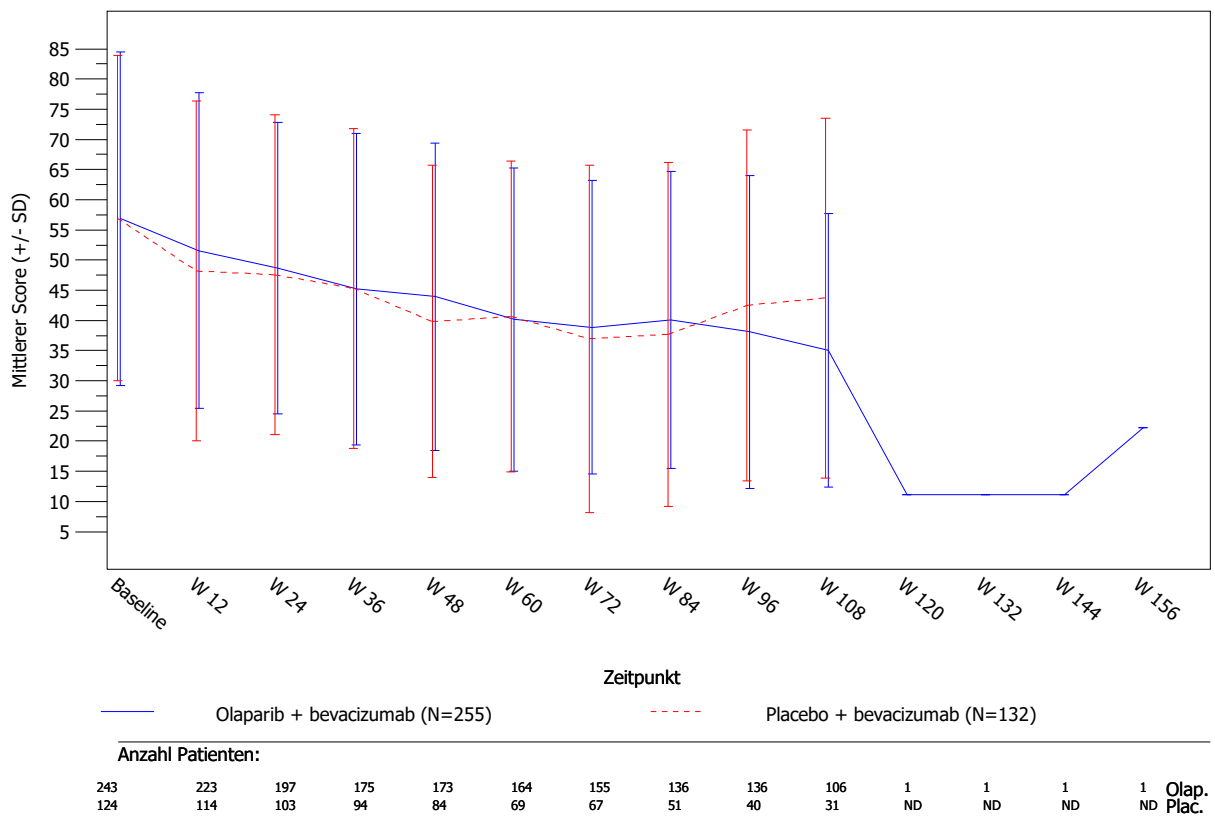


Abbildung 22: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)
Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

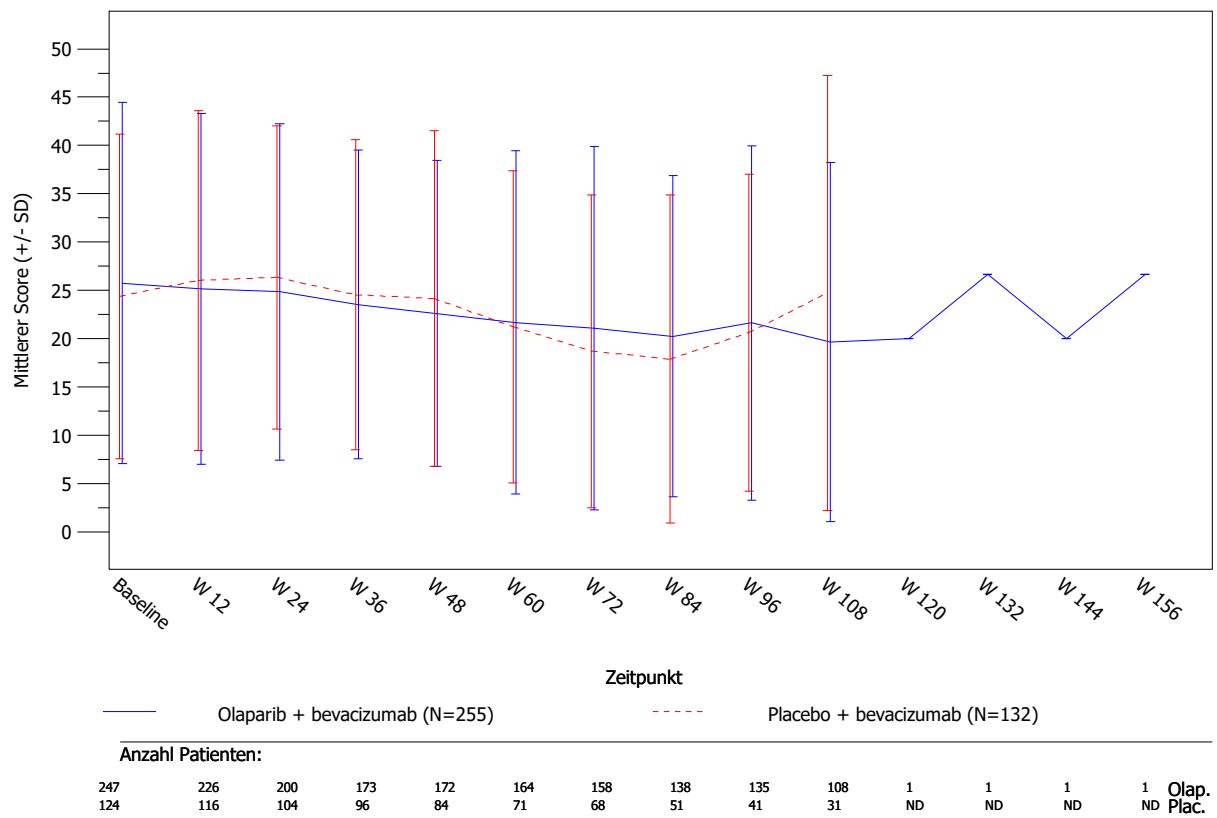


Abbildung 23: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)
 Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

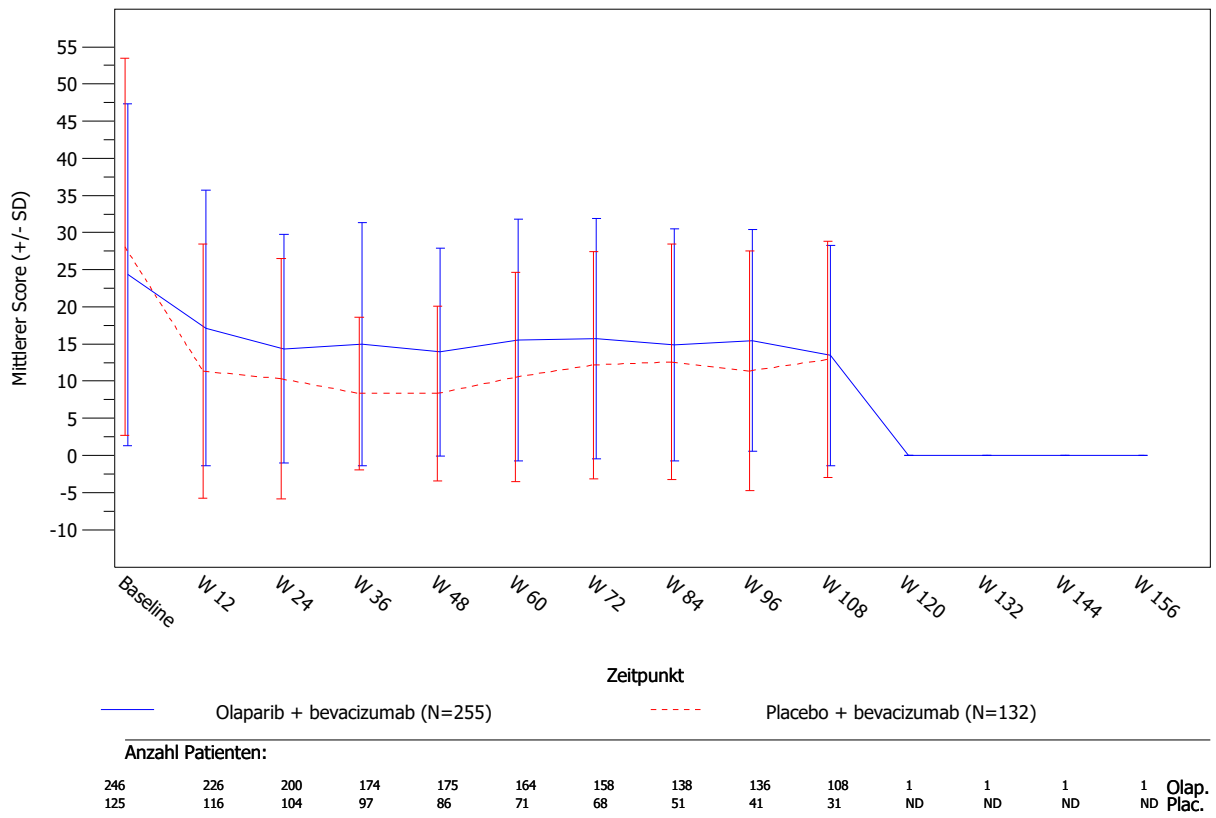


Abbildung 24: Mittelwert über die Zeit der Symptomskala Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

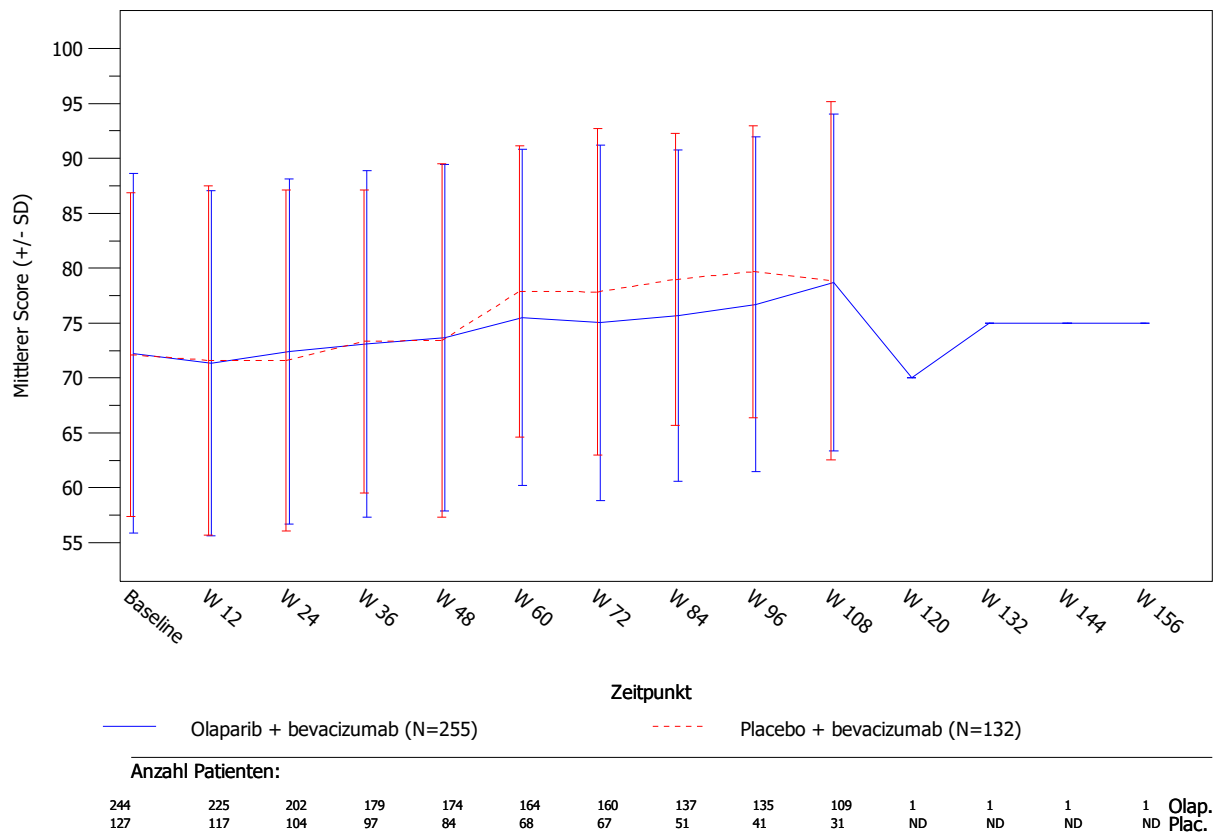


Abbildung 25: Mittelwert über die Zeit der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

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.

Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-30: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 bzw. um mindestens 15 Punkte für die EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab |
|--------------------------------|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | HR ^b [95%-KI] p-Wert |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | | |
| Fatigue | 255 | 199 (78,0) | 5,6 [3,1; 6,0] | 132 | 98 (74,2) | 5,7 [5,5; 11,1] | 1,10 [0,86; 1,41] 0,4815 |
| Übelkeit und Erbrechen | 255 | 178 (69,8) | 5,8 [5,6; 8,7] | 132 | 70 (53,0) | 19,2 [12,7; 23,5] | 1,81 [1,37; 2,42] <0,0001 |
| Schmerzen | 255 | 183 (71,8) | 5,8 [5,6; 8,3] | 132 | 95 (72,0) | 5,6 [3,0; 8,1] | 0,92 [0,72; 1,19] 0,5505 |
| Dyspnoe | 255 | 125 (49,0) | 20,7 [16,0; 52,5] | 132 | 67 (50,8) | 18,7 [12,3; 24,9] | 0,92 [0,68; 1,25] 0,5796 |
| Schlaflosigkeit | 255 | 159 (62,4) | 11,3 [8,4; 14,0] | 132 | 91 (68,9) | 8,3 [5,6; 11,1] | 0,73 [0,56; 0,95] 0,0185 |
| Appetitverlust | 255 | 146 (57,3) | 13,6 [11,1; 22,1] | 132 | 65 (49,2) | 22,3 [16,6; 28,7] | 1,42 [1,06; 1,92] 0,0227 |
| Verstopfung | 255 | 133 (52,2) | 19,9 [16,6; 23,4] | 132 | 69 (52,3) | 19,7 [14,0; 22,3] | 1,03 [0,77; 1,39] 0,8313 |
| Diarrhö | 255 | 124 (48,6) | 24,0 [16,6; 25,9] | 132 | 58 (43,9) | 23,5 [19,9; 35,0] | 1,15 [0,84; 1,58] 0,4093 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 255 | 77 (30,2) | 38,4 [38,4; NE] | 132 | 48 (36,4) | NE [NE; NE] | 0,72 [0,50; 1,04] 0,0709 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab |
|---|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | HR ^b [95%-KI] p-Wert |
| EORTC QLQ-OV28 | | | | | | | |
| Abdominale/ gastrointestinale Symptome | 255 | 169 (66,3) | 11,1 [8,3; 14,0] | 132 | 89 (67,4) | 8,3 [5,7; 11,3] | 0,88 [0,68; 1,15] 0,3509 |
| Periphere Neuropathie | 255 | 114 (44,7) | 25,3 [18,6; NE] | 132 | 58 (43,9) | 23,0 [12,7; NE] | 0,93 [0,68; 1,29] 0,6541 |
| Hormonelle Symptome | 255 | 135 (52,9) | 19,1 [14,3; 24,2] | 132 | 76 (57,6) | 11,3 [5,6; 19,1] | 0,75 [0,56; 0,996] 0,0462 |
| Körperbild | 255 | 126 (49,4) | 21,9 [12,7; NE] | 132 | 71 (53,8) | 18,7 [11,5; 25,1] | 0,93 [0,70; 1,26] 0,6383 |
| Einstellung bezüglich Krankheit/ Behandlung | 255 | 134 (52,5) | 12,2 [8,3; 24,1] | 132 | 65 (49,2) | 17,5 [11,2; NE] | 1,15 [0,86; 1,57] 0,3624 |
| Nebenwirkungen einer Chemotherapie | 255 | 135 (52,9) | 17,9 [12,0; 24,6] | 132 | 82 (62,1) | 11,1 [8,3; 16,6] | 0,75 [0,57; 0,997] 0,0450 |
| Einzelfragen | 255 | 127 (49,8) | 21,9 [16,6; 25,7] | 132 | 64 (48,5) | 19,4 [16,4; NE] | 1,01 [0,75; 1,38] 0,9536 |
| EQ-5D | | | | | | | |
| VAS | 255 | 116 (45,5) | 25,3 [17,5; NE] | 132 | 58 (43,9) | 26,7 [19,9; NE] | 1,05 [0,77; 1,46] 0,7493 |
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). 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 <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | |

EORTC QLQ-C30

Für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte die folgenden Ergebnisse.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für das Symptom Übelkeit und Erbrechen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 1,81 [1,37; 2,42]; $p < 0,0001$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm verschlechterte sich das Symptom Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte bei 69,8% der Patientinnen, im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 53,0% der Patientinnen. Der Median lag im Behandlungsarm bei 5,8 Monaten. Im Vergleichsarm lag der Median bei 19,2 Monaten.

Für das Symptom Appetitverlust zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 1,42 [1,06; 1,92], $p = 0,0227$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm verschlechterte sich das Symptom Appetitverlust um mindestens 10 Punkte bei 57,3% der Patientinnen, im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 49,2% der Patientinnen. Der Median lag im Behandlungsarm bei 13,6 Monaten. Im Vergleichsarm lag der Median bei 22,3 Monaten.

Hinsichtlich des Symptoms Schlaflosigkeit zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95], $p = 0,0185$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm verschlechterte sich das Symptom Schlaflosigkeit bei 62,4% der Patientinnen, im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 68,9% der Patientinnen. Der Median lag im Behandlungsarm bei 11,3 Monaten. Im Vergleichsarm lag der Median bei 8,3 Monaten.

Für alle anderen Symptome des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Olaparib+Bevacizumab und Placebo+Bevacizumab.

In Abbildung 26 bis Abbildung 34 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Symptome des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

EORTC QLQ-OV28

Für die Symptomskalen des krankheitsspezifischen Moduls EORTC QLQ-OV28 zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte die folgenden Ergebnisse.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-OV28 zeigte sich für die Symptomskala Hormonelle Symptome ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,75 [0,56; 0,996], $p = 0,0462$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm verschlechterte sich die Symptomskala Hormonelle Symptome um mindestens 10 Punkte bei 52,9% der Patientinnen, im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 57,6% der Patientinnen. Die mediane Zeit bis

zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung lag im Behandlungsarm bei 19,1 Monaten. Im Vergleichsarm lag der Median bei 11,3 Monaten.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-OV28 zeigte sich für die Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,997], p=0,0450). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm verschlechterte sich die Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie um mindestens 10 Punkte bei 52,9% der Patientinnen, im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 62,1% der Patientinnen. Die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung lag im Behandlungsarm bei 17,9 Monaten. Im Vergleichsarm lag der Median bei 11,1 Monaten.

Für alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 (Abdominale/gastrointestinale Symptome, Periphere Neuropathie, Körperbild, Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung, Einzelfragen) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Olaparib+Bevacizumab und Placebo+Bevacizumab hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 35 bis Abbildung 41 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Skalen des EORTC QLQ-OV28 dargestellt.

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigte sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In Abbildung 42 ist die Kaplan-Meier-Kurve für die EQ-5D VAS für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte dargestellt.

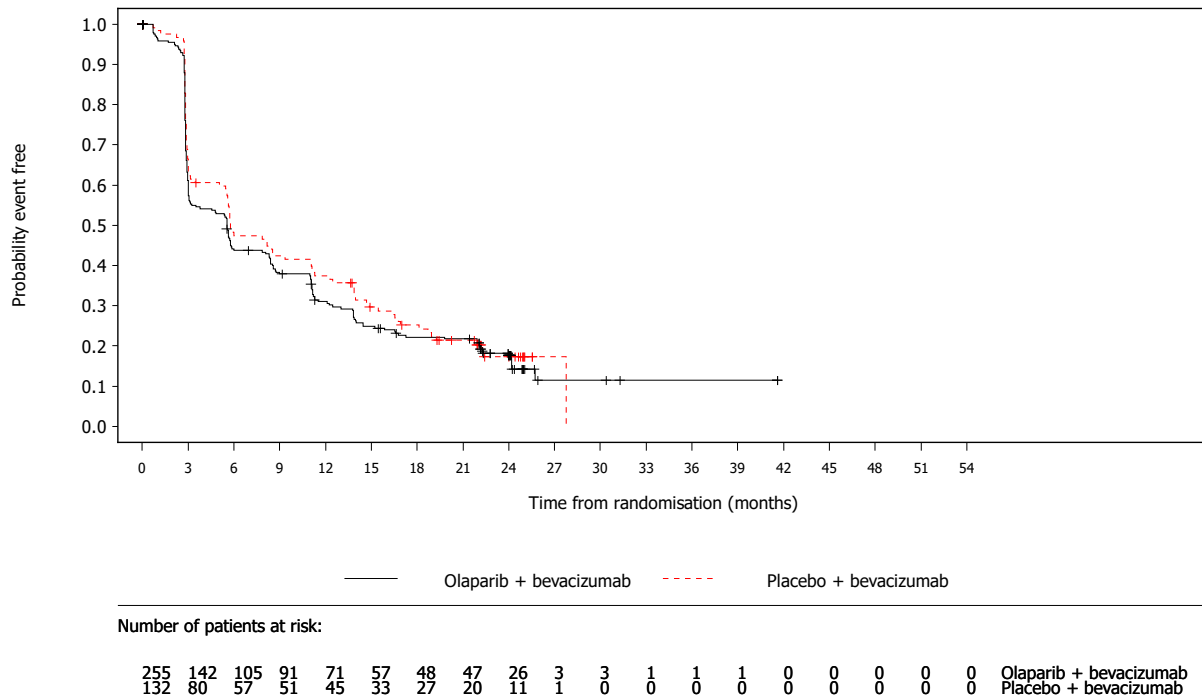


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

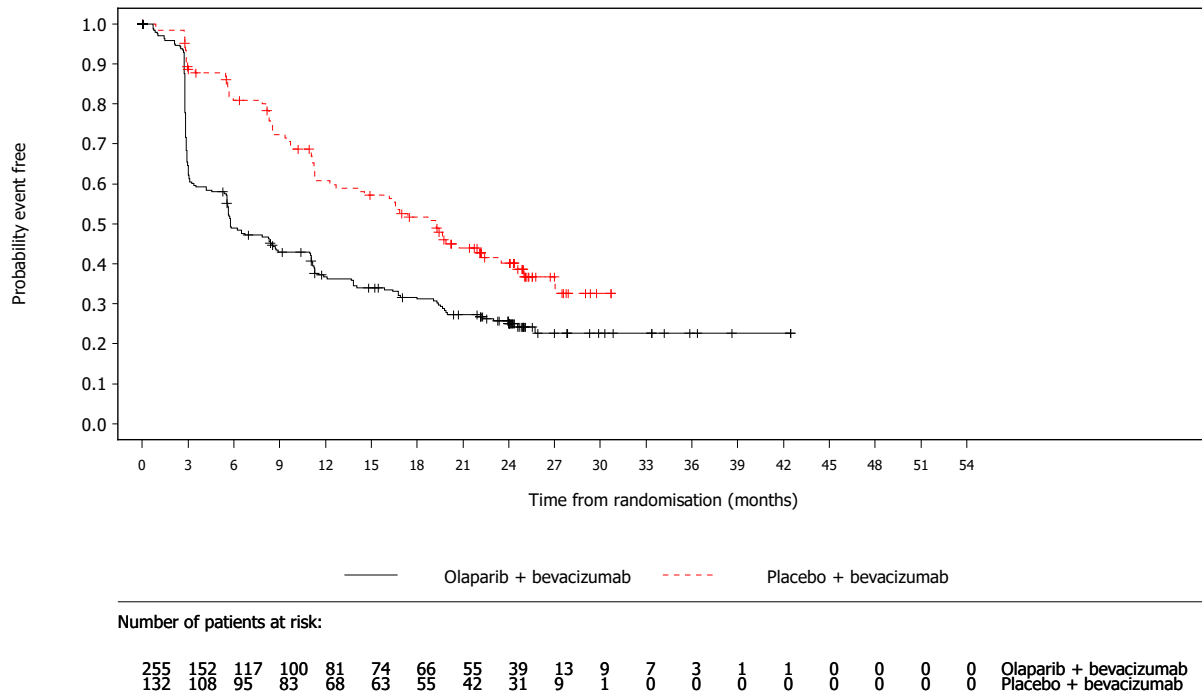


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

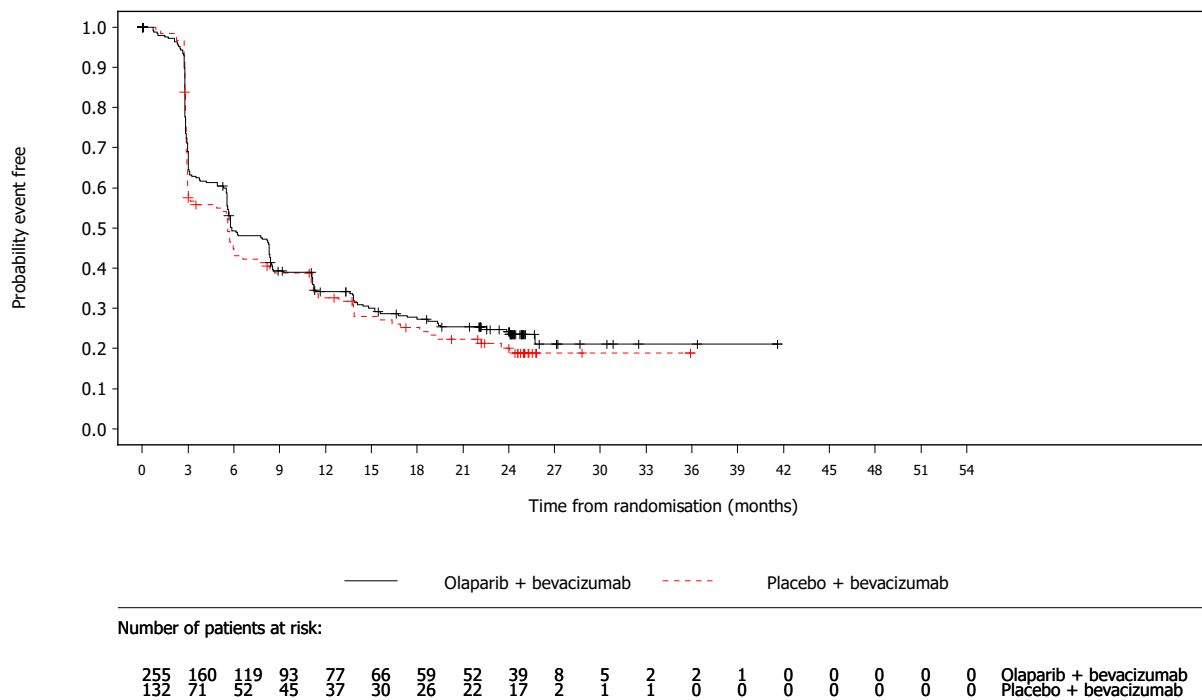


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

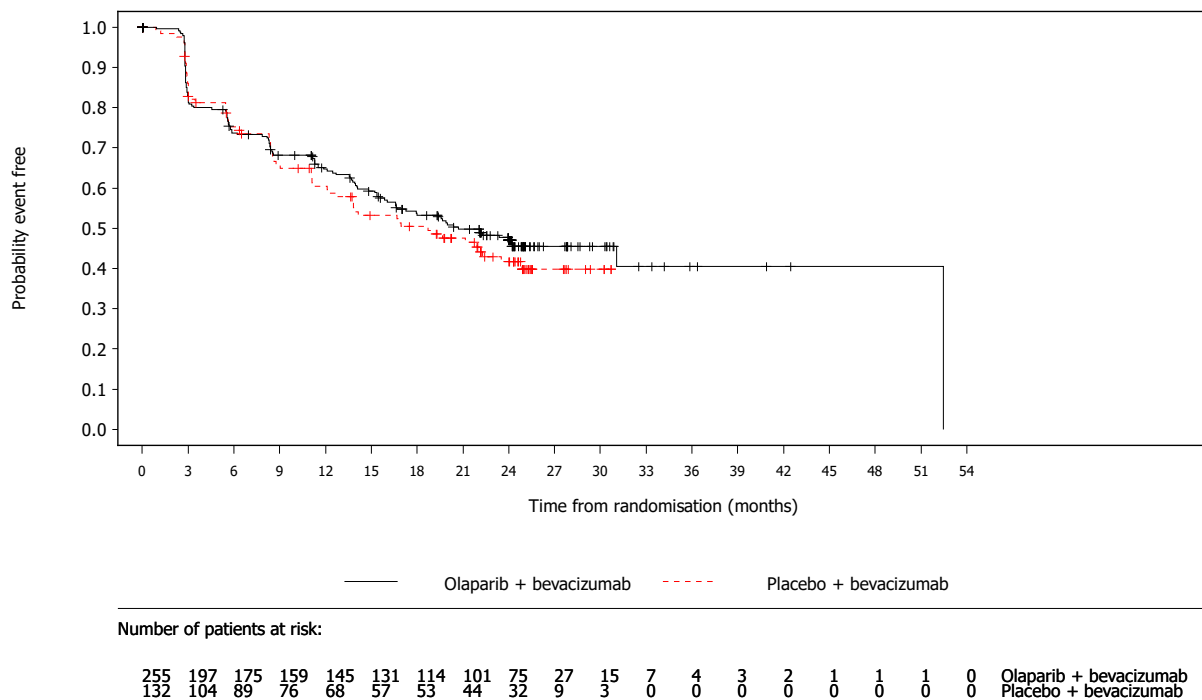


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

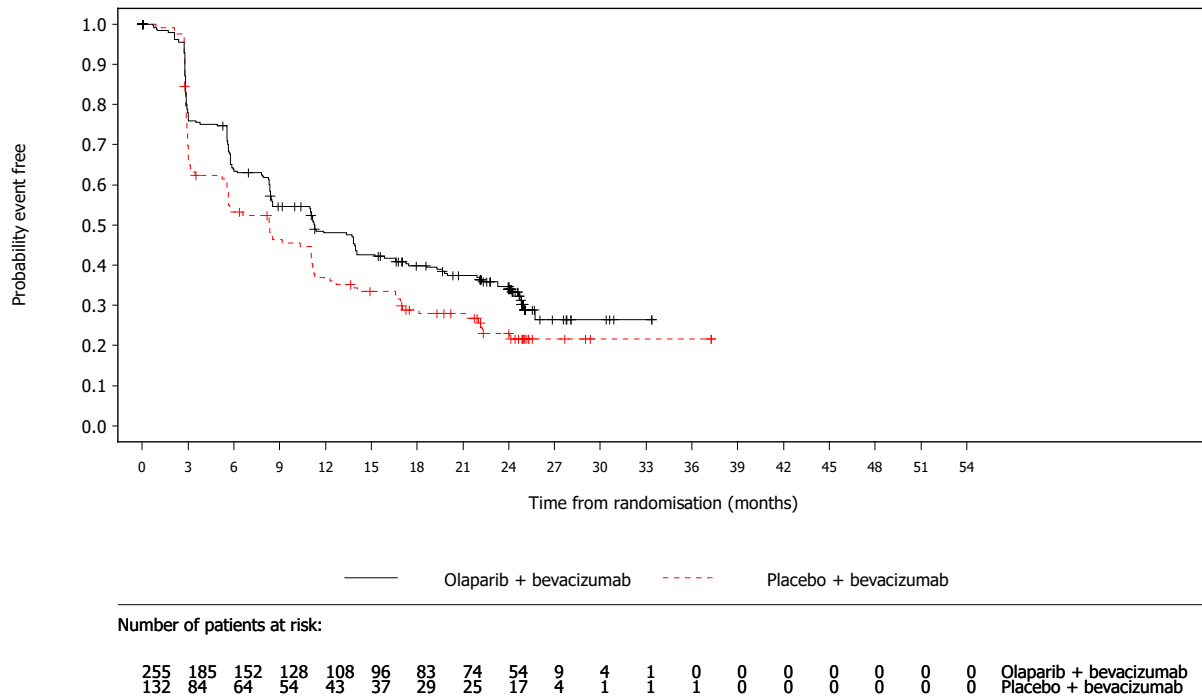


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

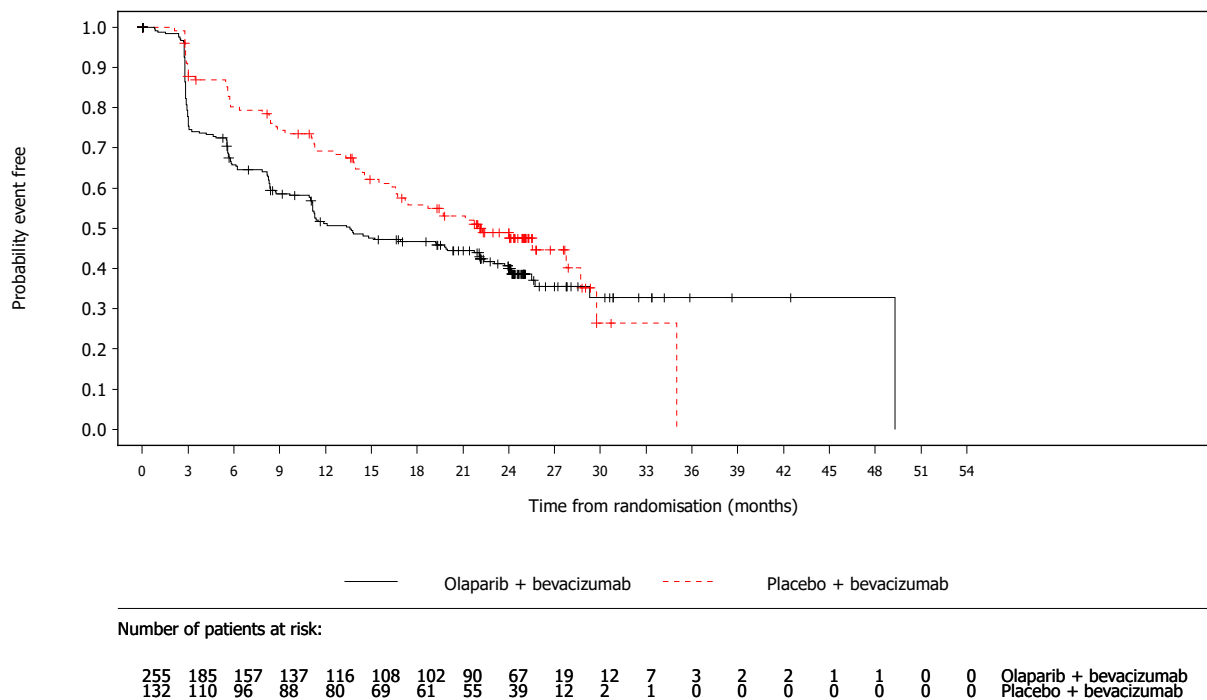


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

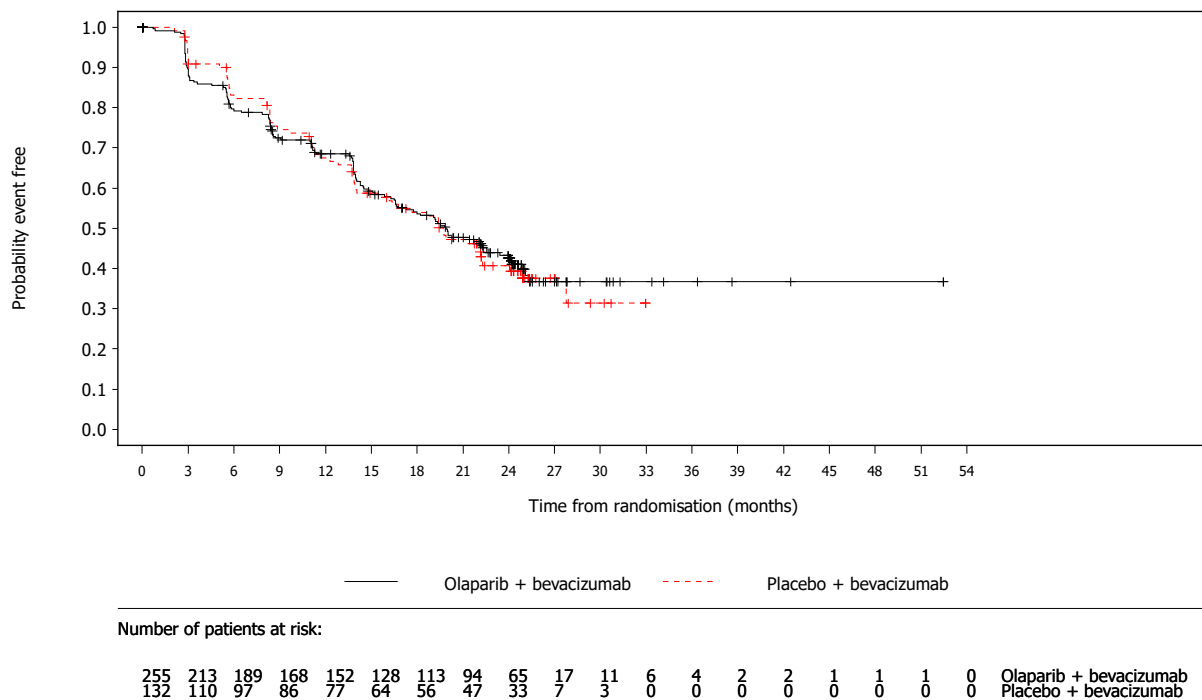


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

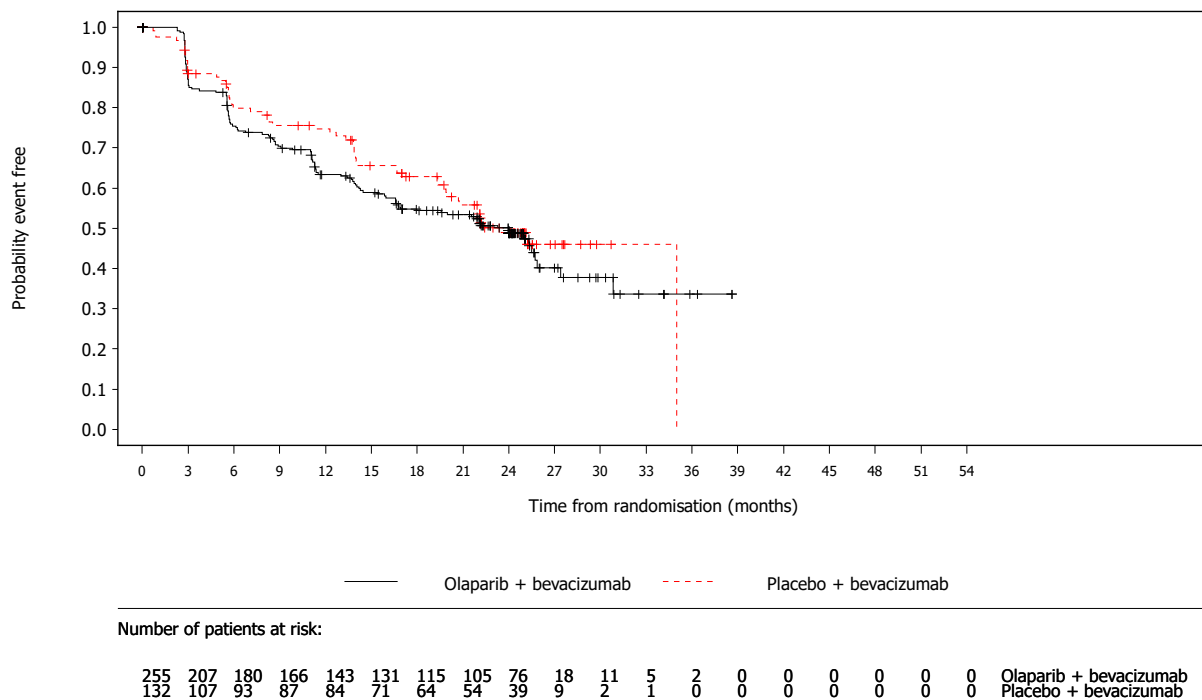


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

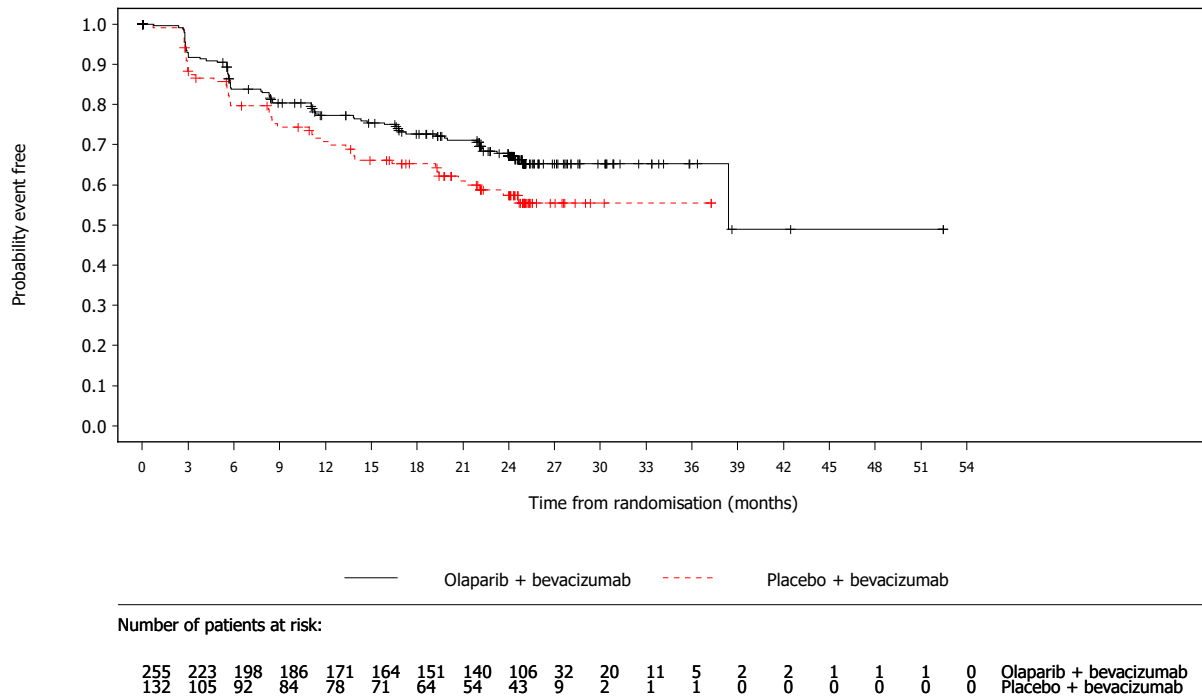


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

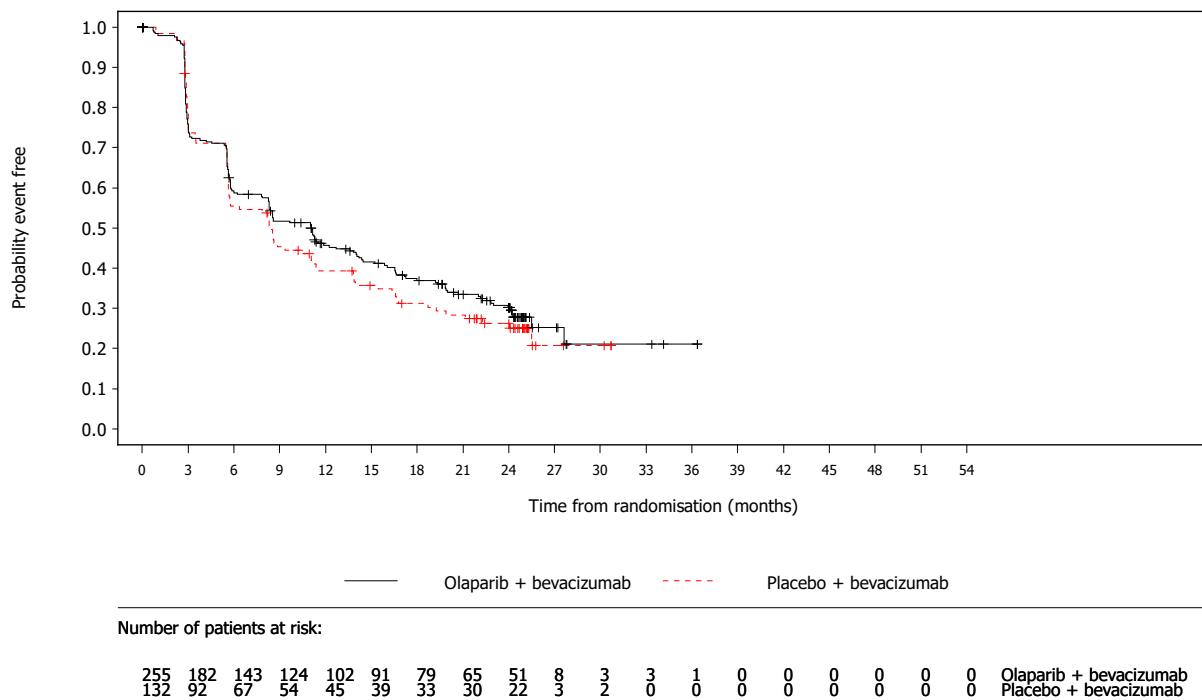


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Abdominale/gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

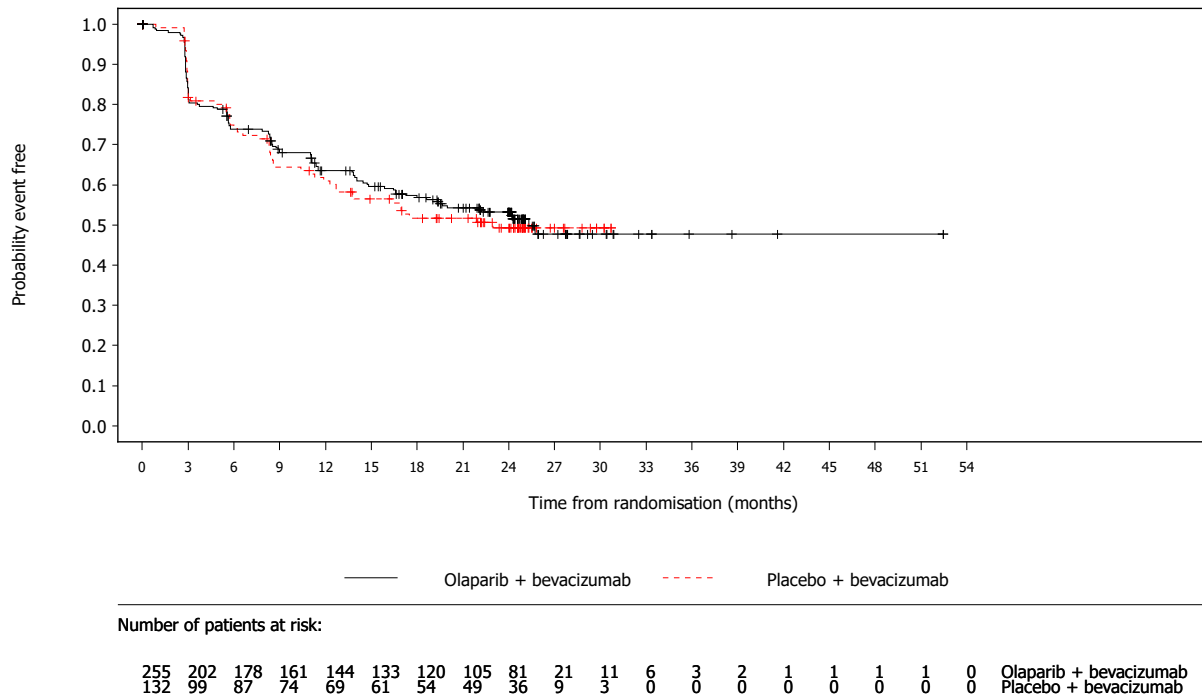


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

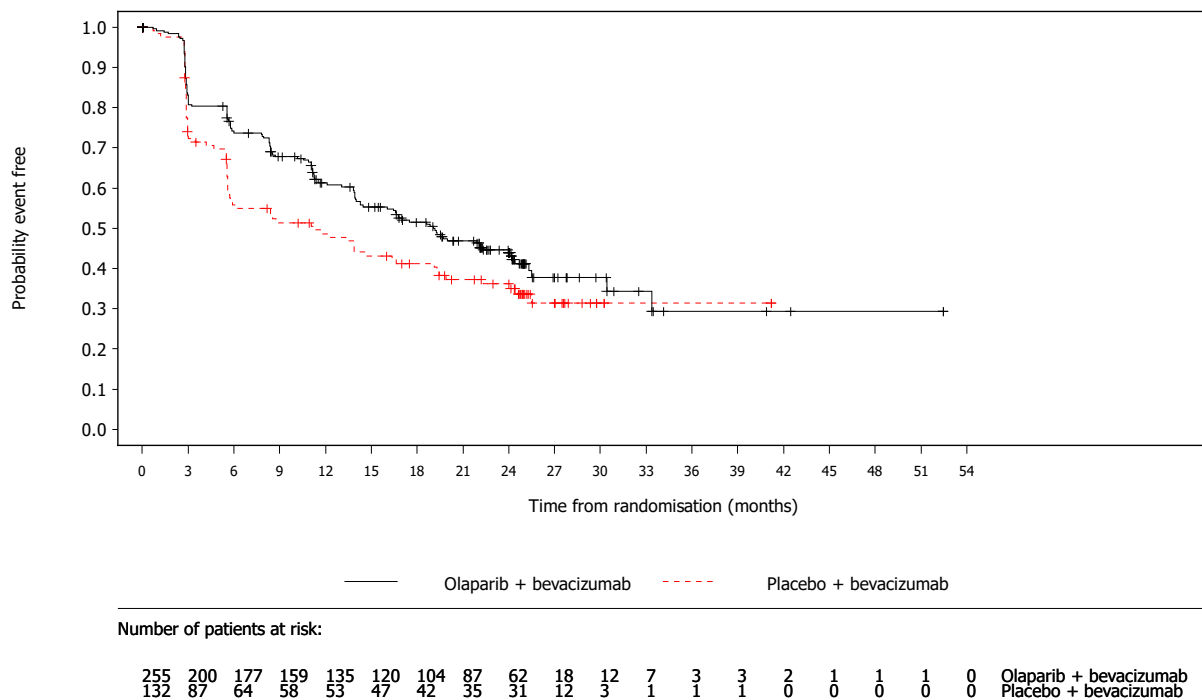


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Hormonelle Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

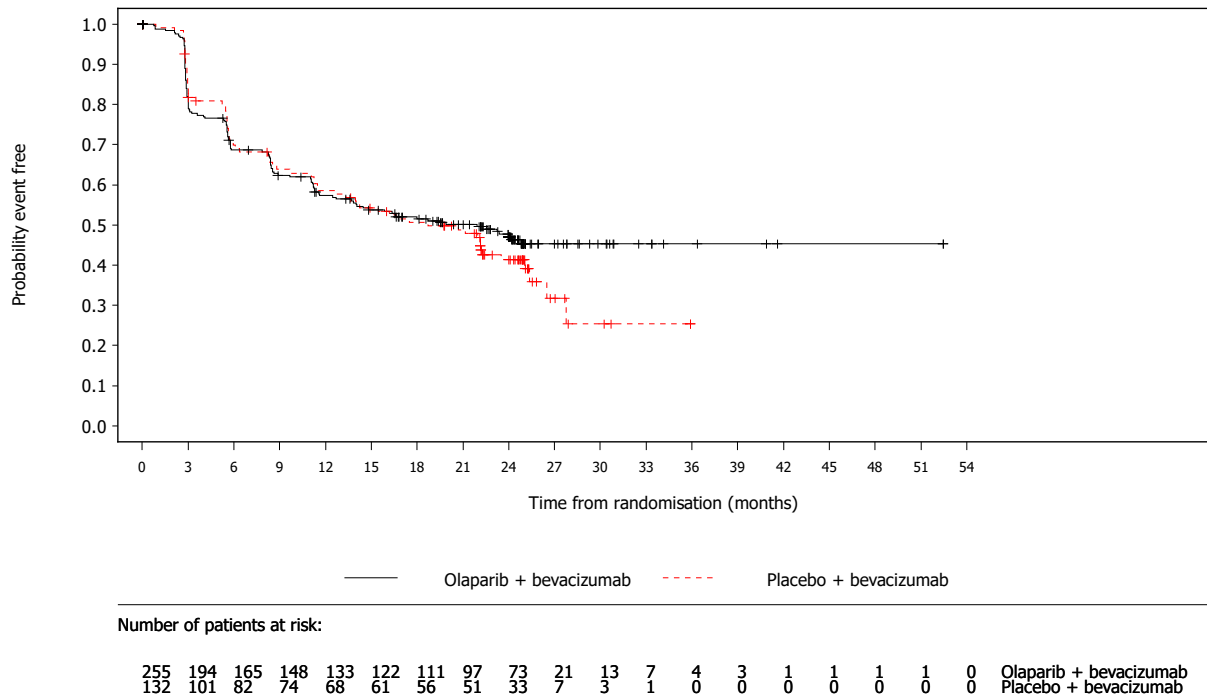


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

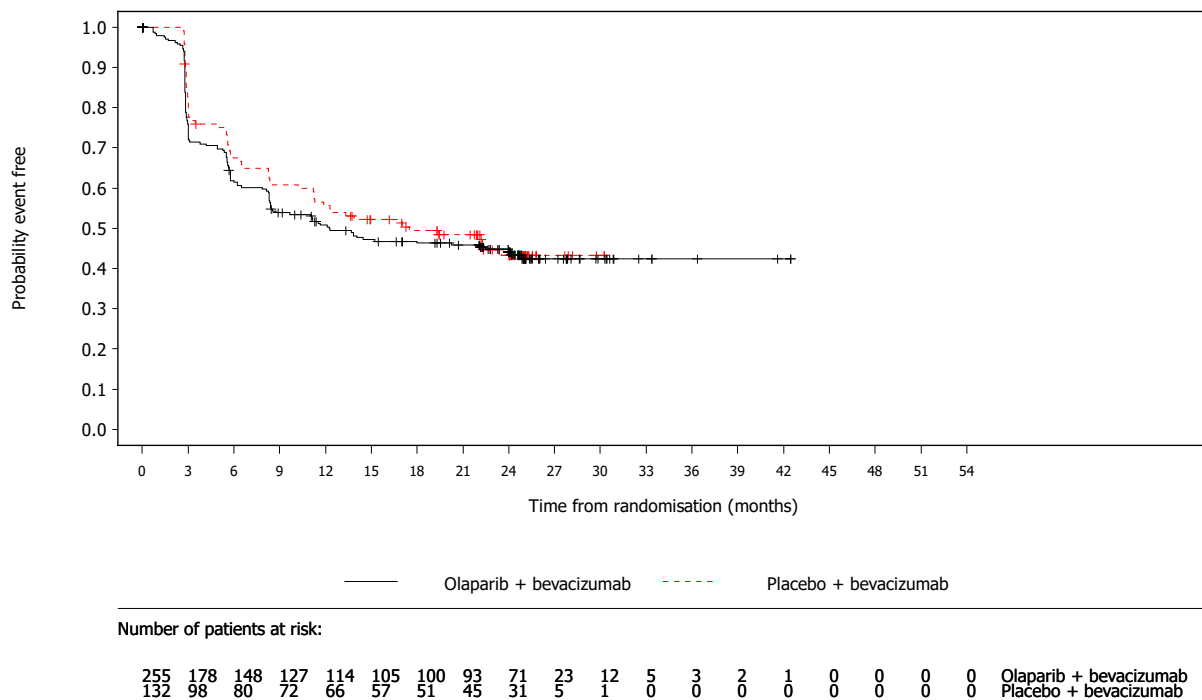


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

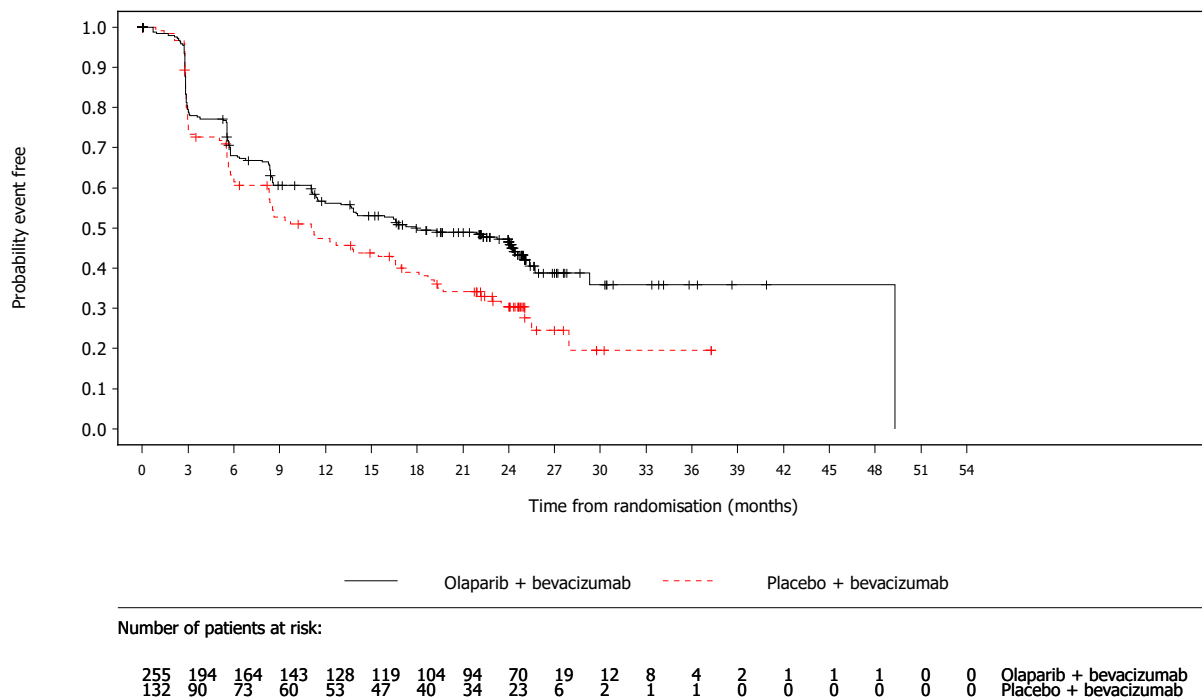


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)
Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

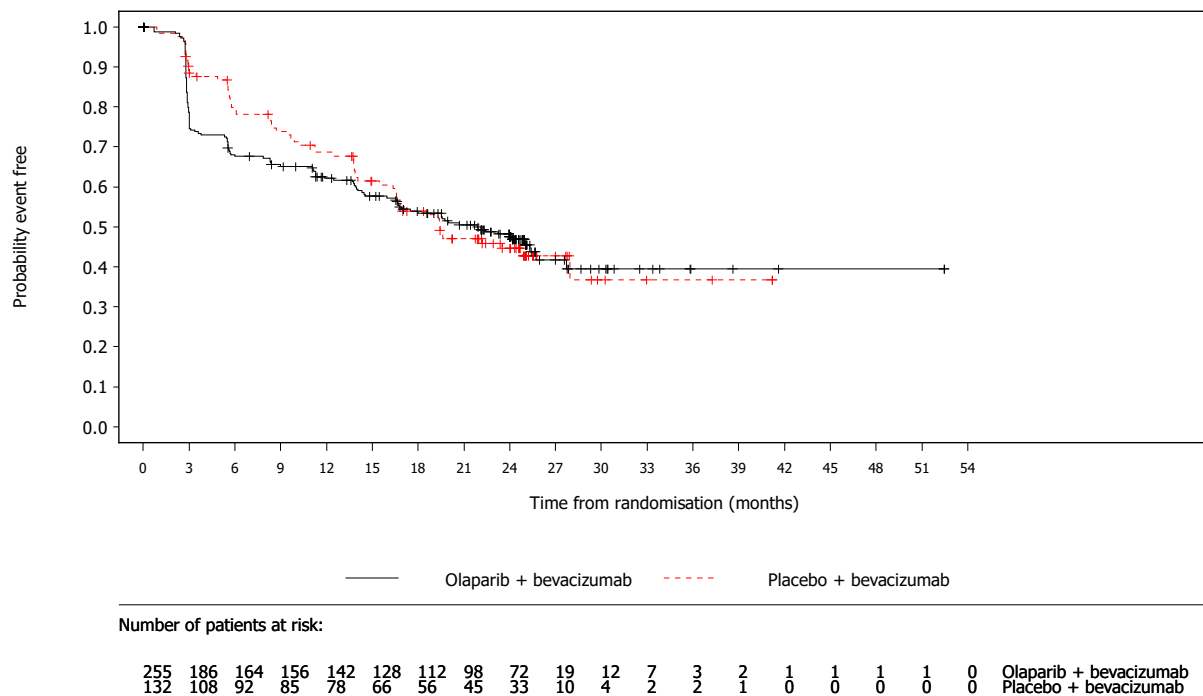


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

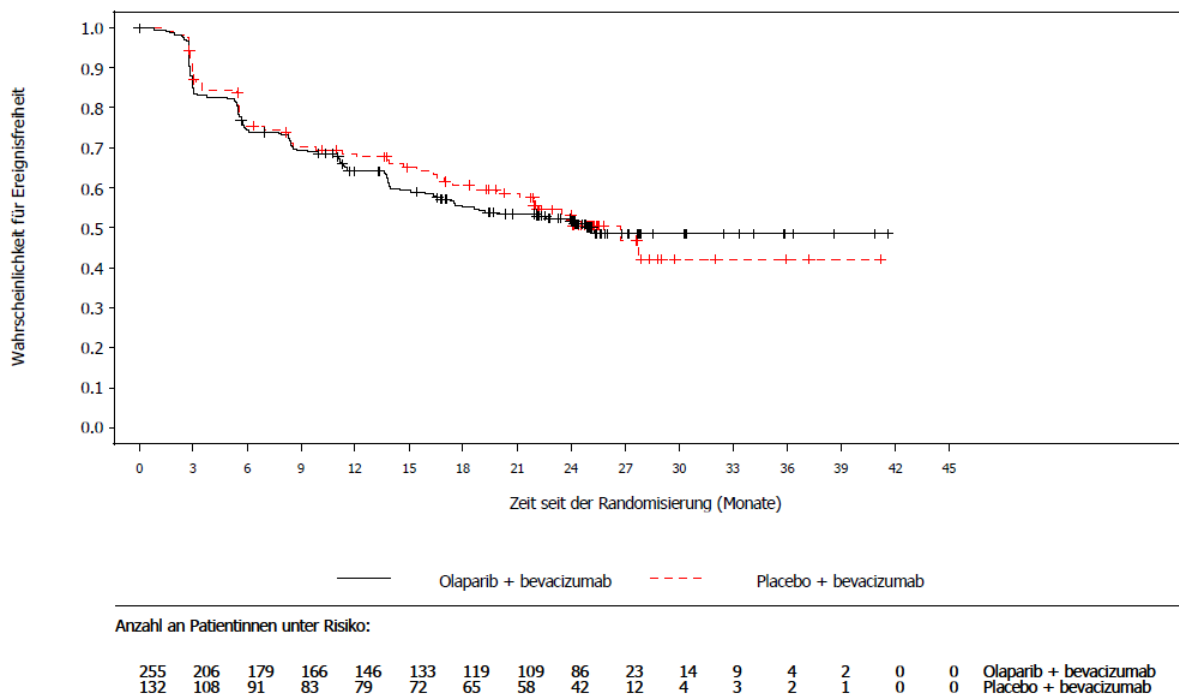


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-31: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 sowie Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte für die EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab |
|--|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | HR ^b [95%-KI] p-Wert |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | | |
| Fatigue | 255 | 88 (34,5) | 38,7 [25,7; NE] | 132 | 57 (43,2) | 25,8 [24,2; 28,2] | 0,71 [0,50; 1,003] 0,0479 |
| Übelkeit und Erbrechen | 255 | 52 (20,4) | 52,5 [NE; NE] | 132 | 29 (22,0) | NE [NE; NE] | 0,90 [0,57; 1,46] 0,6658 |
| Schmerzen | 255 | 78 (30,6) | 35,9 [29,9; NE] | 132 | 56 (42,4) | 24,9 [23,5; 30,7] | 0,57 [0,40; 0,81] 0,0014 |
| Dyspnoe | 255 | 52 (20,4) | 52,5 [NE; NE] | 132 | 36 (27,3) | NE [NE; NE] | 0,70 [0,45; 1,09] 0,1030 |
| Schlaflosigkeit | 255 | 77 (30,2) | 33,4 [26,0; NE] | 132 | 41 (31,1) | 28,2 [25,5; NE] | 0,86 [0,59; 1,28] 0,4502 |
| Appetitverlust | 255 | 41 (16,1) | 49,3 [NE; NE] | 132 | 32 (24,2) | 28,7 [27,8; NE] | 0,60 [0,37; 0,97] 0,0322 |
| Verstopfung | 255 | 66 (25,9) | NE [NE; NE] | 132 | 34 (25,8) | 28,7 [25,5; NE] | 0,99 [0,65; 1,52] 0,9394 |
| Diarrhö | 255 | 34 (13,3) | NE [NE; NE] | 132 | 14 (10,6) | NE [NE; NE] | 1,06 [0,58; 2,06] 0,8573 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 255 | 31 (12,2) | NE [NE; NE] | 132 | 23 (17,4) | NE [NE; NE] | 0,60 [0,34; 1,06] 0,0706 |
| EORTC QLQ-OV28 | | | | | | | |
| Abdominale/ gastrointestinale Symptome | 255 | 77 (30,2) | 49,3 [27,8; NE] | 132 | 57 (43,2) | 25,1 [23,8; 29,3] | 0,56 [0,39; 0,80] 0,0011 |
| Periphere Neuropathie | 255 | 49 (19,2) | NE [NE; NE] | 132 | 18 (13,6) | NE [NE; NE] | 1,36 [0,80; 2,42] 0,2639 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab |
|---|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | HR ^b [95%-KI] p-Wert |
| Hormonelle Symptome | 255 | 66 (25,9) | NE [NE; NE] | 132 | 37 (28,0) | NE [NE; NE] | 0,80 [0,54; 1,22] 0,2901 |
| Körperbild | 255 | 50 (19,6) | NE [NE; NE] | 132 | 43 (32,6) | 27,8 [25,1; NE] | 0,55 [0,36; 0,84] 0,0045 |
| Einstellung bezüglich Krankheit/ Behandlung | 255 | 57 (22,4) | 52,5 [NE; NE] | 132 | 38 (28,8) | NE [NE; NE] | 0,72 [0,47; 1,10] 0,1174 |
| Nebenwirkungen einer Chemotherapie | 255 | 39 (15,3) | 42,5 [42,5; NE] | 132 | 32 (24,2) | NE [NE; NE] | 0,48 [0,30; 0,79] 0,0029 |
| Einzelfragen | 255 | 52 (20,4) | NE [NE; NE] | 132 | 28 (21,2) | NE [NE; NE] | 0,86 [0,54; 1,40] 0,5342 |
| EQ-5D | | | | | | | |
| VAS | 255 | 39 (15,3) | 44,9 [NE; NE] | 132 | 31 (23,5) | NE [NE; NE] | 0,61 [0,38; 0,995] 0,0432 |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). 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 Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

EORTC QLQ-C30

Für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte die folgenden Ergebnisse.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für das Symptom Fatigue hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,71 [0,50; 1,003], p=0,0479). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm wiesen 34,5% der Patientinnen

eine dauerhafte klinisch relevante Verschlechterung des Symptoms Fatigue auf, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 43,2% der Patientinnen.

Für das Symptom Schmerzen zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,57 [0,40; 0,81], $p=0,0014$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm wiesen 30,6% der Patientinnen eine dauerhafte klinisch relevante Verschlechterung des Symptoms Schmerzen auf, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 42,4% der Patientinnen.

Auch für das Symptom Appetitverlust zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,60 [0,37; 0,97], $p=0,0322$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm wiesen 16,1% der Patientinnen eine dauerhafte klinisch relevante Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust auf, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 24,2% der Patientinnen.

Für alle anderen Symptome des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Olaparib+Bevacizumab und Placebo+Bevacizumab.

In Abbildung 43 bis Abbildung 51 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Symptome des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

EORTC QLQ-OV28

Für die Symptomskalen des krankheitsspezifischen Moduls EORTC QLQ-OV28 zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte die folgenden Ergebnisse.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-OV28 zeigte sich für die Skala Abdominale/gastrointestinale Symptome ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,56 [0,39; 0,80], $p=0,0011$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm wiesen 30,2% der Patientinnen eine dauerhafte klinisch relevante Verschlechterung der Skala Abdominale/gastrointestinale Symptome auf, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 43,2% der Patientinnen.

Für die Skala Körperbild zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,84], $p=0,0045$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm wiesen 19,6% der Patientinnen eine dauerhafte klinisch relevante Verschlechterung der Skala Körperbild auf, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 32,6% der Patientinnen.

Auch für die Skala Nebenwirkungen einer Chemotherapie zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,48 [0,30; 0,79], $p=0,0029$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm wiesen 15,3% der Patientinnen eine dauerhafte klinisch relevante Verschlechterung der Skala Nebenwirkungen einer Chemotherapie auf, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 24,2% der Patientinnen.

Für alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 (Periphere Neuropathie, Hormonelle Symptome, Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung und Einzelfragen) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Olaparib+Bevacizumab und Placebo+Bevacizumab hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 52 bis Abbildung 58 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Skalen des EORTC QLQ-OV28 dargestellt.

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigte sich für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,995], $p=0,0432$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm wiesen 15,3% der Patientinnen eine dauerhafte klinisch relevante Verschlechterung auf der EQ-5D VAS auf, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 23,5% der Patientinnen.

In Abbildung 59 ist die Kaplan-Meier-Kurve für die EQ-5D VAS für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte dargestellt.

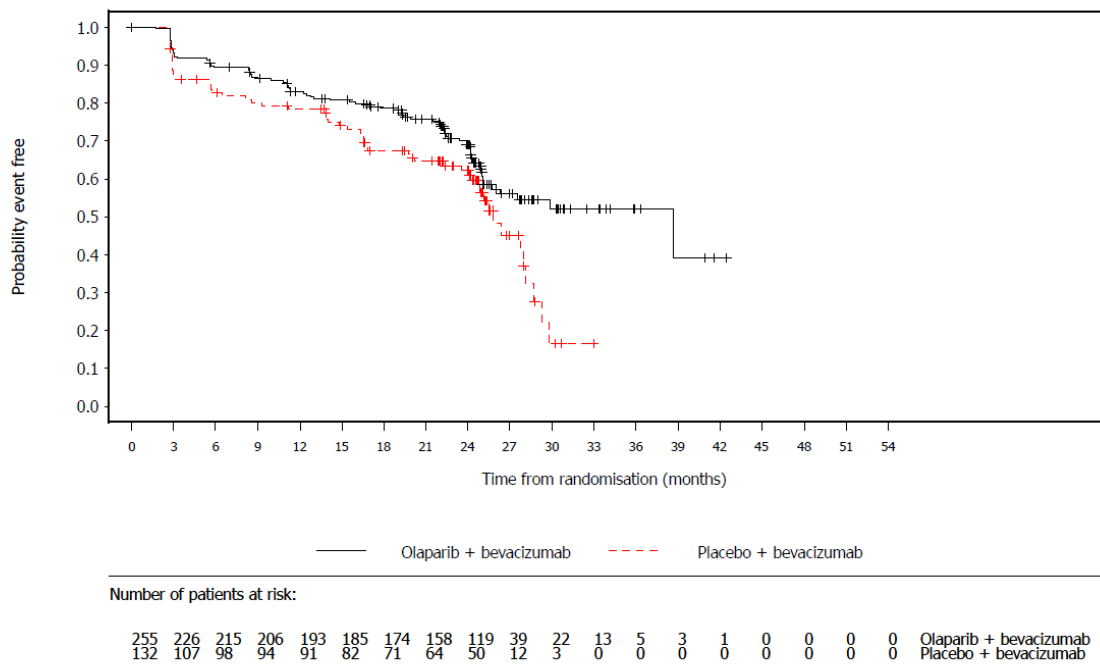


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

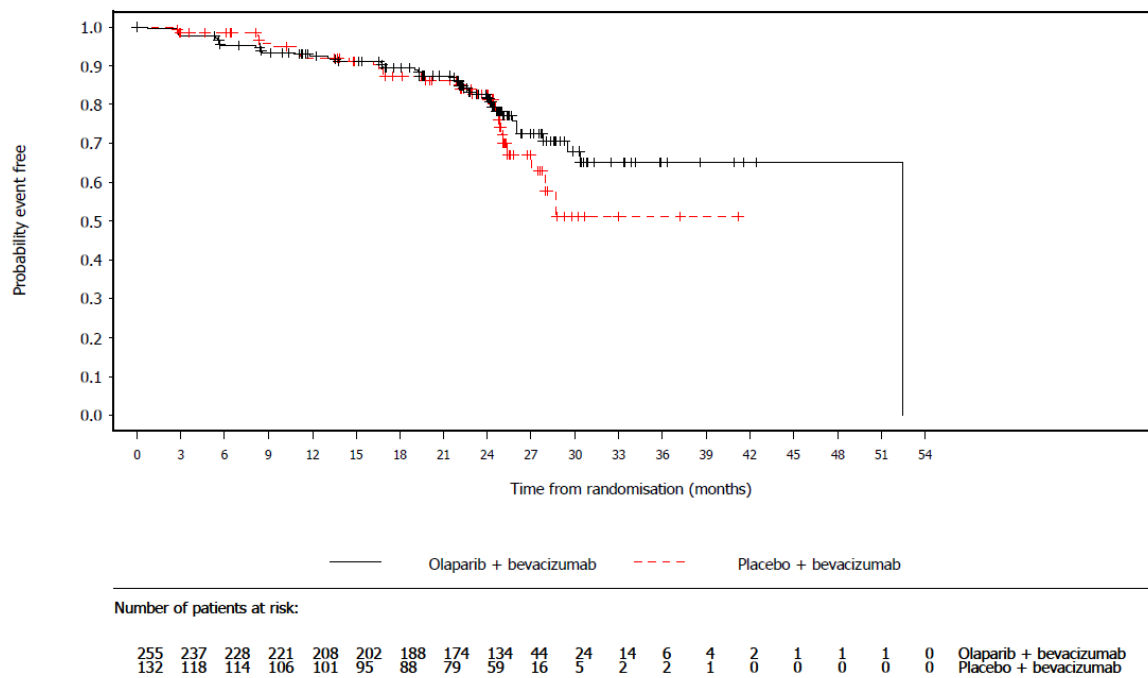


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)
Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

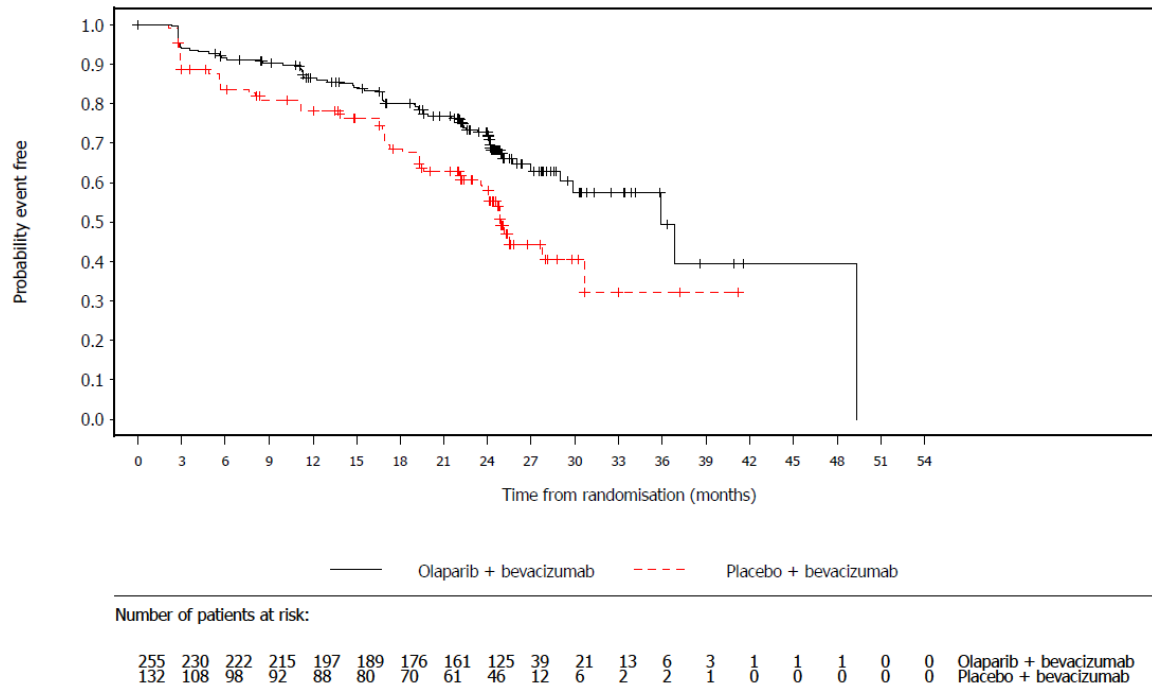


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

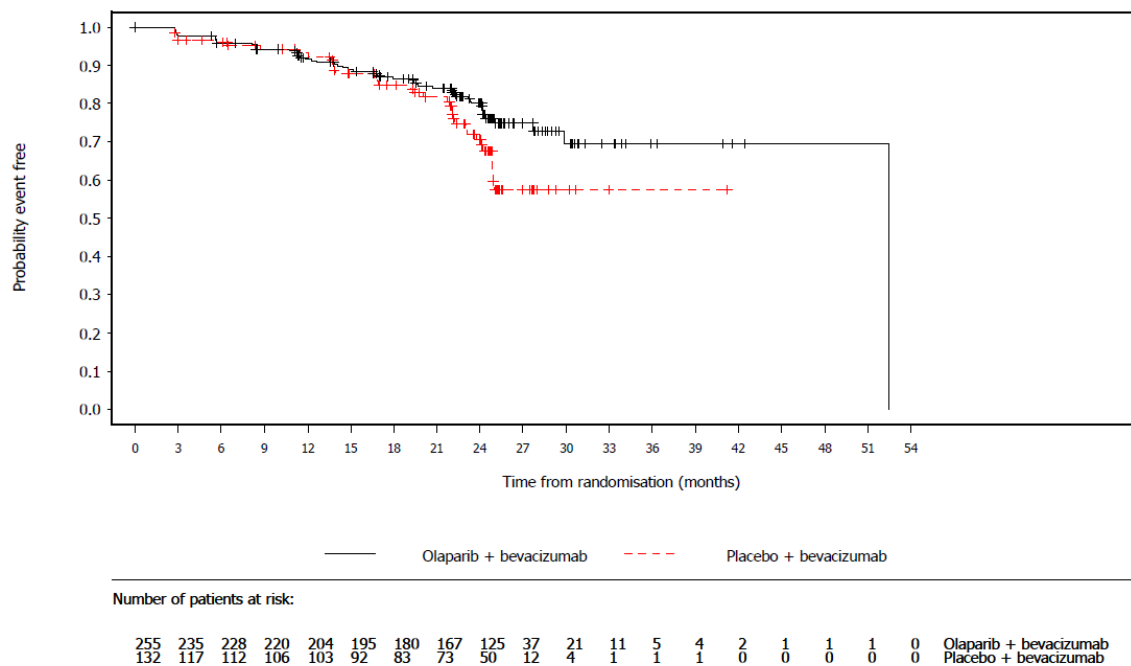


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

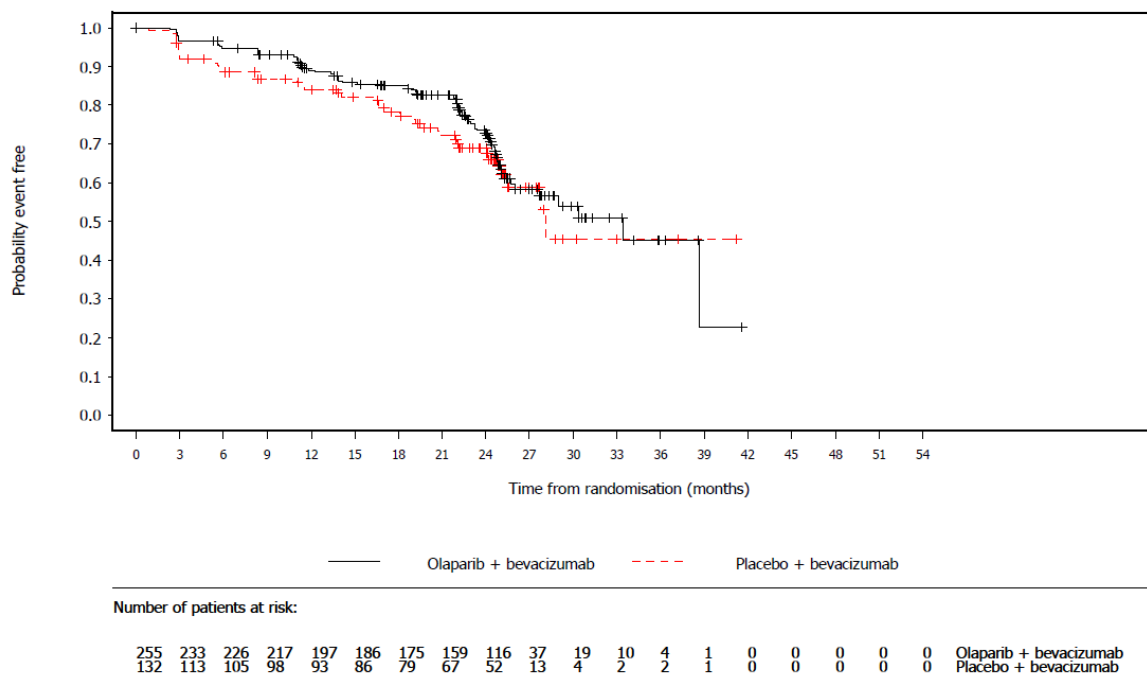


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

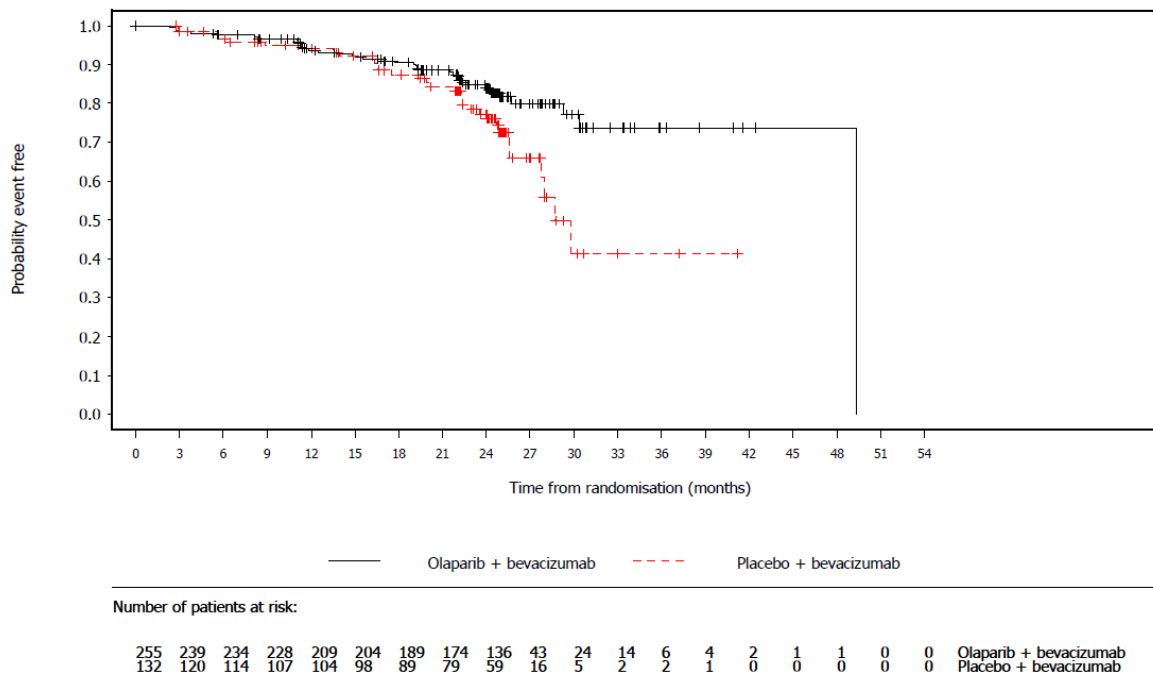


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

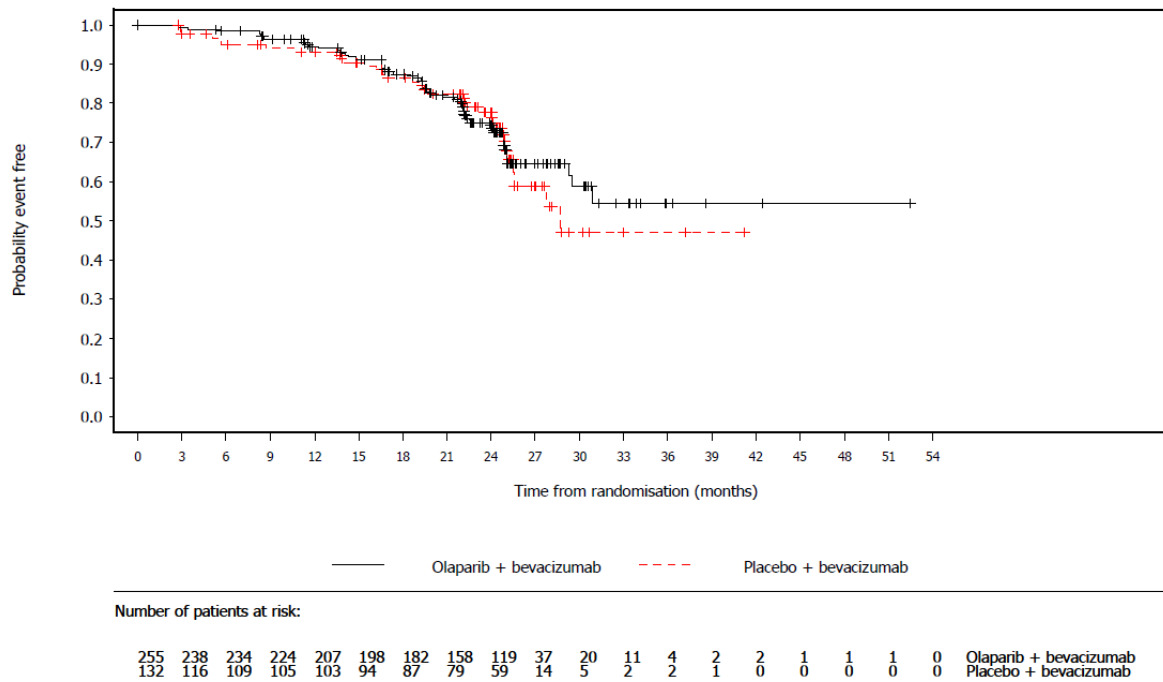


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

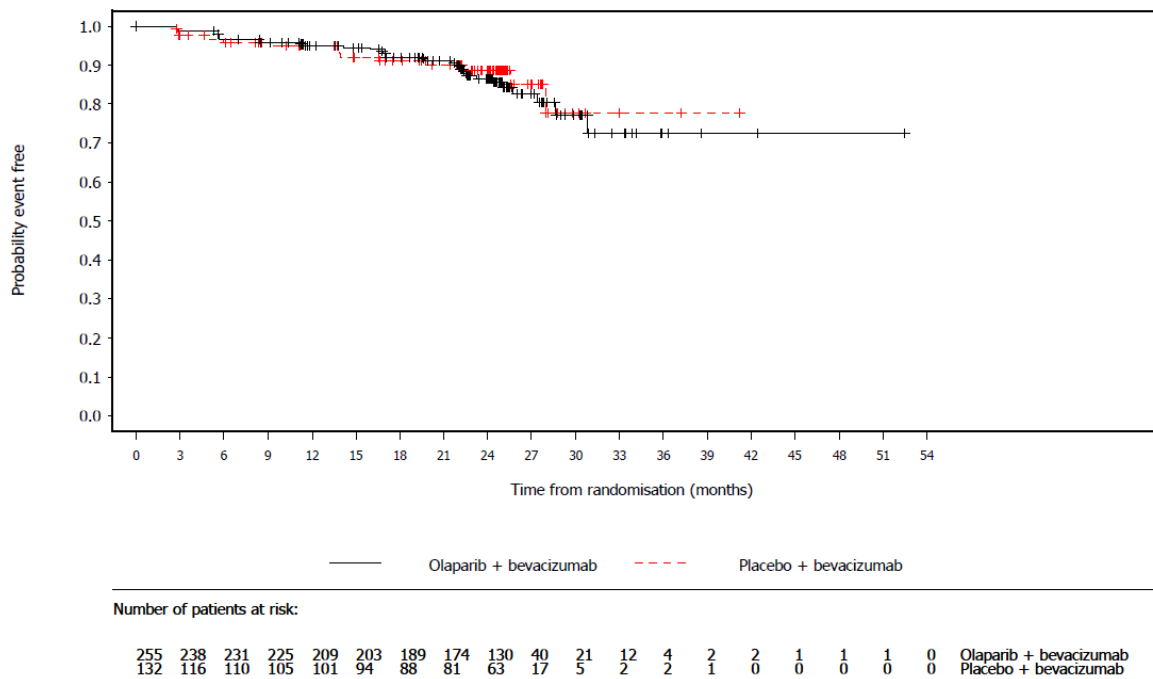


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

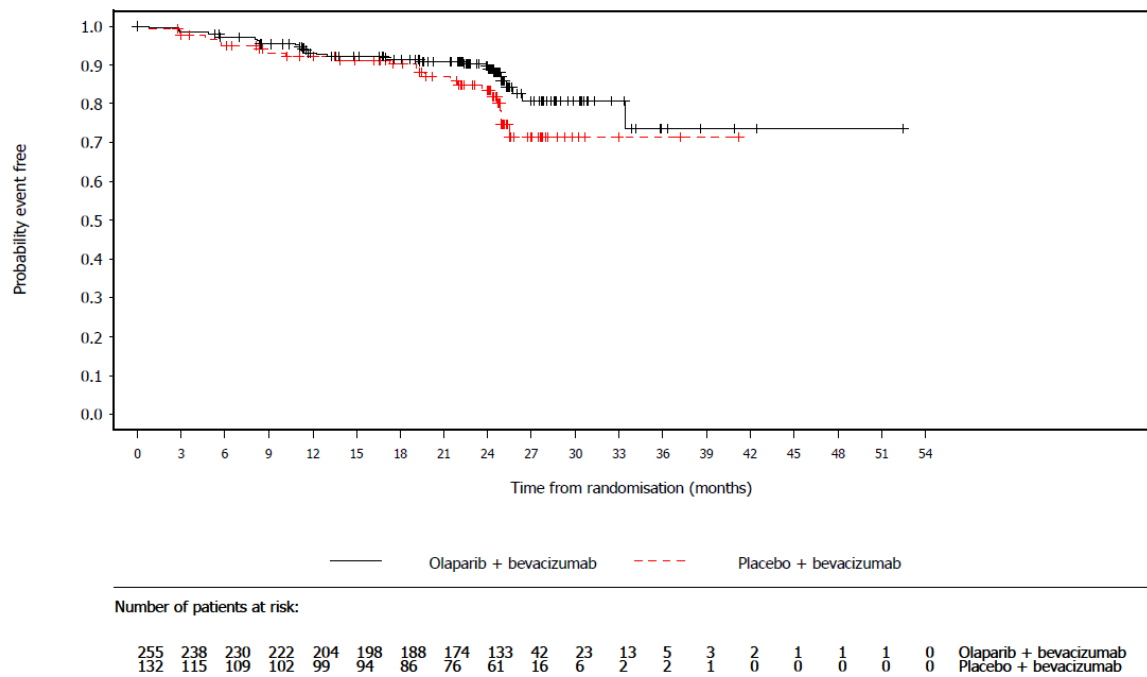


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Skala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

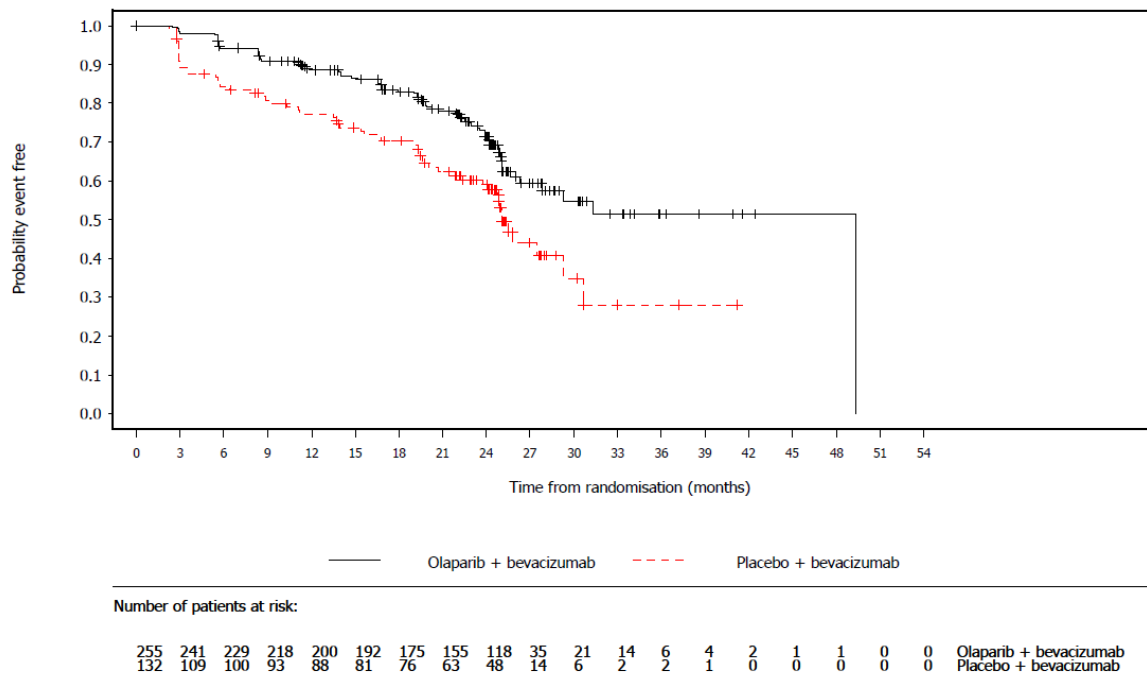


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Abdominale/gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

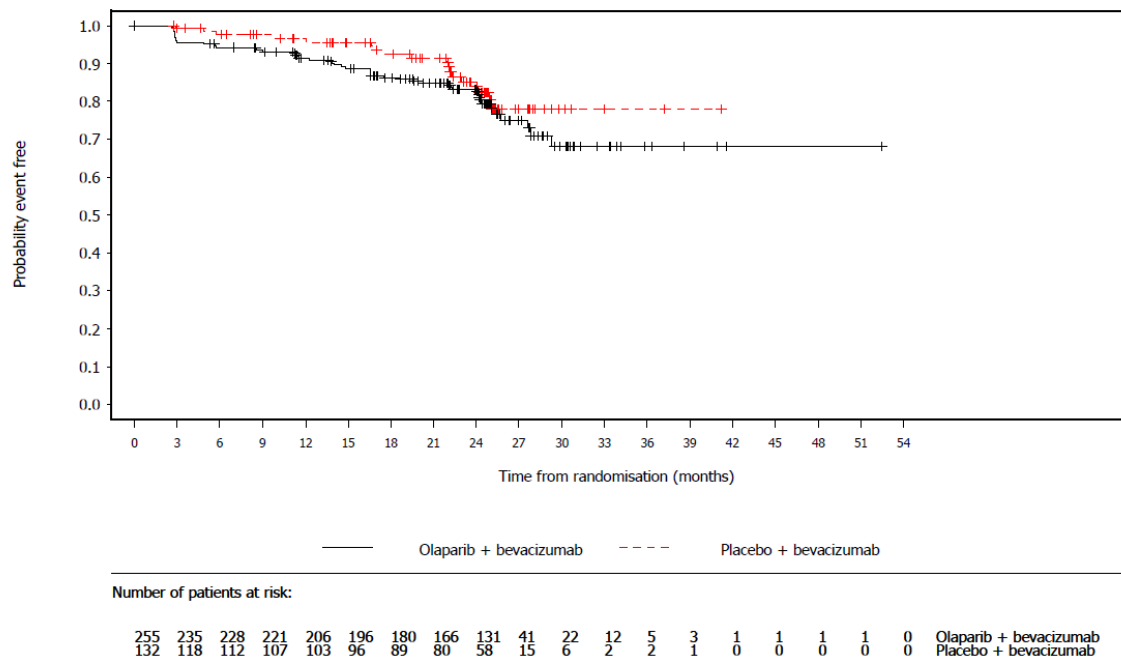


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

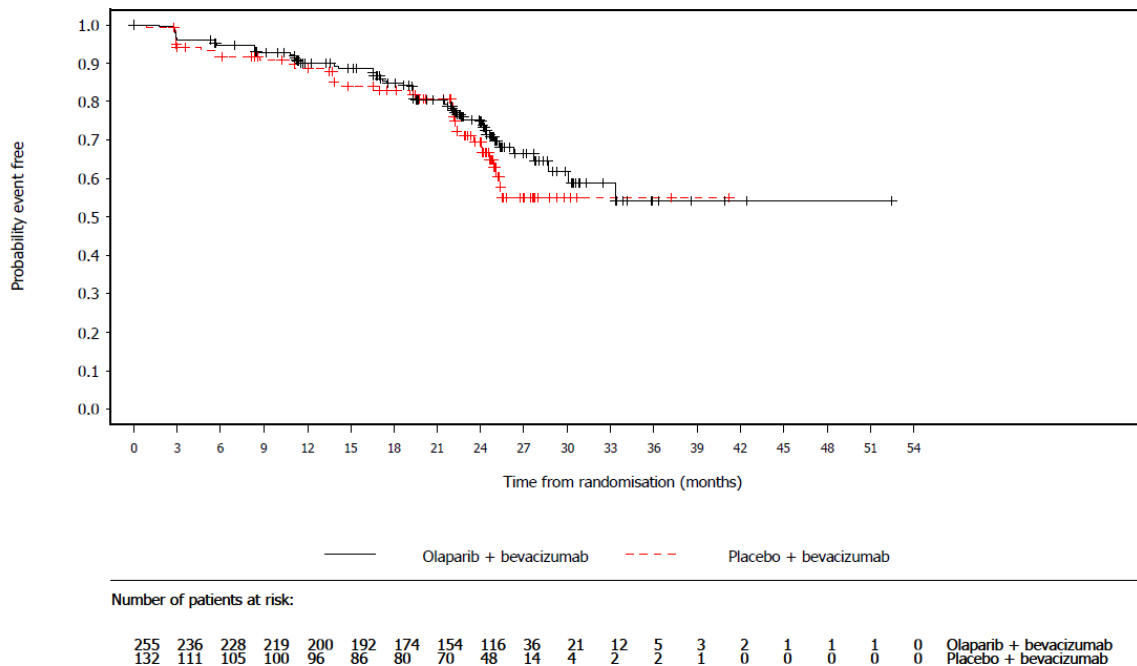


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Hormonelle Symptome des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

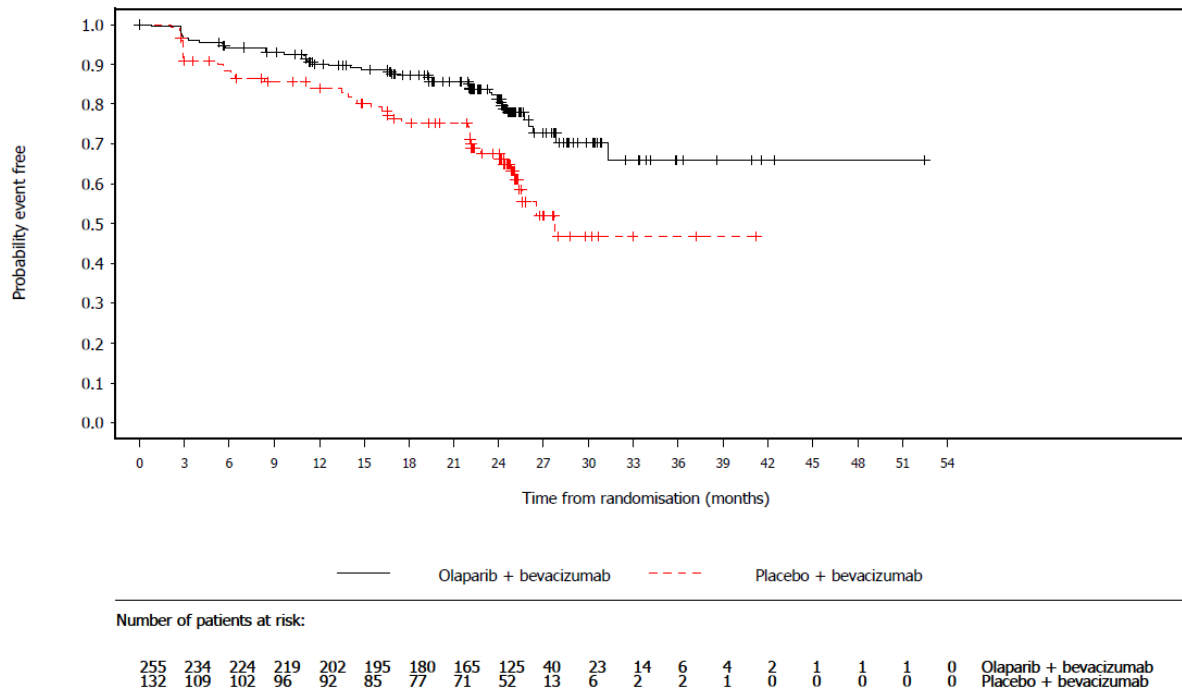


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

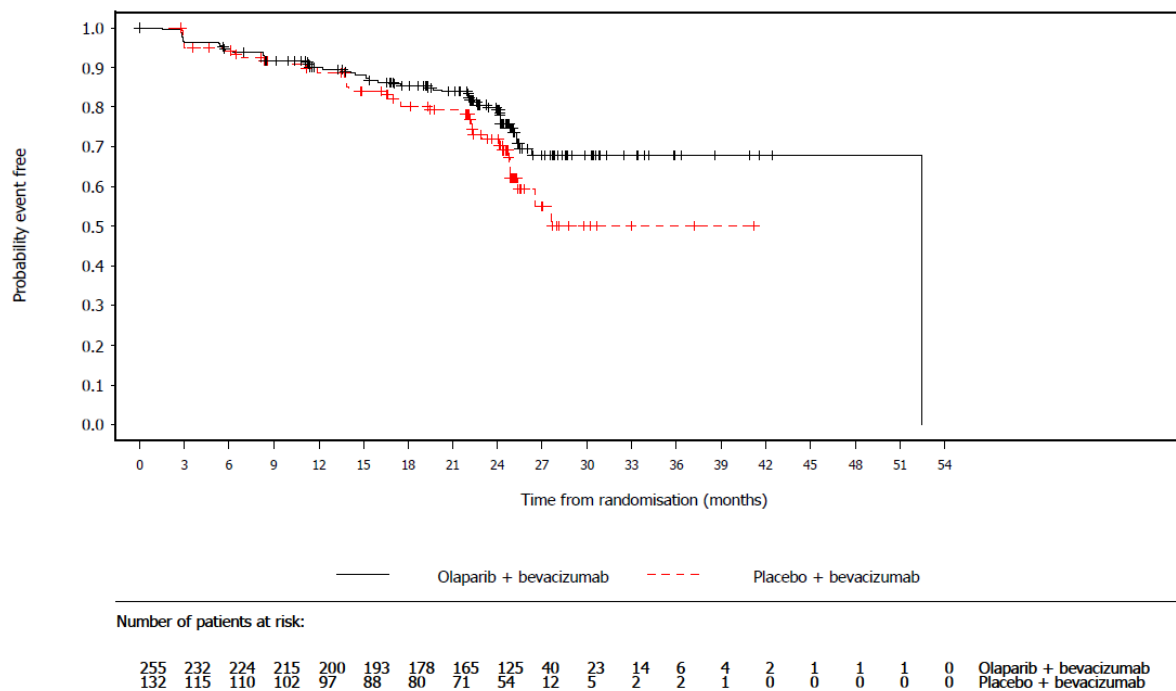


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)
Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

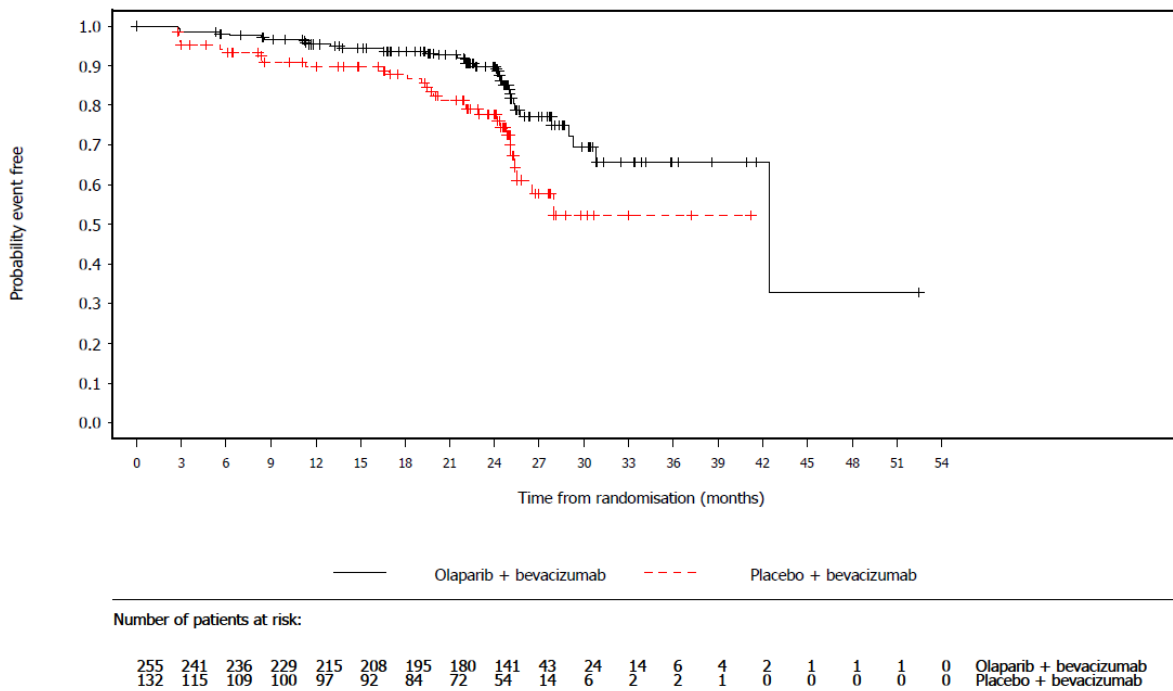


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Nebenwirkungen einer Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

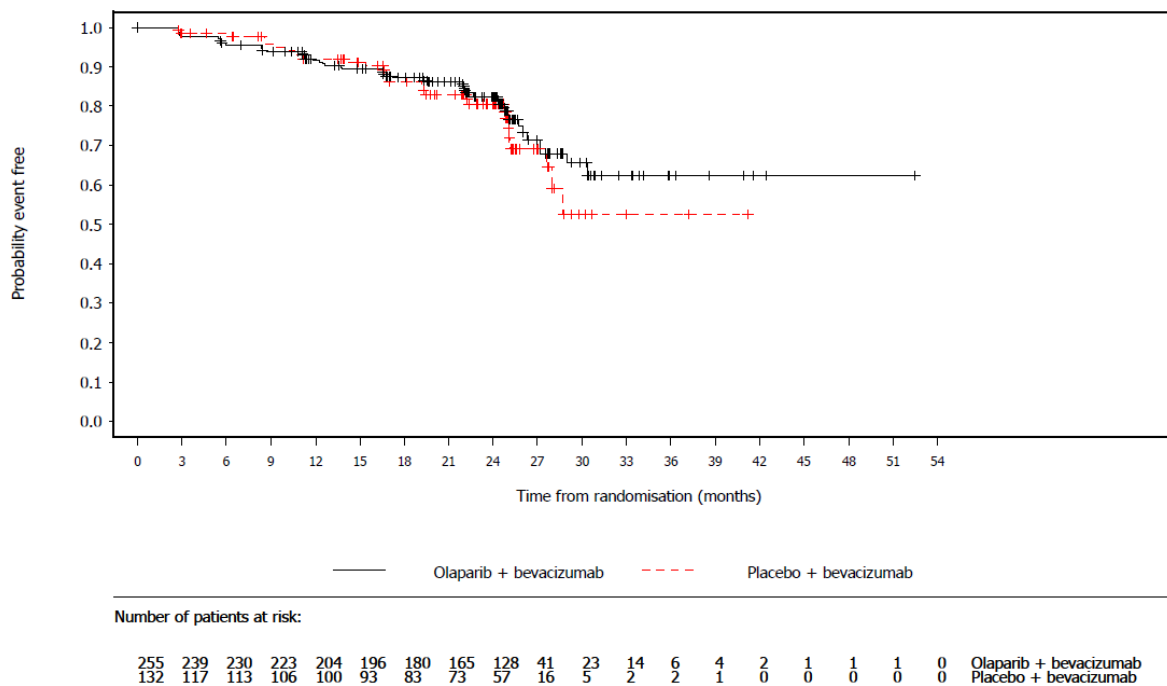


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

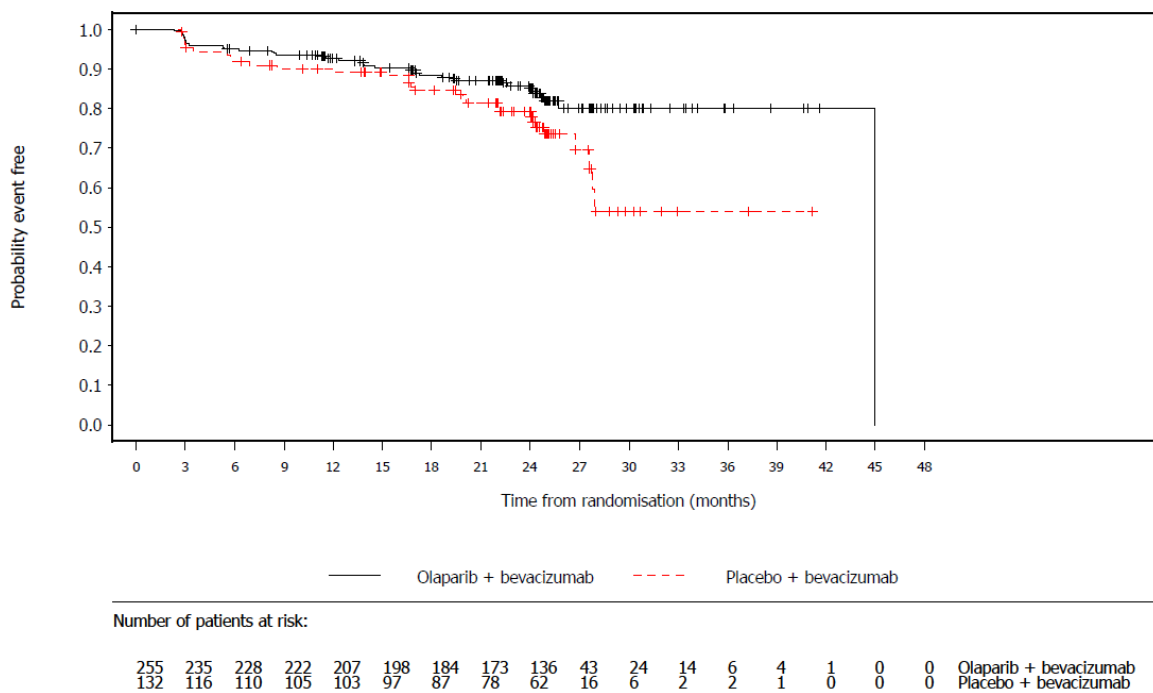


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

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.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-32: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| PAOLA-1 | <p>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde zu Baseline, dann alle 12 Wochen (± 7 Tage) für 2 Jahre bis zum Datenschnitt der primären Analyse ausgefüllt. Zusätzlich erfolgte eine Erhebung bei Beendigung der Studienmedikation. Nach der Krankheitsprogression erfolgte die Erhebung im Rahmen des <i>Follow-up</i> für PFS2 und OS alle 12 Wochen. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, jeweils zu Beginn der Studiervisite ausgefüllt. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</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 (siehe Tabelle 4-27).</p> <p>Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Datenschnitt vom 22.03.2020 dargestellt, da das <i>Follow-up</i> für diese Endpunkte zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen war.</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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|--|--|--|--|------------------------------------|--|
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Globaler Gesundheitsstatus) operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbstständig jeweils zu Beginn der Studienvsiste ausgefüllt, damit die Patientinnen in der persönlichen Einschätzung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Durch das doppelblinde Studiendesign der Studie PAOLA-1 war die Verblindung aller Beteiligten inklusive der Patientinnen gewährleistet. Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung wie der Einschätzung des Gesundheitszustandes auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung der Patientinnen erforderten, erlaubt. Die Studienmedikation wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (22.03.2020) bei 2,7% der Patientinnen (7 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 8,3% (11 von 132) der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor der letzten Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entblindet. Das Studiendesign hat somit nur einen geringen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung und der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung basierte auf dem FAS (Patientinnen mit positivem HRD-Status).

Insgesamt war die Rücklaufquote der Fragebögen in beiden Behandlungsarmen hoch und erst nach Visite 23 (Tag 673) unter 70% (Tabelle 4-29).

Für den Endpunkt 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig bewertet.

Tabelle 4-29 liefert einen Überblick zu den entsprechenden Rücklaufquoten der zwei Fragebögen pro Visite.

Abbildung 60 bis Abbildung 65 zeigen die Mittelwerte des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit getrennt nach Studienarm.

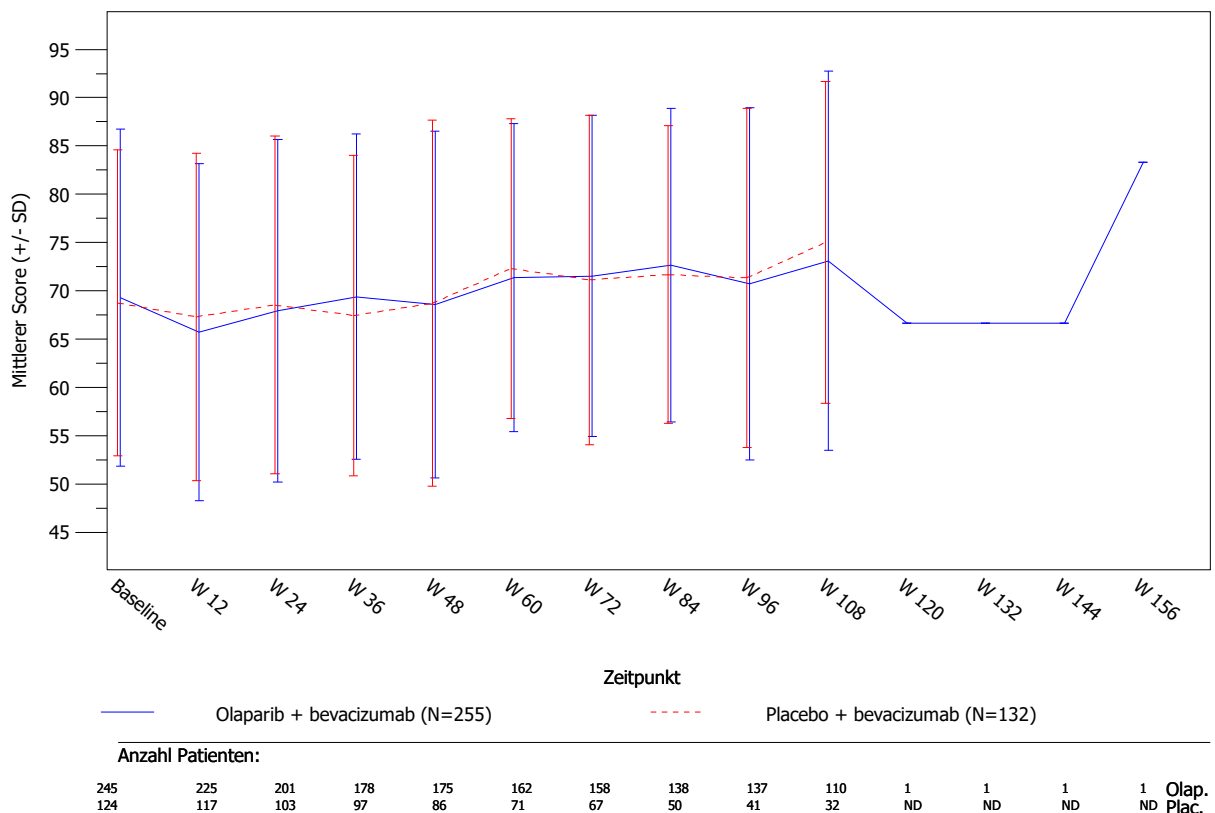


Abbildung 60: Mittelwert über die Zeit des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

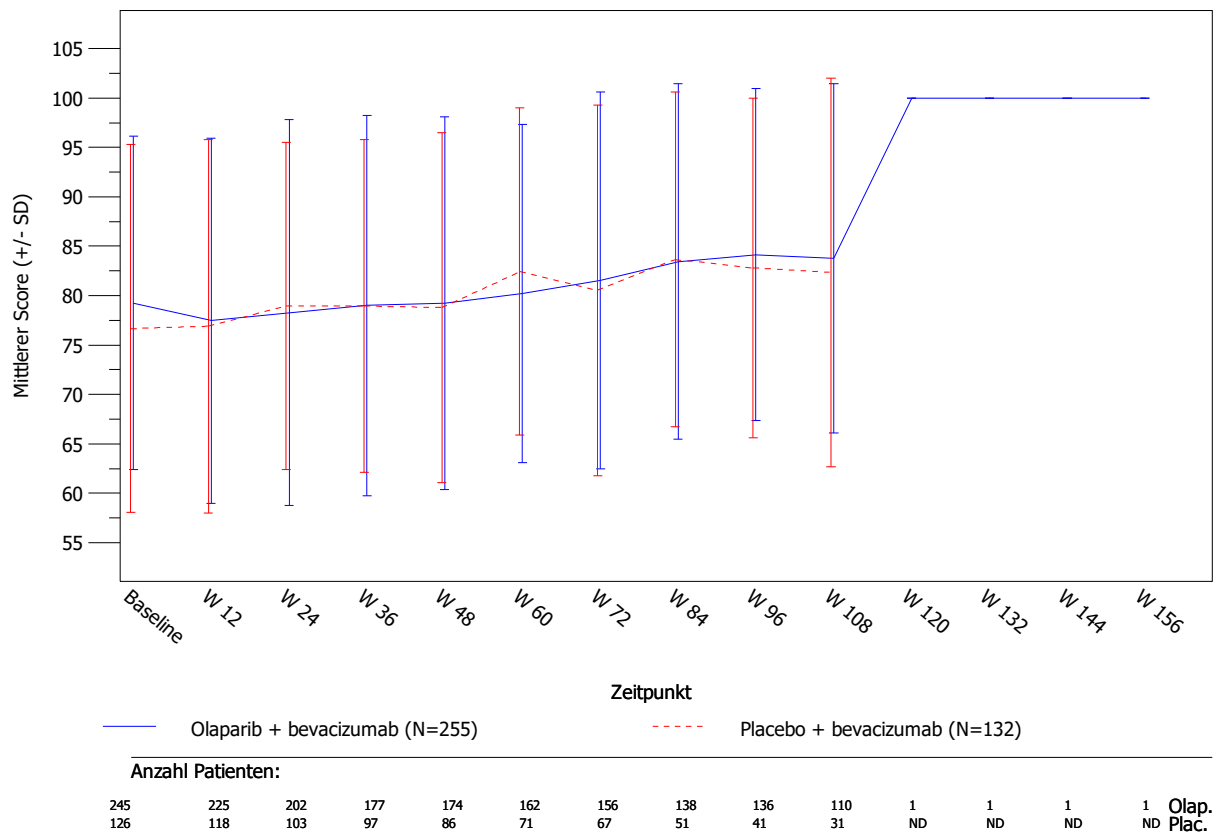


Abbildung 61: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

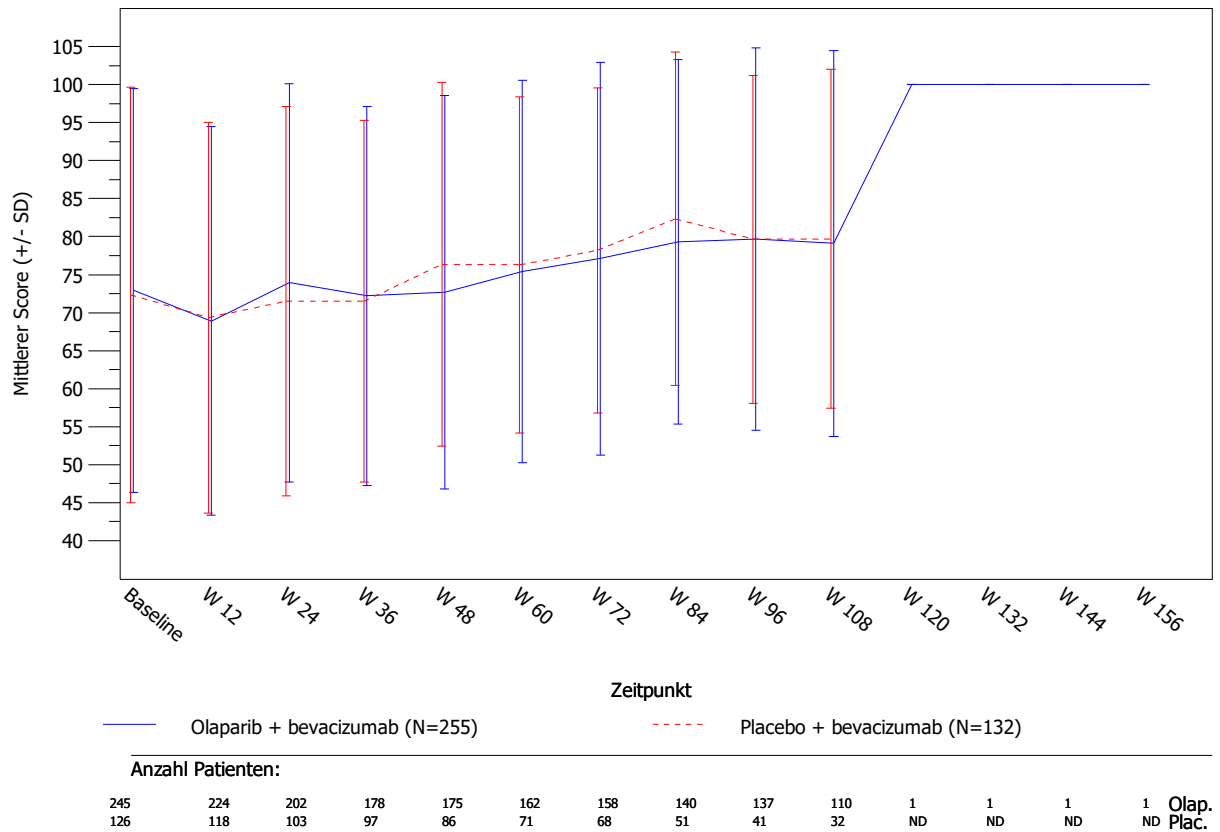


Abbildung 62: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

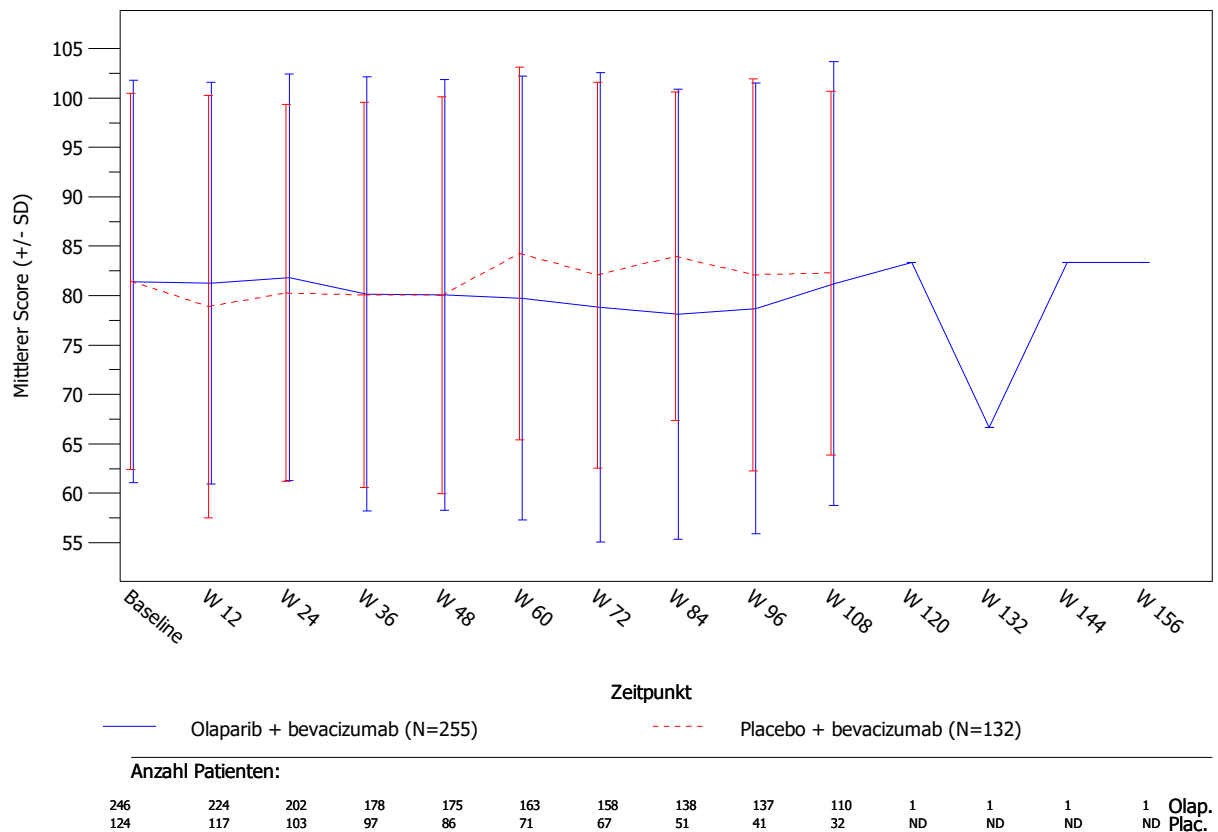


Abbildung 63: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

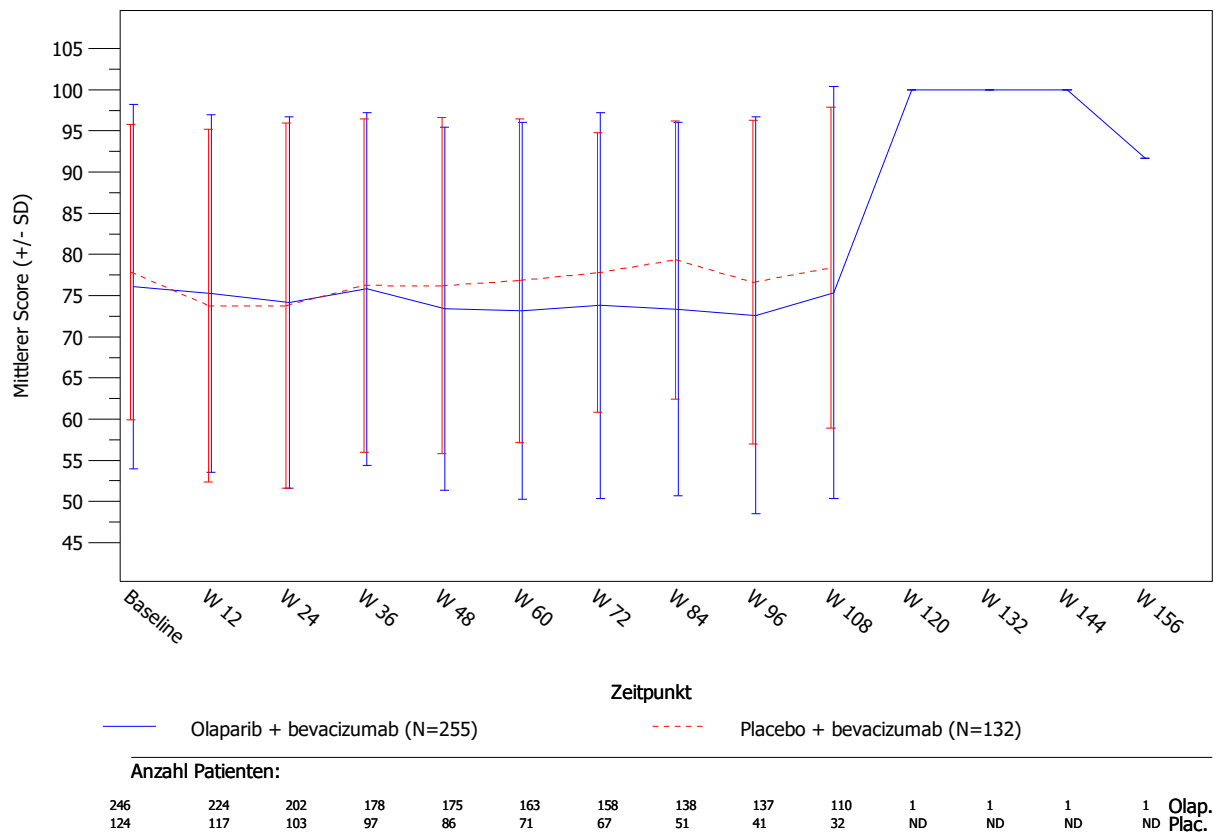


Abbildung 64: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

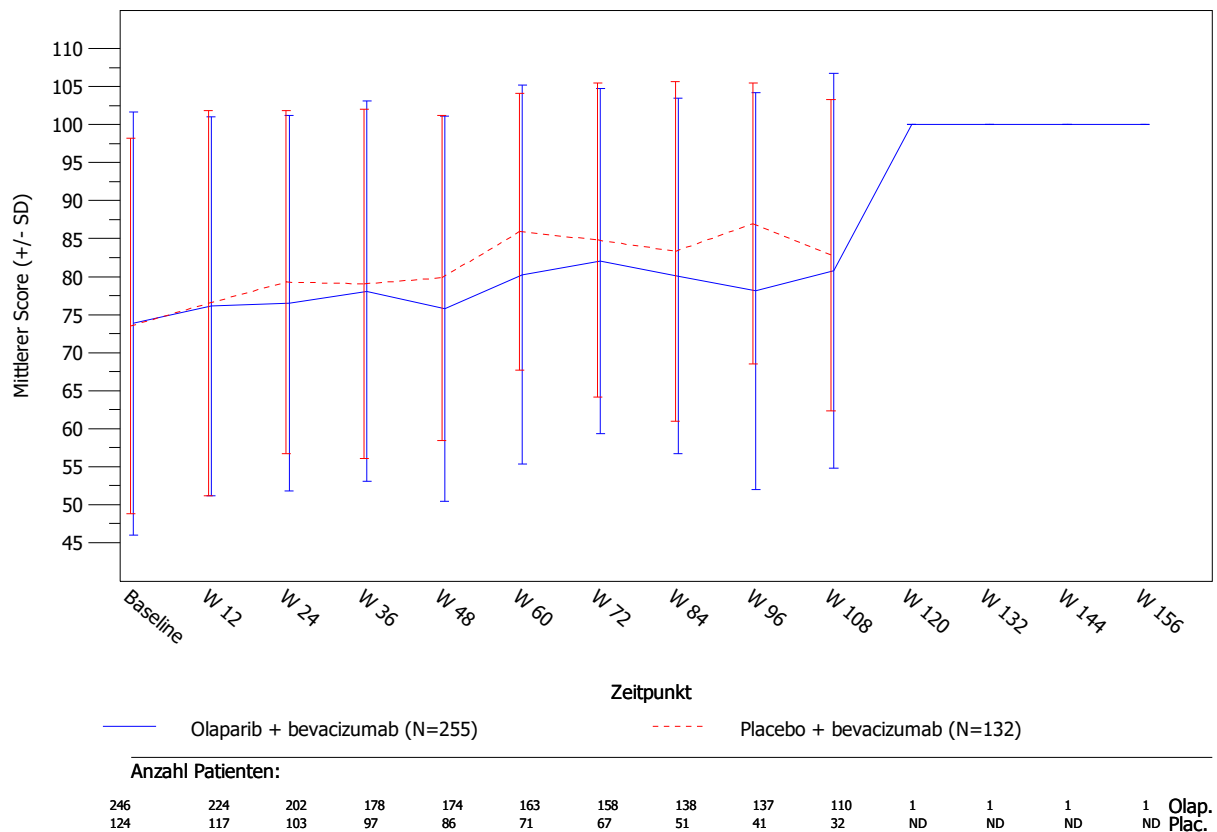


Abbildung 65: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-34: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab |
|---|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | HR ^b [95%-KI] p-Wert |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 255 | 146 (57,3) | 16,6 [11,5; 21,8] | 132 | 81 (61,4) | 13,8 [9,3; 17,2] | 0,85 [0,65; 1,12] 0,2343 |
| Physische Funktion | 255 | 125 (49,0) | 20,0 [13,9; 52,5] | 132 | 74 (56,1) | 16,4 [11,5; 22,4] | 0,85 [0,64; 1,14] 0,2790 |
| Rollenfunktion | 255 | 167 (65,5) | 8,4 [5,8; 11,2] | 132 | 82 (62,1) | 9,3 [6,1; 16,2] | 1,11 [0,85; 1,46] 0,4501 |
| Kognitive Funktion | 255 | 174 (68,2) | 11,1 [8,5; 14,0] | 132 | 85 (64,4) | 8,5 [5,9; 13,6] | 0,91 [0,70; 1,19] 0,4835 |
| Emotionale Funktion | 255 | 158 (62,0) | 13,8 [9,0; 19,3] | 132 | 85 (64,4) | 11,1 [8,3; 13,8] | 0,93 [0,71; 1,22] 0,5708 |
| Soziale Funktion | 255 | 148 (58,0) | 13,5 [8,6; 19,6] | 132 | 81 (61,4) | 11,3 [8,5; 16,4] | 0,91 [0,69; 1,20] 0,4710 |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). 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 <i>Log-Rank</i> -Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

EORTC QLQ-C30

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich weder für die Funktionsskalen noch für den Globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 66 bis Abbildung 71 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

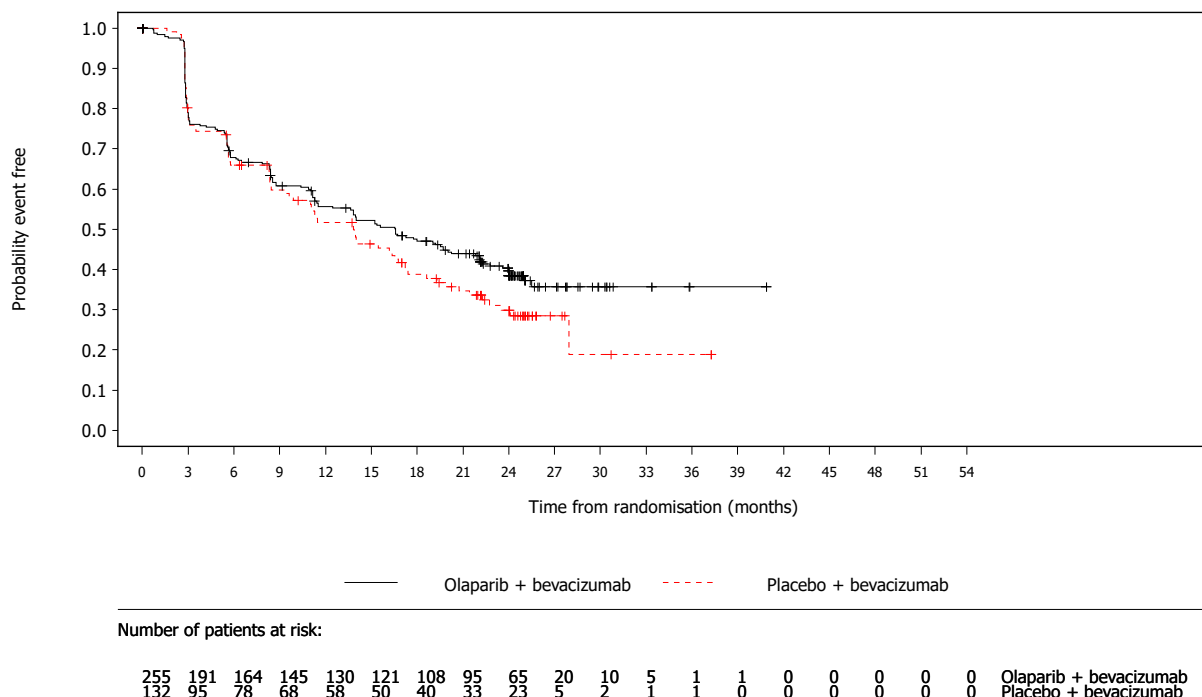


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

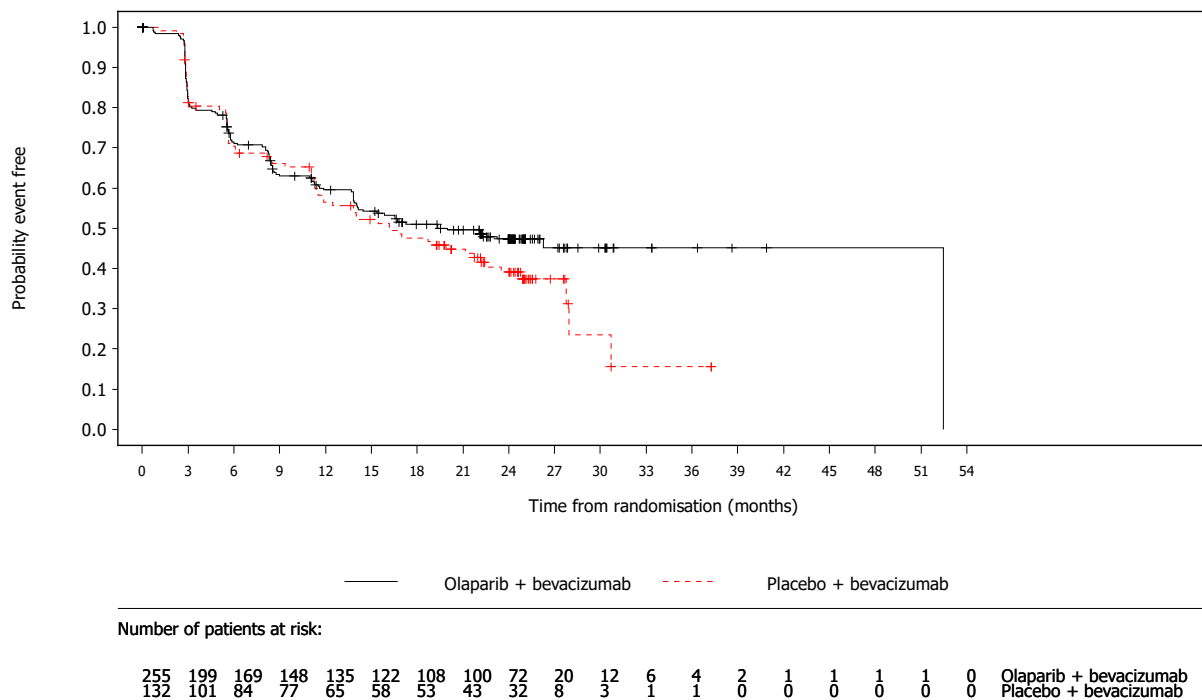


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

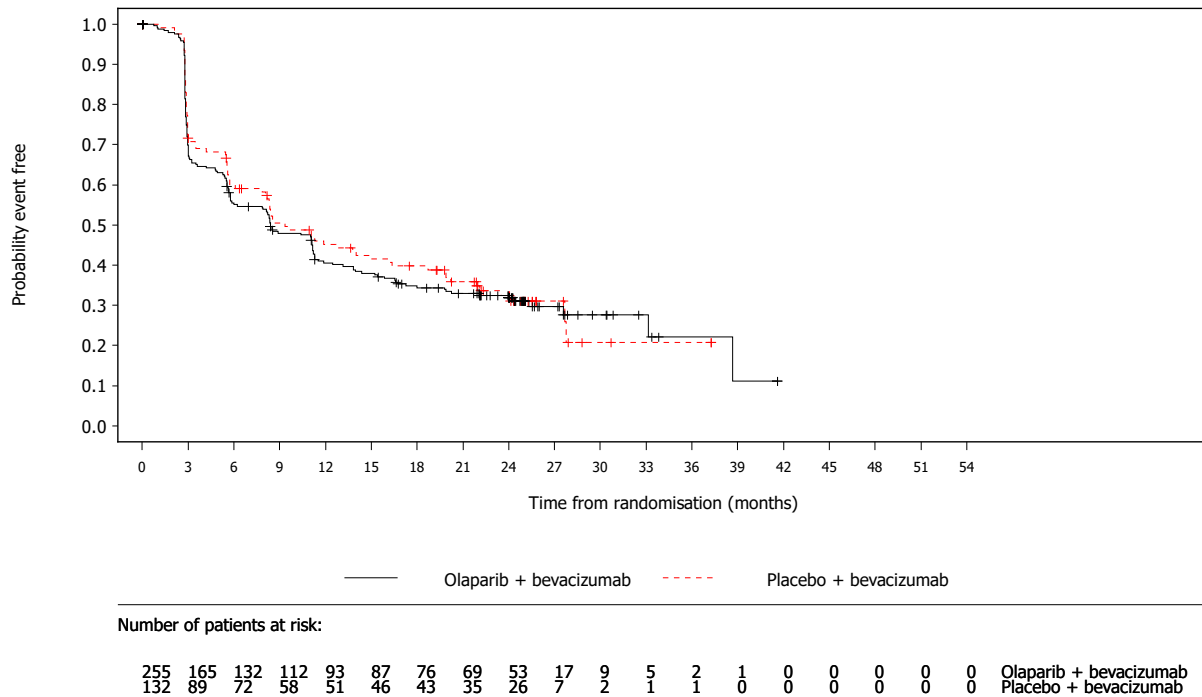


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

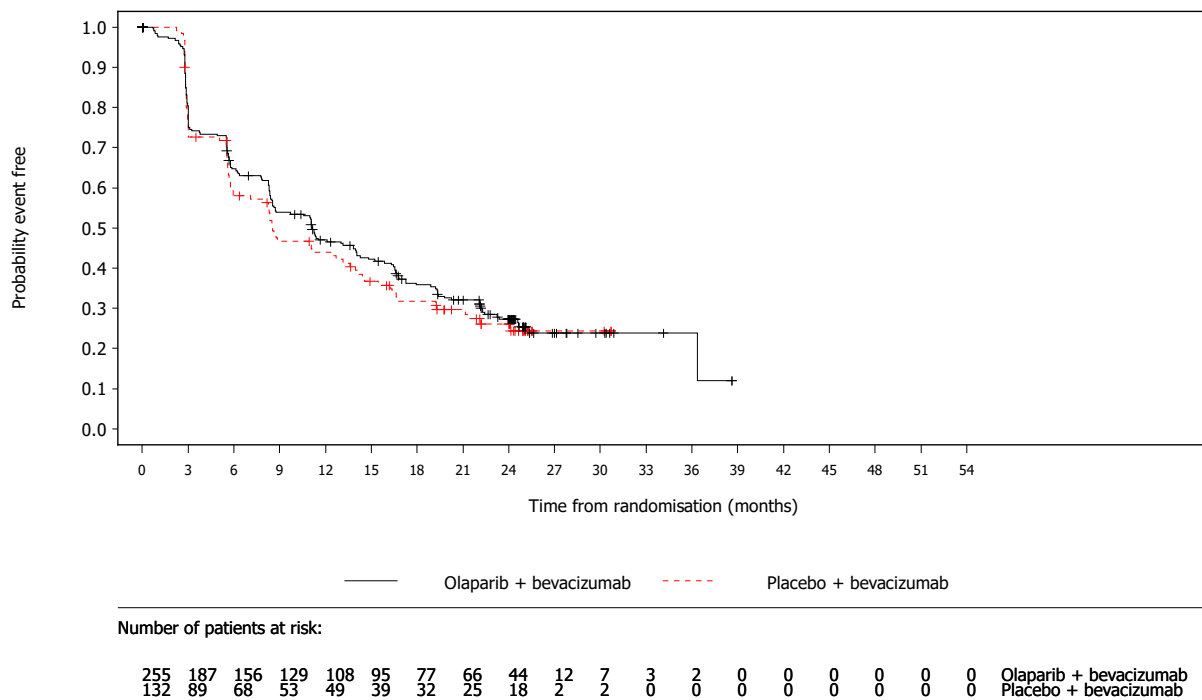


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

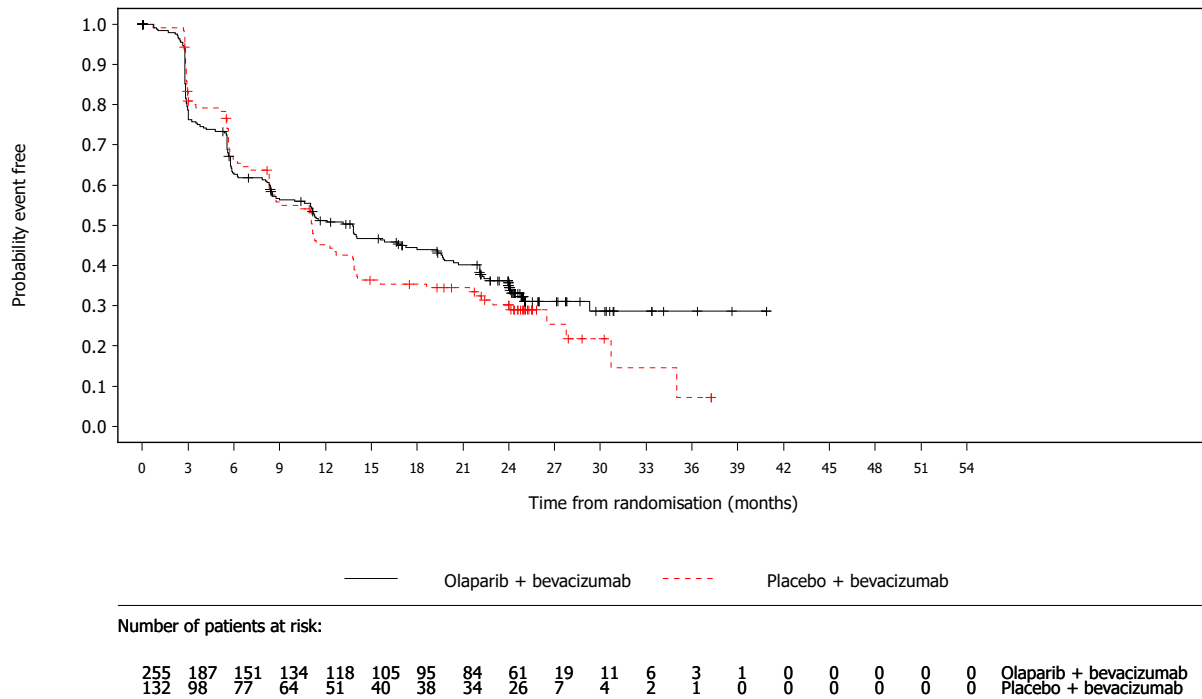


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

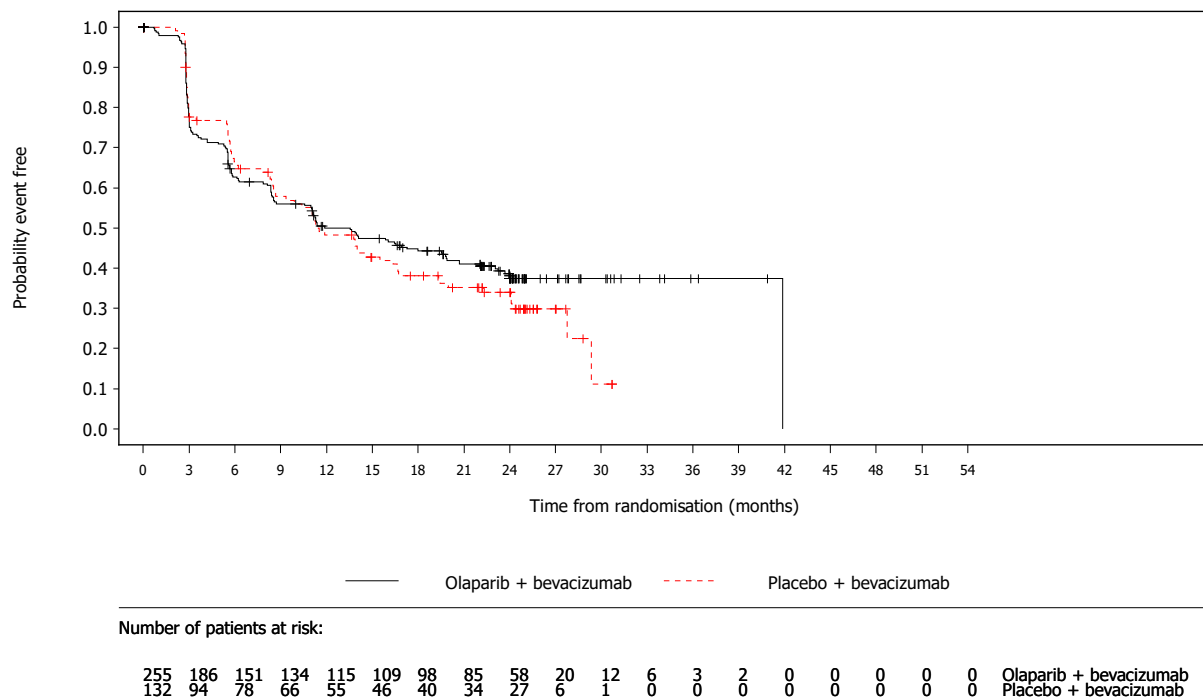


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-35: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab |
|---|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] ^a | HR ^b [95%-KI] p-Wert |
| EORTC QLQ-C30 | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 255 | 66 (25,9) | 38,7 [30,9; NE] | 132 | 40 (30,3) | 28,0 [25,6; NE] | 0,78 [0,52; 1,17] 0,2194 |
| Physische Funktion | 255 | 38 (14,9) | 52,5 [NE; NE] | 132 | 37 (28,0) | 28,0 [26,5; NE] | 0,48 [0,30; 0,77] 0,0016 |
| Rollenfunktion | 255 | 59 (23,1) | 44,9 [38,6; NE] | 132 | 46 (34,8) | 27,7 [24,9; NE] | 0,58 [0,39; 0,87] 0,0073 |
| Kognitive Funktion | 255 | 78 (30,6) | 30,4 [27,8; NE] | 132 | 46 (34,8) | 27,8 [24,9; NE] | 0,80 [0,55; 1,18] 0,2553 |
| Emotionale Funktion | 255 | 72 (28,2) | 41,9 [31,0; NE] | 132 | 48 (36,4) | 26,5 [24,9; 30,7] | 0,63 [0,43; 0,92] 0,0156 |
| Soziale Funktion | 255 | 62 (24,3) | 41,9 [41,9; NE] | 132 | 38 (28,8) | 29,3 [25,4; NE] | 0,74 [0,49; 1,13] 0,1504 |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). 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 <i>Log-Rank</i> -Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

EORTC QLQ-C30

Für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte die folgenden Ergebnisse.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Physische Funktion hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein

statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,48 [0,30; 0,77], $p=0,0016$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm wiesen 14,9% der Patientinnen eine dauerhafte klinisch relevante Verschlechterung der Funktionsskala Physische Funktion auf, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 28,0% der Patientinnen.

Für die Rollenfunktion zeigte sich ebenfalls hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,58 [0,39; 0,87], $p=0,0073$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm wiesen 23,1% der Patientinnen eine dauerhafte klinisch relevante Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion auf, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 34,8% der Patientinnen.

Auch für die Emotionale Funktion zeigte sich ebenfalls hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,63 [0,43; 0,92]; $p=0,0156$). Im Olaparib+Bevacizumab-Arm wiesen 28,2% der Patientinnen eine dauerhafte klinisch relevante Verschlechterung der Funktionsskala Emotionale Funktion auf, im Placebo+Bevacizumab-Arm waren es 36,4% der Patientinnen.

Für den Globalen Gesundheitsstatus und alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion und Soziale Funktion) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Olaparib+Bevacizumab und Placebo+Bevacizumab hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 72 bis Abbildung 77 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

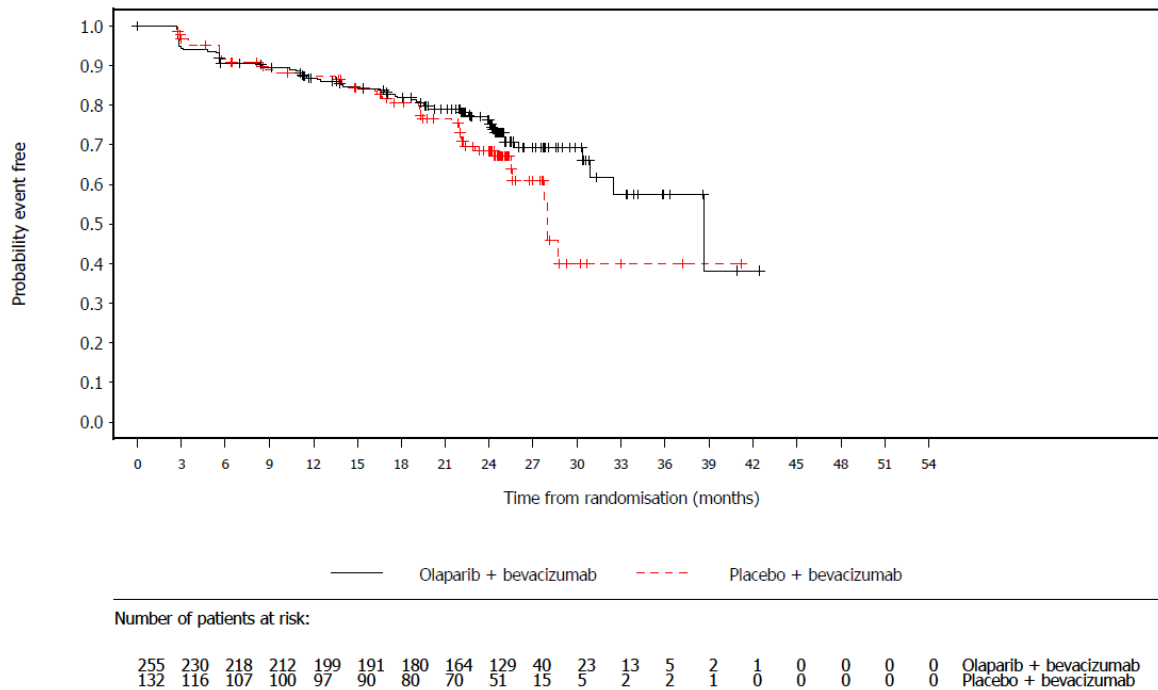


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

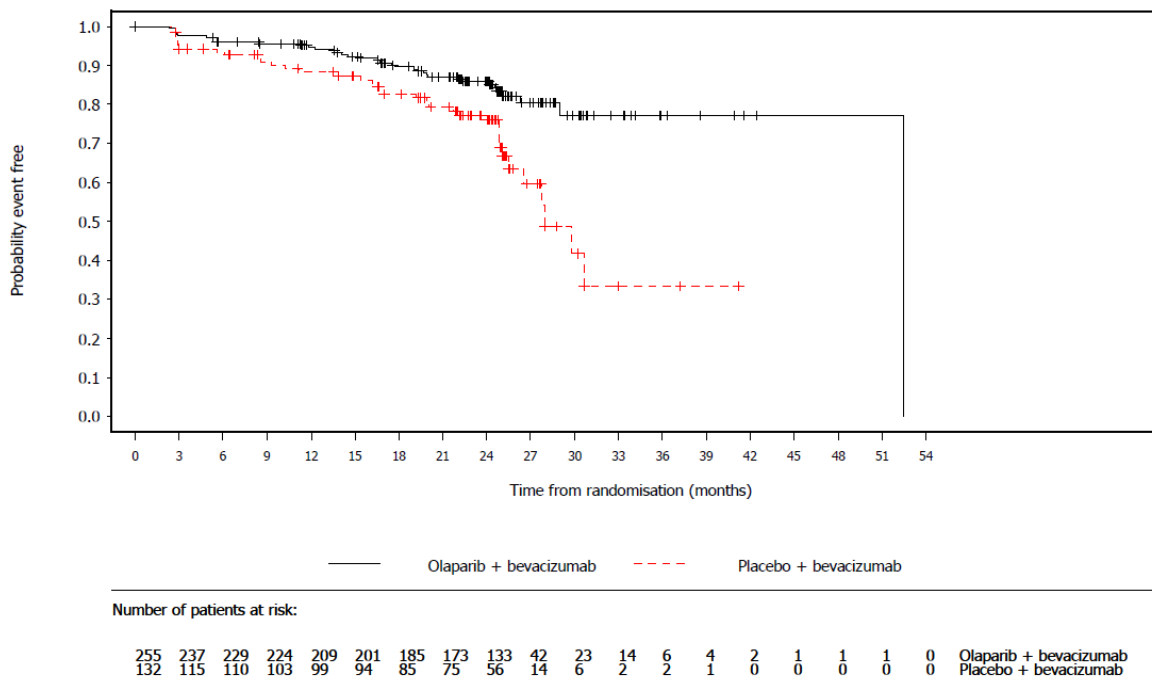


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

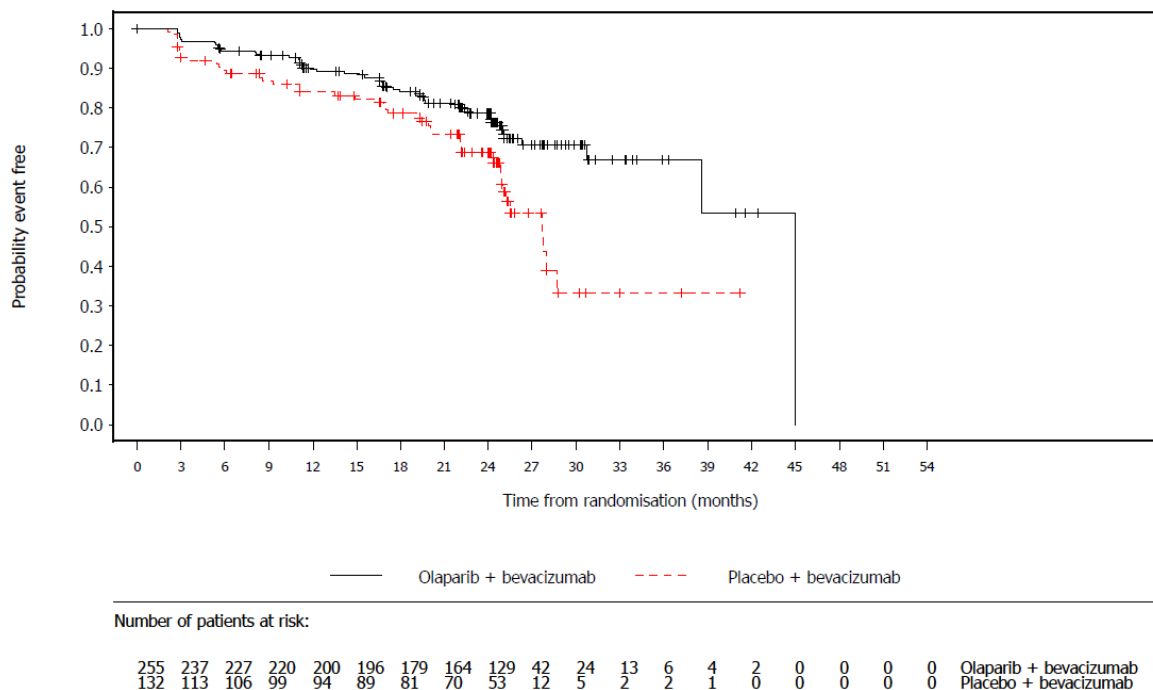


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

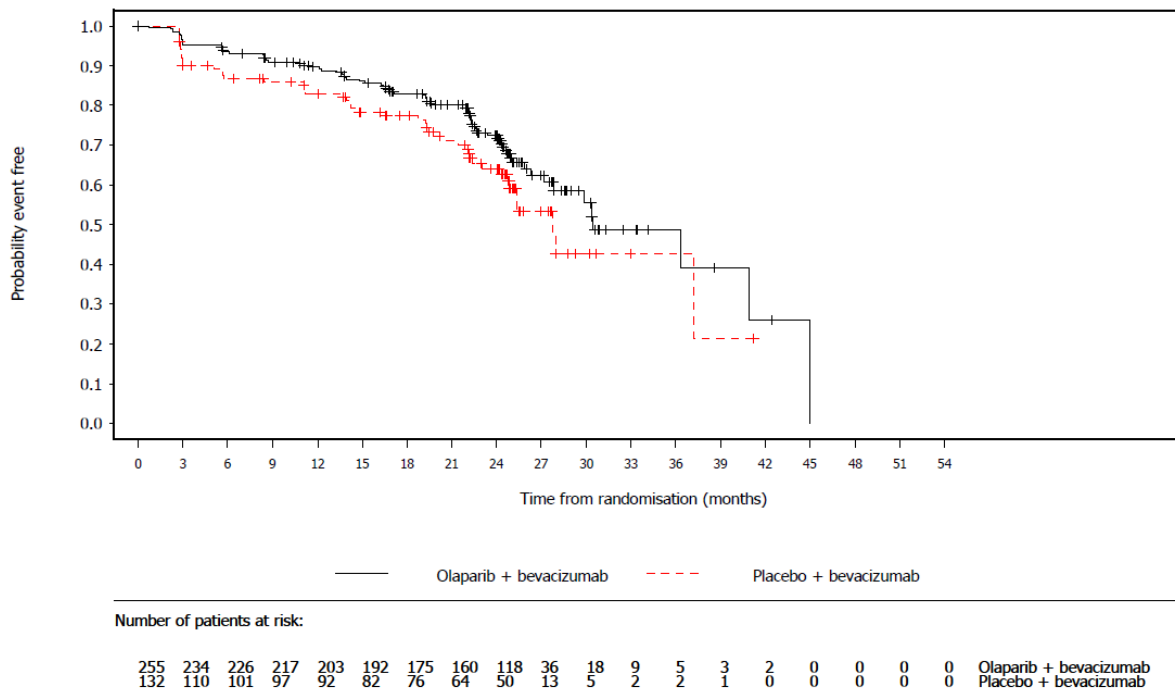


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

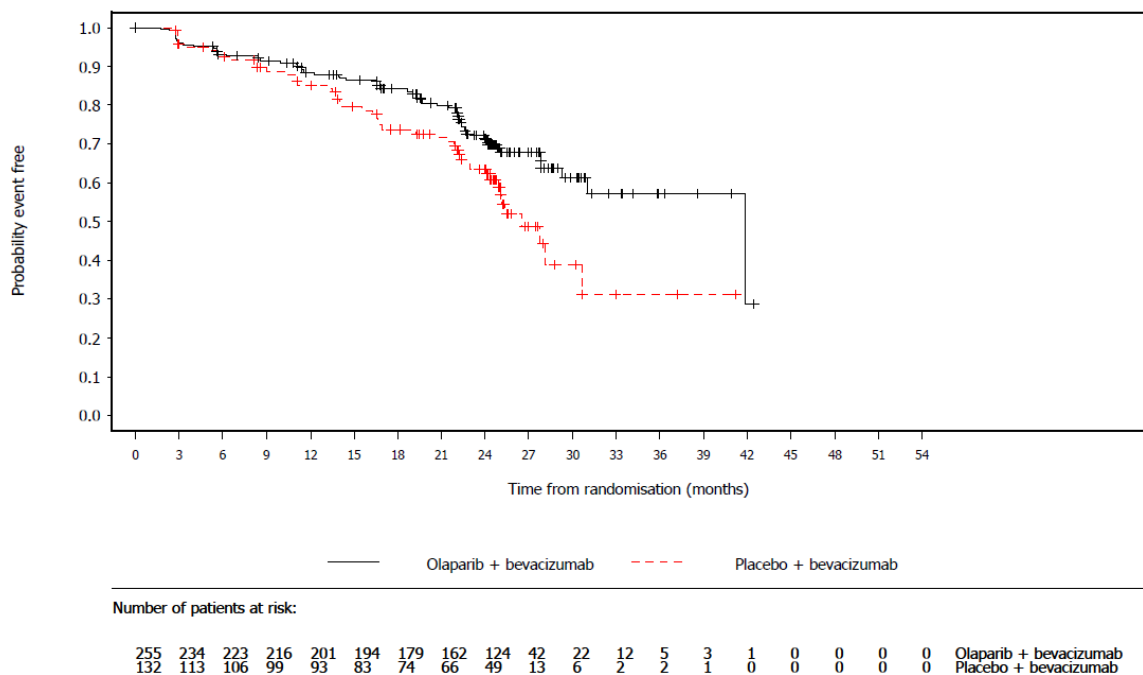


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

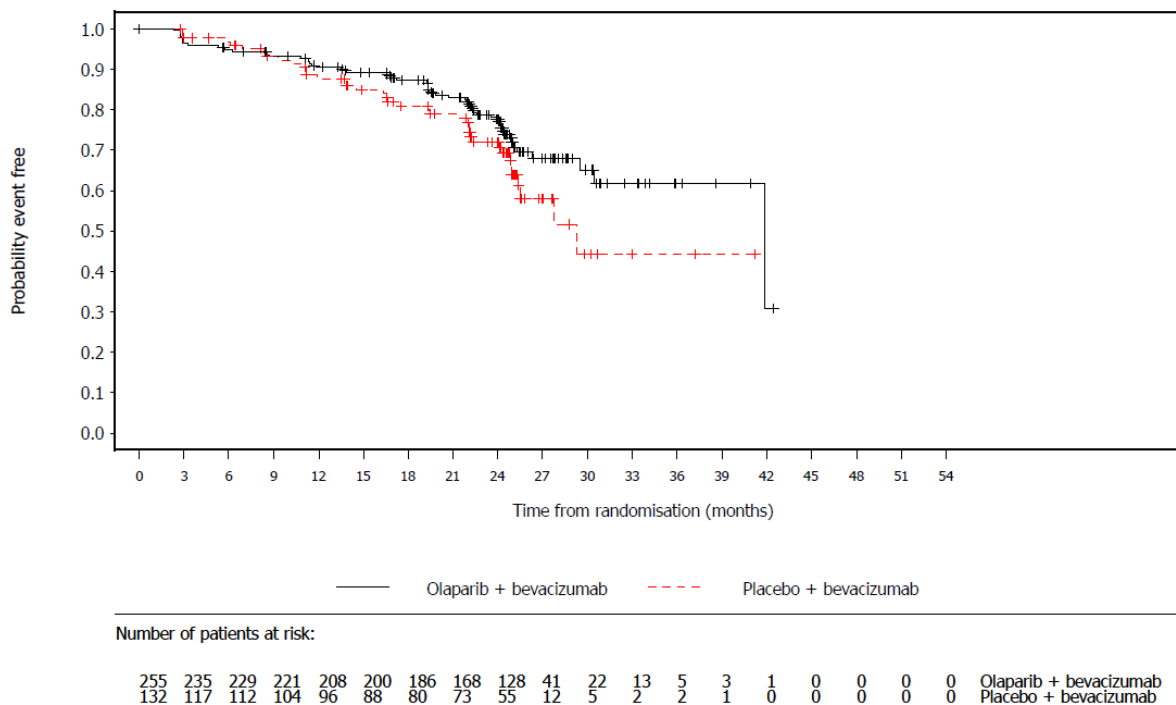


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

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.

4.3.1.3.1.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-36: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| PAOLA-1 | <p>Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: Anzahl an Patientinnen mit mindestens einem UE • Nicht-schwere bzw. schwere UE: Anzahl an Patientinnen mit mindestens einem UE vom CTCAE-Grad 1 oder 2 (nicht schwer) bzw. vom CTCAE-Grad ≥ 3 (schwer) • SUE: Anzahl an Patientinnen mit mindestens einem SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten: Anzahl an Patientinnen 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 Patientinnen für einen Studienarm mit $N > 100$ Patientinnen oder mindestens bei 10% Patientinnen für einen Studienarm mit $N \leq 100$ Patientinnen aufgetreten sind. • Schwere UE: Darstellung für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patientinnen für einen Studienarm mit $N > 200$ Patientinnen oder mindestens bei 5% Patientinnen für einen Studienarm mit $N \leq 200$ Patientinnen aufgetreten sind. • SUE: Darstellung für SUE, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patientinnen für einen Studienarm mit $N > 200$ Patientinnen oder mindestens bei 5% Patientinnen für einen Studienarm mit $N \leq 200$ Patientinnen aufgetreten sind. • UE, die zum Therapieabbruch führten: Deskriptive Darstellung ohne Angaben von Effektschätzern. <p>Dargestellt werden jeweils die SOC und PT, für die sich ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des KI des HR des Behandlungseffekts von Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab. Analysen zu den SOC und PT, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab, sind in Anhang 4-G zu finden. Kaplan-Meier-Kurven für Auswertungen nach SOC und PT befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.</p> <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>Dargestellt werden jeweils die UESI, für die sich ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des KI des HR des Behandlungseffekts von Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab. Analysen zu den UESI, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab, sind in Anhang 4-G zu finden. Kaplan-Meier-Kurven für Auswertungen der UESI befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.</p> <p>Alle UE ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation wurden ausgewertet. Für UESI erfolgt eine langfristige Erfassung über die 30 Tage Nachbeobachtungszeit hinausgehend bis zum Datenschnitt oder Tod. Für die UE (mit Ausnahme der UESI) wurde der Datenschnitt zum 22.03.2020 dargestellt, da das <i>Follow-up</i> zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen war. Für die UESI wurde aufgrund der langfristigen Erfassung der Daten der Datenschnitt vom 22.03.2022 dargestellt. Progressbedingte UE werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 23.0) und CTCAE-Grad (Version 4.03; Version 5.0 für Laborwerte), für die UESI erfolgte die Kodierung gemäß MedDRA (Version 25.0).</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| | <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib+Bevacizumab-Arm und dem Placebo+Bevacizumab-Arm ist die primäre Analyse jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> |
| | <p>a: Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Asthenie, Hypertonie, Proteinurie, GI-Perforationen, Abszess und Fisteln, Komplikationen der Wundheilung, Blutungen, arterielle Thromboembolie, venöse Thromboembolie, Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom, kongestive Herzinsuffizienz, Nicht-GI-Fisteln oder Abszesse, myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, sekundäre Neubildungen, Pneumonitis.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|--|--------------------------------|--|--|----------------------------|----------------------------------|
| UE | 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 Patientinnen, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, durchgeführt. Die Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppe erfolgte entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Studienmedikation, unabhängig davon, ob dies die beabsichtigte randomisierte Therapie war oder ob die Patientinnen die Therapie erhalten haben (*Safety-Analysis-Set*; Patientinnen mit positivem HRD-Status). Patientinnen, 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.

Auch im Fall eines doppelblinden Designs besteht theoretisch die Möglichkeit durch das Auftreten spezifischer Nebenwirkungen einer Prüfsubstanz Rückschlüsse auf die erhaltene Therapie zu ziehen. Die Wahrscheinlichkeit, dass aufgrund von charakteristischen Nebenwirkungen von Olaparib Rückschlüsse auf die Therapie gezogen werden konnten, wurde als gering erachtet, da auch im Placebo+Bevacizumab-Arm UE auftraten und es keine einzelnen UE gab, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausschließlich im Olaparib+Bevacizumab-Arm auftraten. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung der Patientinnen erforderten, erlaubt. Die Studienmedikation wurde sowohl für den Datenschnitt am 22.03.2020 als auch für den Datenschnitt am 22.03.2022 bei 1,2% der Patientinnen (3 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei keiner der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor Progress entblindet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der UE lag für diesen Aspekt somit nicht vor.

Die mediane Beobachtungsdauer der UE war mit 24,80 Monaten im Olaparib+Bevacizumab-Arm, gegenüber 17,77 Monaten im Placebo+Bevacizumab-Arm der Studie PAOLA-1, länger. Für die UESI war die Beobachtungsdauer im Olaparib+Bevacizumab-Arm (58,74 Monate) ebenfalls länger als im Placebo+Bevacizumab-Arm (55,23 Monate). Um die unterschiedliche beobachtete Behandlungs- und Beobachtungsdauer methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt und diese letztlich zur Beurteilung der beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen und damit zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Unterschiede der Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den beiden Therapiearmen resultieren aus den Unterschieden in den Zeitpunkten des Abbruchs der Studienmedikation (z. B. durch Progress) sowie des Studienabbruchs (z. B. durch Tod).

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.

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

4.3.1.3.1.6.1 Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-38: 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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|---|----------------------|---------------|---|---------------------|---------------|---|---|--|
| | 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 |
| UE | 255 | 255 (100) | 0,2 [0,2; 0,3] | 131 | 127 (96,9) | 0,3 [0,2; 0,7] | 1,43 [1,15; 1,80]; 0,0023 | 18,04 [1,90; 2396,90]; 0,0083 1,03 [1,001; 1,06]; 0,0438 NC [NC; NC]; NC |
| Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) | 255 | 108 (42,4) | NE [NE; NE] | 131 | 62 (47,3) | NE [NE; NE] | 0,93 [0,68; 1,28]; 0,6317 | 0,82 [0,54; 1,25]; 0,3517 0,89 [0,71; 1,14]; 0,3517 -0,05 [-0,15; 0,05]; 0,3517 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | 255 | 147 (57,6) | 8,6 [5,6; 15,3] | 131 | 65 (49,6) | 16,7 [6,6; NE] | 1,20 [0,90; 1,63]; 0,2205 | 1,38 [0,91; 2,11]; 0,1337 1,16 [0,96; 1,44]; 0,1337 0,08 [-0,02; 0,18]; 0,1337 |
| SUE | 255 | 73 (28,6) | NE [NE; NE] | 131 | 45 (34,4) | NE [NE; NE] | 0,75 [0,52; 1,10]; 0,1332 | 0,77 [0,49; 1,21]; 0,2501 0,83 [0,62; 1,14]; 0,2501 -0,06 [-0,16; 0,04]; 0,2501 |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 255 | 50 (19,6) | NE [NE; NE] | 131 | 8 (6,1) | NE [NE; NE] | 3,14 [1,57; 7,18]; 0,0017 | 3,75 [1,81; 8,79]; 0,0002 3,21 [1,67; 7,15]; 0,0002 0,14 [0,07; 0,20]; 0,0002 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|--|----------------------|-------|---|---------------------|-------|---|---|--|
| | 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 |
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status) 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 Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profile-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | | |

Bei den meisten Patientinnen beider Behandlungsarme trat mindestens ein UE auf (100% im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 96,9% im Placebo+Bevacizumab-Arm). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 1,43 [1,15; 1,80]; $p=0,0023$). Nicht-schwere UE traten bei 42,4% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 47,3% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. Bei der Betrachtung der schweren UE (UE CTCAE-Grad ≥ 3) wurde für 57,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 49,6% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm mindestens ein Ereignis dokumentiert. SUE traten bei 28,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm auf, im Vergleichsarm bei 34,4% der Patientinnen. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 19,6% der Patientinnen und im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 6,1% der Patientinnen auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 3,14 [1,57; 7,18]; $p=0,0017$).

Die Auswertungen der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 78 bis Abbildung 82) veranschaulicht.

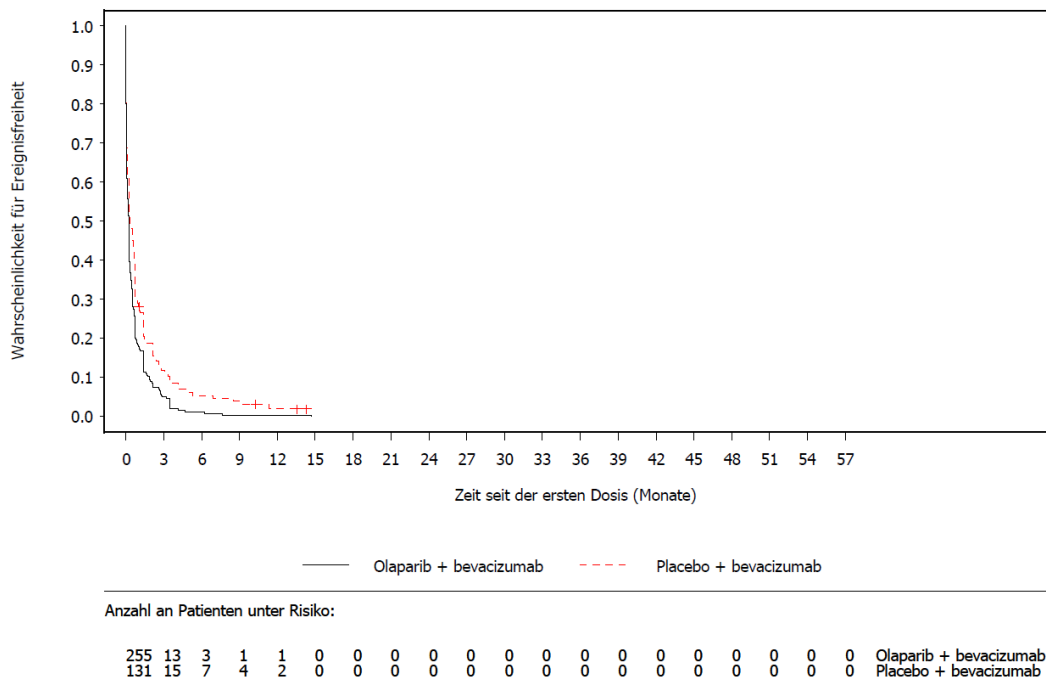


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

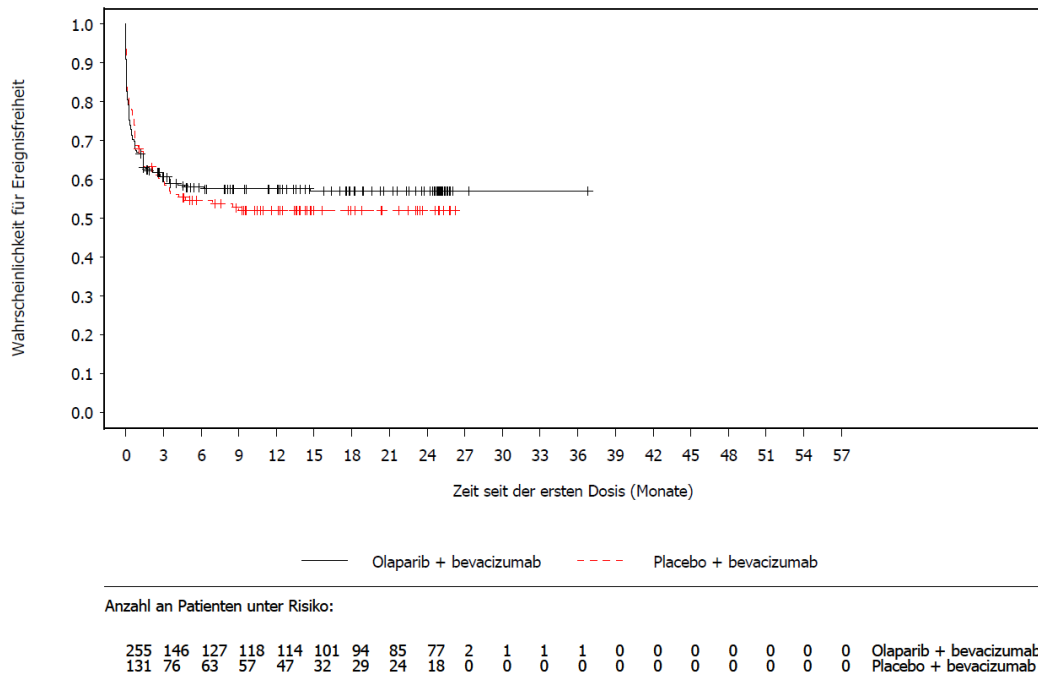


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem nicht-schweren UE (CTCAE-Grad 1+2) (*Safety-Analysis-Set*, Datenschnitt: 22.03.2020)
Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

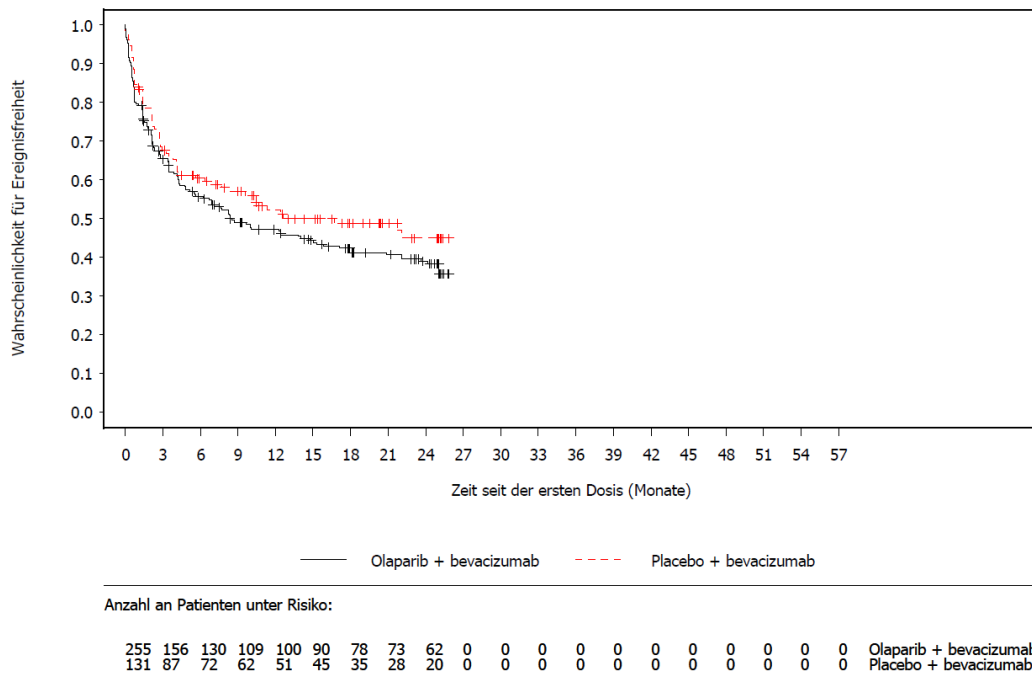


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (*Safety-Analysis-Set*, Datenschnitt: 22.03.2020)
Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

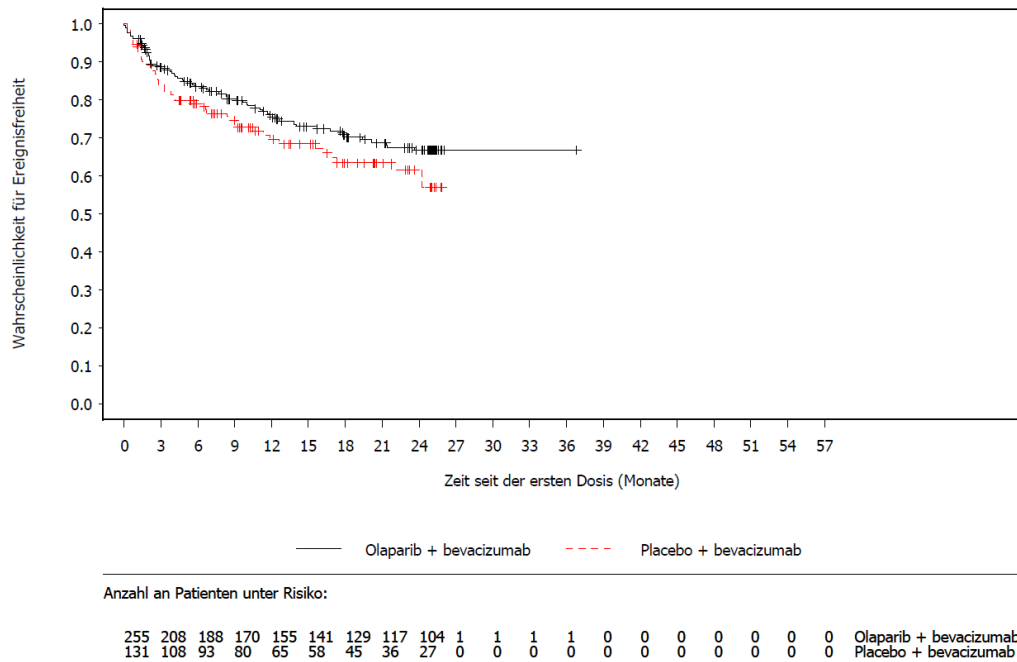


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE (*Safety-Analysis-Set*, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

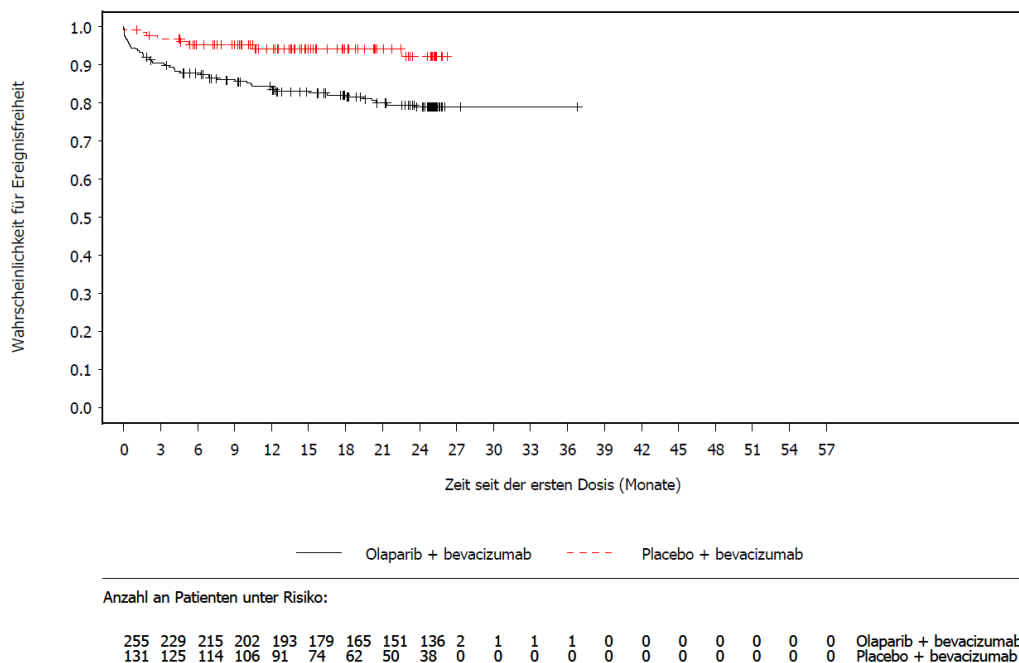


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für Anzahl der Patientinnen mit UE, die zum Therapieabbruch führten (*Safety-Analysis-Set*, Datenschnitt: 22.03.2020)

Quelle: [86].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

4.3.1.3.1.6.2 Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad

Tabelle 4-39 liefert einen Überblick zu UE nach SOC und PT, für die sich ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab. Analysen zu den UE nach SOC und PT, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab, sind in Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|---|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|--|
| | 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 |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 255 | 156 (61,2) | 5,6 [2,8; 11,0] | 131 | 57 (43,5) | NE [NE; NE] | 1,70 [1,26; 2,33]; 0,0006 | 2,05 [1,34; 3,15]; 0,0010 1,41 [1,14; 1,77]; 0,0010 0,18 [0,07; 0,28]; 0,0010 |
| Ermüdung | 255 | 141 (55,3) | 8,5 [3,5; 15,3] | 131 | 44 (33,6) | NE [NE; NE] | 2,01 [1,44; 2,86]; <0,0001 | 2,45 [1,58; 3,81]; <0,0001 1,65 [1,28; 2,18]; <0,0001 0,22 [0,11; 0,32]; <0,0001 |
| SOC: Endokrine Erkrankungen | 255 | 4 (1,6) | NE [NE; NE] | 131 | 9 (6,9) | NE [NE; NE] | 0,20 [0,05; 0,62]; 0,0033 | 0,22 [0,06; 0,68]; 0,0083 0,23 [0,06; 0,69]; 0,0083 -0,05 [-0,11; -0,01]; 0,0083 |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Dyspnoe | 255 | 22 (8,6) | NE [NE; NE] | 131 | 3 (2,3) | NE [NE; NE] | 4,05 [1,40; 17,15]; 0,0142 | 4,03 [1,36; 17,24]; 0,0094 3,77 [1,34; 15,71]; 0,0094 0,06 [0,02; 0,11]; 0,0094 |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 255 | 27 (10,6) | NE [NE; NE] | 131 | 24 (18,3) | NE [NE; NE] | 0,50 [0,29; 0,88]; 0,0133 | 0,53 [0,29; 0,96]; 0,0373 0,58 [0,35; 0,97]; 0,0373 -0,08 [-0,16; -0,00]; 0,0373 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|--|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|--|
| | 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 |
| Proteinurie | 255 | 19 (7,5) | NE [NE; NE] | 131 | 19 (14,5) | NE [NE; NE] | 0,46 [0,24; 0,89]; 0,0163 | 0,47 [0,24; 0,94]; 0,0316 0,51 [0,28; 0,94]; 0,0316 -0,07 [-0,14; -0,01]; 0,0316 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 255 | 148 (58,0) | 4,8 [2,8; 12,3] | 131 | 41 (31,3) | NE [NE; NE] | 2,43 [1,73; 3,49]; <0,0001 | 3,04 [1,96; 4,77]; <0,0001 1,85 [1,43; 2,48]; <0,0001 0,27 [0,17; 0,36]; <0,0001 |
| Anämie | 255 | 102 (40,0) | NE [NE; NE] | 131 | 12 (9,2) | NE [NE; NE] | 5,43 [3,10; 10,43]; <0,0001 | 6,61 [3,60; 13,19]; <0,0001 4,37 [2,62; 8,11]; <0,0001 0,31 [0,23; 0,38]; <0,0001 |
| Leukopenie | 255 | 46 (18,0) | NE [NE; NE] | 131 | 11 (8,4) | NE [NE; NE] | 2,34 [1,26; 4,78]; 0,0097 | 2,40 [1,24; 5,04]; 0,0085 2,15 [1,20; 4,24]; 0,0085 0,10 [0,03; 0,16]; 0,0085 |
| Lymphopenie | 255 | 60 (23,5) | NE [NE; NE] | 131 | 10 (7,6) | NE [NE; NE] | 3,36 [1,79; 6,99]; 0,0002 | 3,72 [1,91; 7,98]; <0,0001 3,08 [1,72; 6,22]; <0,0001 0,16 [0,09; 0,23]; <0,0001 |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 255 | 189 (74,1) | 0,8 [0,5; 1,9] | 131 | 83 (63,4) | 6,9 [3,4; 10,6] | 1,56 [1,20; 2,04]; 0,0012 | 1,66 [1,05; 2,60]; 0,0297 1,17 [1,01; 1,37]; 0,0297 0,11 [0,01; 0,21]; 0,0297 |
| Erbrechen | 255 | 54 (21,2) | NE [NE; NE] | 131 | 16 (12,2) | NE [NE; NE] | 1,77 [1,03; 3,20]; 0,0438 | 1,93 [1,08; 3,63]; 0,0263 1,73 [1,06; 3,02]; 0,0263 0,09 [0,01; 0,16]; 0,0263 |
| Übelkeit | 255 | 144 (56,5) | 2,9 [0,8; 14,5] | 131 | 30 (22,9) | NE [NE; NE] | 3,38 [2,30; 5,13]; <0,0001 | 4,37 [2,74; 7,12]; <0,0001 2,47 [1,81; 3,52]; <0,0001 0,34 [0,24; 0,43]; <0,0001 |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems Dysgeusie | 255 | 23 (9,0) | NE [NE; NE] | 131 | 2 (1,5) | NE [NE; NE] | 6,19 [1,82; 38,62]; 0,0049 | 6,39 [1,85; 40,24]; 0,0016 5,91 [1,79; 36,45]; 0,0016 0,07 [0,03; 0,12]; 0,0016 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|--|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|--|
| | 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 |
| SOC: Gefäßerkrankungen Hypertonie | 255 | 122 (47,8) | 14,1 [8,3; NE] | 131 | 78 (59,5) | 5,4 [3,3; 11,0] | 0,72 [0,54; 0,97]; 0,0301 | 0,62 [0,41; 0,95]; 0,0290 0,80 [0,67; 0,98]; 0,0290 -0,12 [-0,22; -0,01]; 0,0290 |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Appetit vermindert | 255 | 23 (9,0) | NE [NE; NE] | 131 | 4 (3,1) | NE [NE; NE] | 2,74 [1,05; 9,36]; 0,0543 | 3,15 [1,18; 10,91]; 0,0202 2,95 [1,17; 9,92]; 0,0202 0,06 [0,01; 0,11]; 0,0202 |
| SOC: Untersuchungen Kreatinin im Blut erhöht | 255 | 13 (5,1) | NE [NE; NE] | 131 | 1 (0,8) | NE [NE; NE] | 6,54 [1,28; 119,35]; 0,0386 | 6,98 [1,37; 127,51]; 0,0151 6,68 [1,35; 120,60]; 0,0151 0,04 [0,01; 0,08]; 0,0151 |
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020.</p> <p>Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status) Darstellung für UE unabhängig vom Schweregrad, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patientinnen für einen Studienarm mit N>100 Patientinnen oder mindestens bei 10% Patientinnen für einen Studienarm mit N≤100 Patientinnen aufgetreten sind. Dargestellt wurden statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich des HR. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des KI des HR des Behandlungseffekts von Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab.</p> <p>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 <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der <i>Profile-Likelihood</i>; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | | |

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen 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 61,2% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 43,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,70 [1,26; 2,33]; p=0,0006). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf dem PT Ermüdung.
 - Insgesamt wurde für 55,3% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 33,6% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Ermüdung** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 2,01 [1,44; 2,86]; p<0,0001).
- UE der **SOC Endokrine Erkrankungen** wurden bei insgesamt 1,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 6,9% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm beobachtet (HR [95%-KI]: 0,20 [0,05; 0,62]; p=0,0033).
- UE des **PT Dyspnoe** (aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) traten bei 8,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 2,3% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 4,05 [1,40; 17,15]; p=0,0142).
- UE der **SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege** traten bei 10,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 18,3% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,50 [0,29; 0,88]; p=0,0133). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Proteinurie.
 - Insgesamt wurde für 7,5% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 14,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Proteinurie** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 0,46 [0,24; 0,89]; p=0,0163).
- UE der **SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** traten bei 58,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 31,3% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 2,43 [1,73; 3,49]; p<0,0001). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf den PT Anämie, Leukopenie und Lymphopenie.
 - Insgesamt wurde für 40,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 9,2% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Anämie** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 5,43 [3,10; 10,43]; p<0,0001).
 - Insgesamt wurde für 18,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 8,4% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Leukopenie** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 2,34 [1,26; 4,78]; p=0,0097).
 - Insgesamt wurde für 23,5% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 7,6% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Lymphopenie** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 3,36 [1,79; 6,99]; p=0,0002).

- UE der **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** traten bei 74,1% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 63,4% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,56 [1,20; 2,04]; p=0,0012). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf den PT Erbrechen und Übelkeit.
 - Insgesamt wurde für 21,2% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 12,2% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Erbrechen** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 1,77 [1,03; 3,20]; p=0,0438).
 - Insgesamt wurde für 56,5% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 22,9% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Übelkeit** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 3,38 [2,30; 5,13]; p<0,0001).
- UE des **PT Dysgeusie** (aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems) traten bei 9,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 1,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 6,19 [1,82; 38,62]; p=0,0049).
- UE des **PT Hypertonie** (aus der SOC Gefäßerkrankungen) traten bei 47,8% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 59,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,72 [0,54; 0,97]; p=0,0301).
- UE des **PT Appetit vermindert** (aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) traten bei 9,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 3,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 2,74 [1,05; 9,36]; p=0,0543).
- UE des **PT Kreatinin im Blut erhöht** (aus der SOC Untersuchungen) traten bei 5,1% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 6,54 [1,28; 119,35]; p=0,0386).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse sowie der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.6.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-40 liefert einen Überblick zu schweren UE nach SOC und PT, für die sich ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab. Analysen zu den schweren UE nach SOC und PT, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab, sind in Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|--|----------------------|--------------|---|---------------------|------------|---|---|--|
| | 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 |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 255 | 15 (5,9) | NE [NE; NE] | 131 | 1 (0,8) | NE [NE; NE] | 7,83 [1,58; 141,83]; 0,0185 | 8,12 [1,62; 147,67]; 0,0067 7,71 [1,59; 138,51]; 0,0067 0,05 [0,02; 0,09]; 0,0067 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 255 | 71 (27,8) | NE [NE; NE] | 131 | 5 (3,8) | NE [NE; NE] | 8,16 [3,64; 23,32]; <0,0001 | 9,72 [4,20; 28,31]; <0,0001 7,29 [3,37; 20,42]; <0,0001 0,24 [0,17; 0,30]; <0,0001 |
| Anämie | 255 | 47 (18,4) | NE [NE; NE] | 131 | 1 (0,8) | NE [NE; NE] | 27,85 [6,08; 493,74]; <0,0001 | 29,37 [6,31; 523,04]; <0,0001 24,15 [5,39; 425,07]; <0,0001 0,18 [0,13; 0,23]; <0,0001 |
| Lymphopenie | 255 | 19 (7,5) | NE [NE; NE] | 131 | 3 (2,3) | NE [NE; NE] | 2,97 [1,01; 12,69]; 0,0670 | 3,44 [1,14; 14,81]; 0,0260 3,25 [1,13; 13,67]; 0,0260 0,05 [0,01; 0,09]; 0,0260 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|---|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|--|
| | 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 |
| Neutropenie | 255 | 12 (4,7) | NE [NE; NE] | 131 | 1 (0,8) | NE [NE; NE] | 5,91 [1,15; 107,89]; 0,0537 | 6,42 [1,24; 117,55]; 0,0226 6,16 [1,23; 111,64]; 0,0226 0,04 [0,01; 0,07]; 0,0226 |
| SOC: Gefäßerkrankungen | 255 | 48 (18,8) | NE [NE; NE] | 131 | 42 (32,1) | NE [NE; NE] | 0,51 [0,33; 0,78]; 0,0013 | 0,49 [0,30; 0,80]; 0,0041 0,59 [0,41; 0,84]; 0,0041 -0,13 [-0,23; -0,04]; 0,0041 |
| Hypertonie | 255 | 45 (17,6) | NE [NE; NE] | 131 | 42 (32,1) | NE [NE; NE] | 0,47 [0,30; 0,72]; 0,0004 | 0,45 [0,28; 0,74]; 0,0016 0,55 [0,38; 0,79]; 0,0016 -0,14 [-0,24; -0,05]; 0,0016 |
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status) Darstellung für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patientinnen für einen Studienarm mit N>200 Patientinnen oder mindestens bei 5% Patientinnen für einen Studienarm mit N\leq200 Patientinnen aufgetreten sind. Dargestellt wurden statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich des HR. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des KI des HR des Behandlungseffekts von Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab.</p> <p>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 <i>Log-Rank-Test</i> unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der <i>Profile-Likelihood</i>; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | | |

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

- Schwere UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 der **SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** traten bei 5,9% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 7,83 [1,58; 141,83]; $p=0,0185$).
- Schwere UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 der **SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** traten bei 27,8% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 3,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 8,16 [3,64; 23,32]; $p<0,0001$). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf den PT Anämie, Lymphopenie und Neutropenie.
 - Insgesamt wurde für 18,4% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Anämie** als schweres UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 dokumentiert (HR [95%-KI]: 27,85 [6,08; 493,74]; $p<0,0001$).
 - Insgesamt wurde für 7,5% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 2,3% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Lymphopenie** als schweres UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 dokumentiert (HR [95%-KI]: 2,97 [1,01; 12,69]; $p=0,0670$).
 - Insgesamt wurde für 4,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Neutropenie** als schweres UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 dokumentiert (HR [95%-KI]: 5,91 [1,15; 107,89]; $p=0,0537$).
- Schwere UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 der **SOC Gefäßerkrankungen** traten bei 18,8% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 32,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,51 [0,33; 0,78]; $p=0,0013$). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf dem PT Hypertonie.
 - Insgesamt wurde für 17,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 32,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Hypertonie** als schweres UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 dokumentiert (HR [95%-KI]: 0,47 [0,30; 0,72]; $p=0,0004$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse sowie der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

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

4.3.1.3.1.6.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-41 liefert einen Überblick zu SUE nach SOC und PT, für die sich ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab. Analysen zu den SUE nach SOC und PT, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab, sind in Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|--|----------------------|-------------|---|---------------------|------------|---|---|--|
| | 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 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 255 | 17 (6,7) | NE [NE; NE] | 131 | 1 (0,8) | NE [NE; NE] | 8,49 [1,74; 153,16]; 0,0127 | 9,29 [1,87; 168,17]; 0,0029 8,73 [1,83; 156,43]; 0,0029 0,06 [0,02; 0,10]; 0,0029 |
| Anämie | 255 | 13 (5,1) | NE [NE; NE] | 131 | 1 (0,8) | NE [NE; NE] | 6,96 [1,38; 126,51]; 0,0300 | 6,98 [1,37; 127,51]; 0,0151 6,68 [1,35; 120,60]; 0,0151 0,04 [0,01; 0,08]; 0,0151 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|---|----------------------|-------|---|---------------------|-------|---|---|--|
| | 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 |
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status) Darstellung für SUE, die bei mindestens 10 (und 1%) der Patientinnen für einen Studienarm mit N>200 Patientinnen oder mindestens bei 5% Patientinnen für einen Studienarm mit N≤200 Patientinnen aufgetreten sind. Dargestellt wurden statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich des HR. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des KI des HR des Behandlungseffekts von Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab. 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 <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der <i>Profile-Likelihood</i>; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | | |

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen SUE lagen bei folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- SUE der **SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** traten bei 6,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 8,49 [1,74; 153,16]; p=0,0127). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Anämie.
 - Insgesamt wurde für 5,1% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im Vergleich zu 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm **Anämie** als SUE dokumentiert (HR [95%-KI]: 6,96 [1,38; 126,51]; p=0,0300).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse sowie der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.6.5 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-42 liefert einen Überblick zu UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | Placebo+Bevacizumab | |
|---|----------------------|----------|---------------------|---------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 255 | 2 (0,8) | 131 | 1 (0,8) |
| Zellulitis | 255 | 0 (0,0) | 131 | 1 (0,8) |
| Zytomegalievirus-Infektion | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Infektion | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 255 | 3 (1,2) | 131 | 1 (0,8) |
| Brustkrebs | 255 | 0 (0,0) | 131 | 1 (0,8) |
| Karzinom der Bronchien | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Lebermetastasen | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Myelodysplastisches Syndrom | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Pankreaskarzinom | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 255 | 11 (4,3) | 131 | 0 (0,0) |
| Anämie | 255 | 8 (3,1) | 131 | 0 (0,0) |
| Anämie aplastisch | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Hämolytisches urämisches Syndrom | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Neutropenie | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Stimmungsänderung | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 255 | 2 (0,8) | 131 | 1 (0,8) |
| Enzephalitis autoimmun | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Kopfschmerzen | 255 | 1 (0,4) | 131 | 1 (0,8) |
| Herzerkrankungen | 255 | 1 (0,4) | 131 | 1 (0,8) |
| Myokardinfarkt | 255 | 0 (0,0) | 131 | 1 (0,8) |
| Prinzmetal-Angina | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | Placebo+Bevacizumab | |
|---|----------------------|----------|---------------------|---------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 255 | 2 (0,8) | 131 | 1 (0,8) |
| Dyspnoe | 255 | 1 (0,4) | 131 | 1 (0,8) |
| Pneumonitis | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 255 | 16 (6,3) | 131 | 2 (1,5) |
| Abdominalschmerz | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Magenblutung | 255 | 0 (0,0) | 131 | 1 (0,8) |
| Magenperforation | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Mechanischer Ileus | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Übelkeit | 255 | 10 (3,9) | 131 | 1 (0,8) |
| Pankreatitis akut | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Stomatitis | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Erbrechen | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Erythema nodosum | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 255 | 3 (1,2) | 131 | 1 (0,8) |
| Arthralgie | 255 | 2 (0,8) | 131 | 1 (0,8) |
| Myalgie | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 255 | 6 (2,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Ermüdung | 255 | 4 (1,6) | 131 | 0 (0,0) |
| Schleimhautentzündung | 255 | 2 (0,8) | 131 | 0 (0,0) |
| SOC: Untersuchungen | 255 | 2 (0,8) | 131 | 0 (0,0) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Gewicht erhöht | 255 | 1 (0,4) | 131 | 0 (0,0) |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 19,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und 6,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf.

4.3.1.3.1.6.6 UESI unabhängig vom Schweregrad

Tabelle 4-43 liefert einen Überblick zu UESI unabhängig vom Schweregrad, für die sich ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab. Analysen zu den UESI unabhängig vom Schweregrad, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab, sind in Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für UESI unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|----------------------------|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|--|
| | 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 |
| Anämie | 255 | 102 (40,0) | NE [NE; NE] | 131 | 12 (9,2) | NE [NE; NE] | 5,62 [3,21; 10,80]; <0,0001 | 6,61 [3,60; 13,19]; <0,0001 4,37 [2,62; 8,11]; <0,0001 0,31 [0,23; 0,38]; <0,0001 |
| Übelkeit | 255 | 144 (56,5) | 2,9 [0,8; 16,0] | 131 | 34 (26,0) | NE [NE; NE] | 2,99 [2,07; 4,44]; <0,0001 | 3,70 [2,35; 5,94]; <0,0001 2,18 [1,63; 3,03]; <0,0001 0,31 [0,21; 0,40]; <0,0001 |
| Fatigue und Asthenie | 255 | 142 (55,7) | 11,0 [4,1; 30,1] | 131 | 47 (35,9) | NE [NE; NE] | 1,89 [1,36; 2,66]; 0,0002 | 2,25 [1,46; 3,48]; 0,0002 1,55 [1,22; 2,03]; 0,0002 0,20 [0,09; 0,30]; 0,0002 |
| Hypertonie | 255 | 127 (49,8) | 30,5 [9,7; NE] | 131 | 78 (59,5) | 5,5 [3,4; 11,3] | 0,74 [0,56; 0,99]; 0,0424 | 0,67 [0,44; 1,03]; 0,0688 0,84 [0,70; 1,01]; 0,0688 -0,10 [-0,20; 0,01]; 0,0688 |
| Proteinurie | 255 | 20 (7,8) | NE [NE; NE] | 131 | 19 (14,5) | NE [NE; NE] | 0,48 [0,25; 0,91]; 0,0202 | 0,50 [0,26; 0,98]; 0,0445 0,54 [0,30; 0,98]; 0,0445 -0,07 [-0,14; -0,00]; 0,0445 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|--|----------------------|-------|---|---------------------|-------|---|---|--|
| | 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 |
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022. Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status). Dargestellt wurden statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich des HR. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des KI des HR des Behandlungseffekts von Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab. 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 <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der <i>Profile-Likelihood</i>; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | | |

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

- UESI **Anämie** traten bei 40,0% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 9,2% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 5,62 [3,21; 10,80]; $p < 0,0001$).
- UESI **Übelkeit** traten bei 56,5% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 26,0% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 2,99 [2,07; 4,44]; $p < 0,0001$).
- UESI **Fatigue und Asthenie** traten bei 55,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 35,9% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,89 [1,36; 2,66]; $p = 0,0002$).
- UESI **Hypertonie** traten bei 49,8% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 59,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,99]; $p = 0,0424$).
- UESI **Proteinurie** traten bei 7,8% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 14,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,48 [0,25; 0,91]; $p = 0,0202$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse sowie der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-44 liefert einen Überblick zu nicht-schweren UESI, für die sich ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab. Analysen zu den nicht-schweren UESI, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab, sind in Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad 1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|----------------------------|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|--|
| | 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 |
| Anämie | 255 | 86 (33,7) | NE [NE; NE] | 131 | 11 (8,4) | NE [NE; NE] | 4,90 [2,73; 9,76]; <0,0001 | 5,55 [2,95; 11,41]; <0,0001 4,02 [2,34; 7,73]; <0,0001 0,25 [0,18; 0,33]; <0,0001 |
| Übelkeit | 255 | 142 (55,7) | 3,4 [1,1; NE] | 131 | 30 (22,9) | NE [NE; NE] | 3,29 [2,24; 4,99]; <0,0001 | 4,23 [2,65; 6,90]; <0,0001 2,43 [1,78; 3,47]; <0,0001 0,33 [0,23; 0,42]; <0,0001 |
| Erbrechen | 255 | 52 (20,4) | NE [NE; NE] | 131 | 14 (10,7) | NE [NE; NE] | 1,98 [1,13; 3,73]; 0,0213 | 2,14 [1,17; 4,17]; 0,0133 1,91 [1,14; 3,46]; 0,0133 0,10 [0,02; 0,17]; 0,0133 |
| Fatigue und Asthenie | 255 | 133 (52,2) | 13,4 [6,0; NE] | 131 | 44 (33,6) | NE [NE; NE] | 1,82 [1,30; 2,59]; 0,0006 | 2,16 [1,40; 3,36]; 0,0005 1,55 [1,20; 2,06]; 0,0005 0,19 [0,08; 0,28]; 0,0005 |
| Proteinurie | 255 | 18 (7,1) | NE [NE; NE] | 131 | 19 (14,5) | NE [NE; NE] | 0,43 [0,22; 0,83]; 0,0092 | 0,45 [0,22; 0,89]; 0,0218 0,49 [0,26; 0,90]; 0,0218 -0,07 [-0,15; -0,01]; 0,0218 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|--|----------------------|-------|---|---------------------|-------|---|---|--|
| | 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 |
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022. Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status). Dargestellt wurden statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich des HR. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des KI des HR des Behandlungseffekts von Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab.</p> <p>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 <i>Log-Rank-Test</i> unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der <i>Profile-Likelihood</i>; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | | |

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

- UESI **Anämie** traten bei 33,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 8,4% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 4,90 [2,73; 9,76]; $p < 0,0001$).
- UESI **Übelkeit** traten bei 55,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 22,9% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 3,29 [2,24; 4,99]; $p < 0,0001$).
- UESI **Erbrechen** traten bei 20,4% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 10,7% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,98 [1,13; 3,73]; $p = 0,0213$).
- UESI **Fatigue und Asthenie** traten bei 52,2% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 33,6% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,82 [1,30; 2,59]; $p = 0,0006$).
- UESI **Proteinurie** traten bei 7,1% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 14,5% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,43 [0,22; 0,83]; $p = 0,0092$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse sowie der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

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

4.3.1.3.1.6.8 Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-45 liefert einen Überblick zu schweren UESI, für die sich ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab. Analysen zu den schweren UESI, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab, sind in Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|----------------------------|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|--|
| | 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 |
| Anämie | 255 | 47 (18,4) | NE [NE; NE] | 131 | 1 (0,8) | NE [NE; NE] | 27,87 [6,09; 493,95]; <0,0001 | 29,37 [6,31; 523,04]; <0,0001 24,15 [5,39; 425,07]; <0,0001 0,18 [0,13; 0,23]; <0,0001 |
| Neutropenie | 255 | 21 (8,2) | NE [NE; NE] | 131 | 4 (3,1) | NE [NE; NE] | 2,86 [1,08; 9,85]; 0,0457 | 2,85 [1,06; 9,93]; 0,0377 2,70 [1,05; 9,10]; 0,0377 0,05 [0,003; 0,10]; 0,0377 |
| Fatigue und Asthenie | 255 | 17 (6,7) | NE [NE; NE] | 131 | 3 (2,3) | NE [NE; NE] | 3,06 [1,02; 13,17]; 0,0611 | 3,05 [1,0005; 13,22]; 0,0499 2,91 [1,0004; 12,31]; 0,0499 0,04 [0,00002; 0,08]; 0,0499 |
| Hypertonie | 255 | 50 (19,6) | NE [NE; NE] | 131 | 42 (32,1) | NE [NE; NE] | 0,52 [0,34; 0,79]; 0,0016 | 0,52 [0,32; 0,84]; 0,0074 0,61 [0,43; 0,87]; 0,0074 -0,12 [-0,22; -0,03]; 0,0074 |
| Arterielle Thromboembolie | 255 | 1 (0,4) | NE [NE; NE] | 131 | 4 (3,1) | NE [NE; NE] | 0,12 [0,01; 0,84]; 0,0271 | 0,13 [0,01; 0,86]; 0,0333 0,13 [0,01; 0,86]; 0,0333 -0,03 [-0,07; -0,00]; 0,0333 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|---|----------------------|-------|---|---------------------|-------|---|---|--|
| | 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 |
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022 Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status). Dargestellt wurden statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich des HR. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des KI des HR des Behandlungseffekts von Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab.</p> <p>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 <i>Log-Rank-Test</i> unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der <i>Profile-Likelihood</i>; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | | |

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

- UESI **Anämie** traten bei 18,4% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 27,87 [6,09; 493,95]; $p < 0,0001$).
- UESI **Neutropenie** traten bei 8,2% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 3,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 2,86 [1,08; 9,85]; $p = 0,0457$).
- UESI **Fatigue und Asthenie** traten bei 6,7% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 2,3% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 3,06 [1,02; 13,17]; $p = 0,0611$).
- UESI **Hypertonie** traten bei 19,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 32,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,52 [0,34; 0,79]; $p = 0,0016$).
- UESI **Arterielle Thromboembolie** traten bei 0,4% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 3,1% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,84]; $p = 0,0271$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse sowie der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.6.9 Schwerwiegende UESI

Tabelle 4-46 liefert einen Überblick zu schwerwiegenden UESI, für die sich ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab. Analysen zu den schwerwiegenden UESI, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des HR ergab, sind in Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | |
|----------------------------|----------------------|-------------|---|---------------------|------------|---|---|--|
| | 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 |
| Anämie | 255 | 13 (5,1) | NE [NE; NE] | 131 | 1 (0,8) | NE [NE; NE] | 6,96 [1,38; 126,60]; 0,0298 | 6,98 [1,37; 127,51]; 0,0151 6,68 [1,35; 120,60]; 0,0151 0,04 [0,01; 0,08]; 0,0151 |

Quelle: [86].
 Datenschnitt: 22.03.2022.
 Analyse-Set: *Safety-Analysis-Set* (Patientinnen mit positivem HRD-Status).
 Dargestellt wurden statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich des HR. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des KI des HR des Behandlungseffekts von Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab.
 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 Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.
 c: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der *Profile-Likelihood*; p-Werte sind zweiseitig. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

- UESI **Anämie** traten bei 5,1% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 0,8% der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm auf (HR [95%-KI]: 6,96 [1,38; 126,60]; p=0,0298).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Ergebnisse sowie der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G.

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

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

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 4.3.1.3.1.³⁸

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.
- 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.

¹⁹ unbesetzt

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.

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 kann vermehrt zu zufälligen statistisch signifikanten Ergebnissen führen [65]. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend hoher Patient:innen- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß des aktuellen IQWiG-Methodenpapiers in jeder der Subgruppen mindestens zehn Patient:innen vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sein [65]. Interaktionstests wurden daher nur dann als sinnvoll erachtet, wenn pro Subgruppe mindestens zehn Patientinnen (addiert über beide Studienarme) vorhanden waren und in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse (addiert über beide Studienarme) vorlagen. Andernfalls wurden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet.

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 dem Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppenmerkmal* als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. In der Studie PAOLA-1 waren im SAP Subgruppenanalysen nur für das PFS präspezifiziert [11]. Anstelle der durch die VerFO vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wird aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt.

Damit umfassen die Subgruppenanalysen der Studie PAOLA-1 folgende Merkmale:

- Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (NED [PDS]³⁹ versus NED/CR [IDS]⁴⁰ versus NED/CR [Chemo]⁴¹ versus PR⁴²)
- tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung (tBRCAm versus nicht-tBRCAm)
- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre versus ≥65 Jahre)
- Region (Europa versus Japan)
- ECOG-PS zu Baseline (0 (normale Aktivität) versus 1 (eingeschränkte Aktivität))
- FIGO-Stadium (FIGO-Stadium III versus FIGO-Stadium IV)
- Baseline-CA-125-Wert (≤ULN versus >ULN)
- Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn (Tumorrest versus kein Tumorrest)
- Zeitpunkt der Operation (PDS versus IDS)
- Myriad tBRCA-Status (tBRCAm versus nicht-tBRCAm)
- Somatischer BRCAm-Status (sBRCAm versus gBRCAm versus nicht-BRCAm)

Die Subgruppenmerkmale tBRCA-Mutationsstatus und Ergebnis der Erstlinientherapie wurden gemäß eCRF und gemäß Randomisierung kategorisiert. Die Ergebnisse gemäß eCRF befinden sich in Anhang 4-G.

Wahl von Trennpunkten und Subgruppen

Für alle Subgruppenanalysen wurde die im SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet.

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Zunächst wurde in Tabelle 4-47 die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. In Tabelle 4-48 sind die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte dargestellt. Die Ergebnisse eines Endpunktes wurden nur dann getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn sich

³⁹ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung hatten (NED), ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

⁴⁰ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der IDS makroskopisch vollständig reseziert wurde und die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

⁴¹ Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch und entsprechend des Tumormarkers keine nachweisbare Erkrankung (CR) hatten, ohne dass zwischendurch ein Progress stattgefunden hat.

⁴² Patientinnen, deren Tumor im Rahmen der PDS oder IDS makroskopisch nicht vollständig reseziert wurde bzw. Patientinnen ohne Operation, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie in der Bildgebung, klinisch oder entsprechend des Tumormarkers eine nachweisbare Erkrankung mit partiellem Ansprechen hatten.

ein p-Wert des Interaktionstests $<0,05$ ergab. Diese Einzelergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.6 gegliedert nach den Endpunkten.

Interaktionsergebnisse zu den UE 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 UE nach SOC und PT verzichtet.

Für jeden Endpunkt wird für die Subgruppenanalyse der jeweils finale verfügbare Datenschnitt verwendet (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | Region | ECOG-PS zu Baseline | FIGO-Stadium | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|---|---|---|--------------------------|--------|---------------------|--------------|----------------------|--|-------------------------|---------------------|--------------------------|
| Mortalität | | | | | | | | | | | |
| OS | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Morbidität: Progressionsfreies Überleben | | | | | | | | | | | |
| PFS | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| PFS2 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie | | | | | | | | | | | |
| TFST | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| TSST | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Patientenberichtete Morbidität | | | | | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| EORTC QLQ-OV28 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| EQ-5D VAS | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 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 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Schwere UESI | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Schwerwiegende UESI | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

| | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---------------------------------|---------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | Region | ECOG-PS zu Baseline | FIGO-Stadium | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
| | <ul style="list-style-type: none"> ●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse. | | | | | | | | | | |
| | Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert | | | | | | | | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 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.

Für alle untersuchten Subgruppenmerkmale ergab sich ein homogenes, konsistentes und klinisch begründbares Bild. Die Ergebnisse werden daher als zufällige und nicht fazitrelevante Effektmodifikationen eingestuft.

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

Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie PAOLA-1 und Effektmodifikatoren

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|---|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Mortalität | | | | | | | | | | | |
| OS | 0,0501 | 0,7229 | 0,2496 | 0,6798 | 0,3194 | 0,1525 | 0,0395 | 0,4650 | 0,1868 | 0,5114 | 0,4888 |
| Morbidität – Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung | | | | | | | | | | | |
| PFS | 0,0243 | 0,6313 | 0,2873 | 0,4325 | 0,5175 | 0,1319 | 0,0023 | 0,5466 | 0,1263 | 0,5701 | 0,3060 |
| PFS2 | 0,0138 | 0,5802 | 0,0381 | 0,9172 | 0,2916 | 0,1061 | 0,0099 | 0,4047 | 0,1929 | 0,3191 | 0,1114 |
| Morbidität – Zeit bis zur Folgetherapie | | | | | | | | | | | |
| TFST | 0,0095 | 0,6121 | 0,3599 | 0,3547 | 0,5178 | 0,3032 | 0,0069 | 0,8754 | 0,0823 | 0,4234 | 0,4535 |
| TSST | 0,0058 | 0,6663 | 0,0999 | 0,9998 | 0,8240 | 0,1105 | 0,0154 | 0,6202 | 0,1522 | 0,2925 | 0,3444 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|---|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Patientenberichtete Morbidität: EORTC QLQ-C30 | | | | | | | | | | | |
| <i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</i> | | | | | | | | | | | |
| Appetitverlust | 0,1822 | 0,4151 | 0,9004 | 0,9137 | 0,8219 | 0,5129 | 0,3276 | 0,4773 | 0,0172 | 0,1393 | 0,1189 |
| Verstopfung | 0,2597 | 0,9670 | 0,4748 | 0,3431 | 0,3624 | 0,1123 | 0,2087 | 0,3464 | 0,9190 | 0,7658 | 0,8729 |
| Diarrhö | 0,5236 | 0,9611 | 0,7381 | 0,7081 | 0,8716 | 0,5665 | 0,1626 | 0,2785 | 0,5412 | 0,7450 | 0,7106 |
| Dyspnoe | 0,1644 | 0,2043 | 0,9293 | 0,3026 | 0,8931 | 0,7549 | 0,8839 | 0,6959 | 0,3489 | 0,6458 | 0,6141 |
| Fatigue | 0,0569 | 0,9885 | 0,6995 | 0,7814 | 0,4753 | 0,2810 | 0,8274 | 0,8231 | 0,1827 | 0,6706 | 0,7388 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 0,2519 | 0,4950 | 0,9903 | 0,5027 | 0,2612 | 0,8661 | 0,9153 | 0,1497 | 0,0264 | 0,8434 | 0,6861 |
| Übelkeit und Erbrechen | 0,9149 | 0,7212 | 0,9661 | 0,7267 | 0,9780 | 0,2385 | 0,4614 | 0,6613 | 0,8490 | 0,2939 | 0,6275 |
| Schmerzen | 0,1467 | 0,2083 | 0,3795 | 0,1194 | 0,4102 | 0,7276 | 0,8553 | 0,3806 | 0,8914 | 0,0557 | 0,0062 |
| Schlaflosigkeit | 0,4678 | 0,3588 | 0,4997 | 0,1579 | 0,1942 | 0,9756 | 0,8612 | 0,0490 | 0,8742 | 0,6831 | 0,2111 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|---|--|--|--------------------------|---------------|--------|---------------------|----------------------|--|-------------------------|---------------------|--------------------------|
| Patientenberichtete Morbidität: EORTC QLQ-OV28 | | | | | | | | | | | |
| <i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</i> | | | | | | | | | | | |
| Abdominal/gastrointestinale Symptome | 0,1444 | 0,5637 | 0,2016 | 0,8415 | 0,2136 | 0,5823 | 0,8488 | 0,9425 | 0,1164 | 0,7221 | 0,6128 |
| Nebenwirkungen der Chemotherapie | 0,6138 | 0,2823 | 0,5529 | 0,0358 | 0,8759 | 0,6628 | 0,7205 | 0,1848 | 0,3282 | 0,8760 | 0,3840 |
| Einstellung bzgl. Krankheit/Behandlung | 0,0059 | 0,7907 | 0,6326 | 0,5091 | 0,6022 | 0,6475 | 0,3540 | 0,6934 | 0,0268 | 0,7614 | 0,1031 |
| Hormonelle Symptome | 0,4717 | 0,6425 | 0,3066 | 0,3820 | 0,7836 | 0,3471 | 0,0543 | 0,6431 | 0,1740 | 0,4860 | 0,6185 |
| Periphere Neuropathie | 0,1485 | 0,6566 | 0,9708 | 0,9781 | 0,4436 | 0,8324 | 0,6804 | 0,8465 | 0,0806 | 0,5099 | 0,7942 |
| Einzelfragen | 0,2895 | 0,5619 | 0,1802 | 0,2565 | 0,5449 | 0,6394 | 0,3366 | 0,6563 | 0,9563 | 0,2981 | 0,1276 |
| Körperbild | 0,0873 | 0,7143 | 0,6649 | 0,6090 | 0,8990 | 0,8836 | 0,3776 | 0,2202 | 0,1894 | 0,7067 | 0,4216 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|---|---|--|--------------------------|--------------|--------|---------------------|----------------------|---|-------------------------|---------------------|--------------------------|
| Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS | | | | | | | | | | | |
| <i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte</i> | | | | | | | | | | | |
| VAS | 0,4791 | 0,5198 | 0,3594 | 0,4678 | 0,5823 | 0,9920 | 0,4921 | 0,7030 | 0,2912 | 0,2419 | 0,4843 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 | | | | | | | | | | | |
| <i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</i> | | | | | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 0,4751 | 0,4128 | 0,0411 | 0,8411 | 0,6370 | 0,4725 | 0,0253 | 0,6172 | 0,2306 | 0,4575 | 0,6127 |
| Physische Funktion | 0,0595 | 0,7581 | 0,8299 | 0,7873 | 0,8477 | 0,4389 | 0,1607 | 0,0478 | 0,2393 | 0,7782 | 0,8724 |
| Rollenfunktion | 0,1710 | 0,8488 | 0,6768 | 0,8527 | 0,7558 | 0,8931 | 0,9282 | 0,4156 | 0,0490 | 0,9458 | 0,3462 |
| Kognitive Funktion | 0,2601 | 0,4651 | 0,7981 | 0,1331 | 0,8416 | 0,1194 | 0,4413 | 0,6809 | 0,5177 | 0,5854 | 0,6004 |
| Emotionale Funktion | 0,8112 | 0,9043 | 0,4570 | 0,4544 | 0,7774 | 0,3345 | 0,9369 | 0,9808 | 0,9421 | 0,7069 | 0,4989 |
| Soziale Funktion | 0,3281 | 0,3641 | 0,5912 | 0,4186 | 0,8557 | 0,0088 | 0,7354 | 0,7998 | 0,1835 | 0,6998 | 0,0693 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|--|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | | | | |
| UE | 0,9636 | 0,3256 | 0,0380 | 0,7507 | 0,5636 | 0,7846 | 0,5302 | 0,3412 | 0,8800 | 0,2614 | 0,9701 |
| Nicht-schwere UE | 0,4389 | 0,4168 | 0,5054 | 0,0195 | 0,4542 | 0,0295 | 0,9834 | 0,1942 | 0,3582 | 0,3132 | 0,6852 |
| Schwere UE | 0,4179 | 0,8667 | 0,7573 | 0,0255 | 0,5461 | 0,2232 | 0,5129 | 0,1681 | 0,2230 | 0,6864 | 0,8227 |
| SUE | 0,7722 | 0,7532 | 0,2270 | 0,0822 | 0,2973 | 0,1985 | 0,3516 | 0,2183 | 0,3182 | 0,8343 | 0,7760 |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 0,9775 | 0,4244 | 0,2418 | 0,9367 | NC | 0,5140 | NC | 0,9385 | 0,6969 | 0,9909 | NC |
| UE nach SOC und PT^a | | | | | | | | | | | |
| UE | | | | | | | | | | | |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0,8238 | 0,9275 | 0,1982 | 0,3651 | 0,5140 | 0,6372 | 0,3910 | 0,1469 | 0,7187 | 0,6282 | 0,0522 |
| PT: Ermüdung | 0,9781 | 0,5679 | 0,2108 | 0,5794 | NC | 0,5309 | 0,9320 | 0,4570 | 0,9015 | 0,7720 | 0,1942 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|--|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| PT: Endokrine Erkrankungen | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 0,5092 | NC | NC | NC |
| PT: Dyspnoe | 0,3674 | 0,3692 | 0,8855 | 0,9617 | NC | 0,7826 | NC | 0,2972 | 0,7654 | 0,4749 | NC |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0,5961 | 0,0730 | 0,5424 | 0,7042 | NC | 0,3520 | 0,5078 | 0,5440 | 0,0611 | 0,0550 | 0,8095 |
| PT: Proteinurie | 0,4102 | 0,1452 | 0,2508 | 0,6513 | NC | 0,2452 | 0,9090 | 0,2349 | 0,0313 | 0,0581 | 0,9636 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0,8208 | 0,3244 | 0,4966 | 0,2718 | 0,3857 | 0,2979 | 0,5701 | 0,2967 | 0,8264 | 0,6168 | 0,7298 |
| PT: Anämie | 0,6834 | 0,2896 | 0,6278 | 0,6793 | NC | 0,4936 | 0,5983 | 0,5468 | NC | 0,5823 | NC |
| PT: Leukopenie | 0,9294 | 0,5012 | 0,6642 | 0,2117 | 0,2123 | 0,6646 | NC | 0,7374 | 0,5450 | 0,8588 | 0,8685 |
| PT: Lymphopenie | 0,3356 | 0,4957 | 0,4413 | 0,0266 | 0,0418 | 0,5764 | 0,5531 | 0,0266 | 0,2499 | 0,2101 | 0,2291 |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0,7353 | 0,3071 | 0,2613 | 0,3053 | 0,2541 | 0,4466 | 0,6786 | 0,9384 | 0,7413 | 0,7445 | 0,6885 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECCOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|--|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| PT: Erbrechen | 0,9655 | 0,4680 | 0,0909 | 0,9770 | NC | 0,4559 | 0,1091 | 0,5715 | 0,7498 | 0,3061 | 0,4193 |
| PT: Übelkeit | 0,4609 | 0,2328 | 0,2774 | 0,0370 | NC | 0,0266 | 0,4854 | 0,8703 | 0,1570 | 0,2519 | 0,5900 |
| PT: Dysgeusie | NC | 0,8676 | NC | NC | NC | NC | NC | 0,3524 | 0,7194 | 0,8439 | NC |
| PT: Hypertonie | 0,4534 | 0,3673 | 0,8877 | 0,8823 | 0,0399 | 0,4451 | 0,9714 | 0,5643 | 0,7137 | 0,9887 | 0,8725 |
| PT: Gastroenteritis | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| PT: Kreatinin im Blut erhöht | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | | | | | | | | | | | |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| PT: Ermüdung | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0,6032 | 0,8107 | 0,5092 | 0,4333 | 0,0406 | 0,6331 | NC | NC | NC | 0,9848 | 0,6103 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|--|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| PT: Anämie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| SOC: Gefäßerkrankungen | 0,9229 | 0,3782 | 0,3115 | 0,0861 | NC | 0,2705 | 0,1738 | 0,7391 | 0,8002 | 0,7244 | 0,8257 |
| PT: Hypertonie | 0,9116 | 0,4743 | 0,2876 | 0,1317 | NC | 0,2696 | 0,2140 | 0,6755 | 0,5926 | 0,8708 | 0,8440 |
| SUE | | | | | | | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| PT: Anämie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| UESI | | | | | | | | | | | |
| Anämie | 0,6593 | 0,2788 | 0,6348 | 0,6129 | NC | 0,5651 | 0,5569 | 0,4989 | NC | 0,6098 | NC |
| Neutropenie | 0,7661 | 0,6626 | 0,8167 | 0,6194 | 0,0536 | 0,3477 | 0,5570 | 0,3016 | 0,9103 | 0,9766 | 0,2846 |
| Thrombozytopenie | 0,1009 | 0,4497 | 0,3687 | 0,6141 | NC | 0,9020 | NC | 0,7478 | 0,1507 | 0,0906 | 0,3626 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|------------------------------------|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Übelkeit | 0,2920 | 0,2420 | 0,2767 | 0,0292 | 0,7942 | 0,0351 | 0,8824 | 0,8946 | 0,0626 | 0,2269 | 0,6294 |
| Erbrechen | 0,9675 | 0,5287 | 0,1420 | 0,8942 | NC | 0,6864 | 0,2754 | 0,5409 | 0,4251 | 0,3368 | 0,2762 |
| Fatigue und Asthenie | 0,8897 | 0,4121 | 0,1650 | 0,6848 | NC | 0,3119 | 0,9656 | 0,3144 | 0,8947 | 0,6483 | 0,3969 |
| Hypertonie | 0,6093 | 0,3532 | 0,9181 | 0,9158 | 0,0268 | 0,3695 | 0,8023 | 0,7006 | 0,8716 | 0,9289 | 0,8447 |
| Proteinurie | 0,4427 | 0,2172 | 0,1294 | 0,5834 | NC | 0,5191 | 0,9439 | 0,2710 | 0,0270 | 0,1026 | 0,8913 |
| GI-Perforationen und Fisteln | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Komplikationen der Wundheilung | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Blutungen | 0,6104 | 0,1420 | 0,8291 | 0,2116 | NC | 0,5311 | NC | 0,6732 | 0,7042 | 0,1920 | 0,3979 |
| Arterielle Thromboembolie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Venöse Thromboembolie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|---|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Kongestive Herzinsuffizienz | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Nicht-GI-Fisteln | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| MDS/AML | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Sekundäre Neubildungen | NC | 0,7833 | 0,4631 | 0,6481 | NC | 0,4960 | NC | 0,2929 | 0,5821 | NC | NC |
| Pneumonitis | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Nicht-schwere UESI | | | | | | | | | | | |
| Anämie | 0,6375 | 0,1665 | 0,7057 | 0,6836 | NC | 0,3900 | 0,5311 | 0,4474 | NC | 0,9296 | NC |
| Neutropenie | 0,9193 | 0,5062 | 0,9247 | 0,5185 | 0,0703 | 0,0887 | 0,5047 | 0,4639 | 0,5236 | 0,9855 | 0,7553 |
| Thrombozytopenie | NC | 0,9324 | NC | 0,9898 | NC | 0,9196 | NC | NC | 0,5400 | NC | NC |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|---|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Übelkeit | 0,4170 | 0,2713 | 0,2554 | 0,0233 | NC | 0,0375 | 0,4334 | 0,8952 | 0,1677 | 0,3053 | 0,6746 |
| Erbrechen | 0,8336 | 0,2642 | 0,0596 | 0,9593 | NC | 0,7858 | 0,1355 | 0,4618 | 0,4006 | 0,1884 | 0,1165 |
| Fatigue und Asthenie | 0,9843 | 0,5549 | 0,1179 | 0,4485 | NC | 0,3549 | 0,6906 | 0,6623 | 0,7501 | 0,8029 | 0,3066 |
| Hypertonie | 0,6405 | 0,5924 | 0,7443 | 0,6165 | 0,0254 | 0,7479 | 0,8755 | 0,4346 | 0,8786 | 0,3255 | 0,1856 |
| Proteinurie | 0,4634 | 0,3176 | 0,1829 | 0,7386 | NC | 0,4113 | 0,9635 | 0,3748 | 0,0273 | 0,1569 | 0,9172 |
| Komplikationen der Wundheilung | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Blutungen | 0,6834 | 0,0639 | 0,9783 | 0,2360 | NC | 0,7654 | NC | 0,7422 | 0,7850 | 0,0426 | 0,3144 |
| Arterielle Thromboembolie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Venöse Thromboembolie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|------------------------------------|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Nicht-GI-Fisteln | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Sekundäre Neubildungen | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Pneumonitis | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Schwere UESI | | | | | | | | | | | |
| Anämie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Neutropenie | NC | 0,7873 | NC | 0,8764 | NC | NC | NC | 0,9403 | NC | 0,3949 | NC |
| Thrombozytopenie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Übelkeit | NC | NC | 0,4792 | 0,9990 | NC | 0,8570 | 0,1366 | NC | NC | NC | NC |
| Erbrechen | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Fatigue und Asthenie | NC | 0,4513 | 0,8534 | 0,1190 | NC | 0,4008 | 0,2112 | NC | NC | 0,5614 | NC |
| Hypertonie | 0,9388 | 0,3677 | 0,2669 | 0,0958 | NC | 0,1658 | 0,2959 | 0,6502 | 0,6728 | 0,7189 | 0,7047 |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|------------------------------------|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Proteinurie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| GI-Perforationen und Fisteln | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Komplikationen der Wundheilung | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Blutungen | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Arterielle Thromboembolie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Venöse Thromboembolie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Kongestive Herzinsuffizienz | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Nicht-GI-Fisteln | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| MDS/AML | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Sekundäre Neubildungen | NC | 0,7676 | 0,4733 | NC | NC | NC | NC | 0,0524 | NC | NC | NC |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|------------------------------------|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Schwerwiegende UESI | | | | | | | | | | | |
| Anämie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Neutropenie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Thrombozytopenie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Erbrechen | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Hypertonie | 0,0506 | 0,5661 | 0,2076 | 0,3656 | NC | 0,2611 | 0,6981 | 0,5579 | 0,4070 | 0,5249 | 0,1018 |
| Proteinurie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Komplikationen der Wundheilung | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Blutungen | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Arterielle Thromboembolie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Venöse Thromboembolie | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung | tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung | Alter bei Randomisierung | FIGO-Stadium | Region | ECOG-PS zu Baseline | Baseline-CA-125-Wert | Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn | Zeitpunkt der Operation | Myriad tBRCA-Status | Somatischer BRCAm-Status |
|---|---|---|---------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Nicht-GI-Fisteln | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Sekundäre Neubildungen | NC | 0,7833 | 0,4631 | 0,6481 | NC | 0,4960 | NC | 0,2929 | 0,5821 | NC | NC |
| Pneumonitis | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| GI-Perforationen und Fisteln | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| MDS/AML | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020 (patientenberichtete Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit abgesehen von UESI) und 22.03.2022 (OS, PFS, PFS2, TFST, TSST und UESI). Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; <i>Safety-Analysis-Set</i> für Sicherheit (Patientinnen mit positivem HRD-Status). Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an. a: Gemäß Dossiervorlage werden Ergebnisse zu UE nach SOC und PT nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | | | | | |

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

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

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Baseline-CA-125-Wert (Interaktionstest: p=0,0395) | | | | | | | |
| ≤ULN | 228 | 72 (31,6) | 75,2 [73,3; NE] | 118 | 59 (50,0) | 59,8 [52,4; NE] | 0,55 [0,39; 0,77] 0,0007 |
| >ULN | 27 | 21 (77,8) | 38,0 [21,7; 56,2] | 14 | 10 (71,4) | 42,0 [16,0; NE] | 1,28 [0,62; 2,83] 0,5207 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|----------|---|---------------------|----------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022. Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Baseline-CA-125-Wert.

Bei dem Subgruppenmerkmal Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung \leq ULN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Beim Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung $>$ ULN kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| PFS | | | | | | | |
| <i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0243)</i> | | | | | | | |
| NED [PDS] | 92 | 32 (34,8) | 75,2 [65,7; NE] | 48 | 34 (70,8) | 21,7 [16,6; 24,9] | 0,27 [0,17; 0,45] <0,0001 |
| NED/CR [IDS] | 74 | 46 (62,2) | 31,3 [22,1; 44,8] | 38 | 31 (81,6) | 17,2 [13,7; 22,1] | 0,52 [0,33; 0,82] 0,0059 |
| NED/CR [Chemo] | 40 | 19 (47,5) | 57,1 [25,9; NE] | 20 | 19 (95,0) | 14,5 [10,9; 22,3] | 0,25 [0,13; 0,48] <0,0001 |
| PR | 49 | 39 (79,6) | 22,0 [16,6; 27,5] | 26 | 20 (76,9) | 16,0 [8,1; 19,4] | 0,68 [0,40; 1,18] 0,1675 |
| <i>Baseline-CA-125-Wert (Interaktionstest: p=0,0023)</i> | | | | | | | |
| ≤ULN | 228 | 111 (48,7) | 60,7 [41,9; NE] | 118 | 93 (78,8) | 17,7 [16,0; 20,3] | 0,36 [0,27; 0,47] <0,0001 |
| >ULN | 27 | 25 (92,6) | 16,6 [11,9; 23,1] | 14 | 11 (78,6) | 11,4 [5,1; 37,7] | 1,12 [0,56; 2,37] 0,7512 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| PFS2 | | | | | | | |
| <i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0138)</i> | | | | | | | |
| NED [PDS] | 92 | 21 (22,8) | NE [NE; NE] | 48 | 26 (54,2) | 44,3 [33,2; NE] | 0,29 [0,16; 0,52] <0,0001 |
| NED/CR [IDS] | 74 | 38 (51,4) | 60,0 [32,3; NE] | 38 | 28 (73,7) | 43,3 [24,5; 55,6] | 0,65 [0,40; 1,07] 0,0891 |
| NED/CR [Chemo] | 40 | 17 (42,5) | 61,3 [37,8; NE] | 20 | 18 (90,0) | 31,2 [24,5; 41,0] | 0,36 [0,18; 0,70] 0,0030 |
| PR | 49 | 36 (73,5) | 30,6 [23,7; 45,0] | 26 | 18 (69,2) | 29,3 [21,0; 54,0] | 0,97 [0,56; 1,75] 0,9280 |
| <i>Alter bei Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0381)</i> | | | | | | | |
| <65 Jahre | 185 | 86 (46,5) | 62,7 [52,0; NE] | 98 | 63 (64,3) | 37,7 [31,2; 47,6] | 0,63 [0,45; 0,87] 0,0054 |
| ≥65 Jahre | 70 | 26 (37,1) | NE [NE; NE] | 34 | 27 (79,4) | 34,6 [21,0; 53,4] | 0,32 [0,19; 0,55] <0,0001 |
| <i>Baseline-CA-125-Wert (Interaktionstest: p=0,0099)</i> | | | | | | | |
| ≤ULN | 228 | 87 (38,2) | 75,2 [75,2; NE] | 118 | 79 (66,9) | 41,0 [32,6; 48,6] | 0,45 [0,33; 0,62] <0,0001 |
| >ULN | 27 | 25 (92,6) | 24,1 [16,3; 33,4] | 14 | 11 (78,6) | 22,7 [9,7; 45,0] | 1,21 [0,61; 2,57] 0,5927 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|---|----------------------|----------|---|---------------------|----------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022. Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung und makroskopische Tumorfreiheit nach PDS NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und makroskopische Tumorfreiheit nach IDS NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und unvollständige Tumoresektion nach entweder PDS, IDS oder keine Operation PR: Partielles Ansprechen Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt PFS ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und Baseline-CA-125-Wert.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit den Ausprägungen NED [PDS], NED/CR [IDS] und NED/CR [Chemo] ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung PR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei dem Subgruppenmerkmal Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung \leq ULN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Beim Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung $>$ ULN kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt PFS2 ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ergebnis Erstlinientherapie vor Randomisierung, Alter bei Randomisierung und Baseline-CA-125-Wert.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung NED [PDS] und NED/CR [Chemo] ein statistisch signifikanter Unterschied. Für Patientinnen mit Ausprägung NED/CR [IDS] und PR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei dem Subgruppenmerkmal Alter bei Randomisierung zeigte sich sowohl für Patientinnen jünger als 65 Jahre als auch für Patientinnen von 65 Jahren oder älter ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Bei dem Subgruppenmerkmal Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung \leq ULN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Beim Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung $>$ ULN kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.3 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| TFST | | | | | | | |
| <i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0095)</i> | | | | | | | |
| NED [PDS] | 92 | 32 (34,8) | 75,2 [75,2; NE] | 48 | 35 (72,9) | 21,2 [17,1; 25,2] | 0,25 [0,16; 0,41] <0,0001 |
| NED/CR [IDS] | 74 | 52 (70,3) | 29,7 [22,8; 39,7] | 38 | 33 (86,8) | 18,4 [15,0; 23,1] | 0,55 [0,36; 0,86] 0,0094 |
| NED/CR [Chemo] | 40 | 20 (50,0) | 54,8 [26,4; NE] | 20 | 19 (95,0) | 14,9 [10,5; 22,6] | 0,24 [0,13; 0,46] <0,0001 |
| PR | 49 | 39 (79,6) | 23,2 [17,7; 27,9] | 26 | 21 (80,8) | 15,7 [8,8; 22,1] | 0,66 [0,39; 1,15] 0,1384 |
| <i>Baseline-CA-125-Wert (Interaktionstest: p=0,0069)</i> | | | | | | | |
| ≤ULN | 228 | 117 (51,3) | 54,8 [40,5; NE] | 118 | 96 (81,4) | 19,7 [17,1; 21,0] | 0,36 [0,27; 0,47] <0,0001 |
| >ULN | 27 | 26 (96,3) | 19,1 [12,4; 24,1] | 14 | 12 (85,7) | 10,5 [7,3; 25,2] | 0,96 [0,49; 1,97] 0,9012 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|---|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| TSST | | | | | | | |
| <i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0058)</i> | | | | | | | |
| NED [PDS] | 92 | 22 (23,9) | NE [NE; NE] | 48 | 28 (58,3) | 46,5 [29,5; NE] | 0,29 [0,16; 0,50] <0,0001 |
| NED/CR [IDS] | 74 | 40 (54,1) | 47,0 [33,8; NE] | 38 | 28 (73,7) | 39,0 [24,9; 55,6] | 0,65 [0,40; 1,07] 0,0895 |
| NED/CR [Chemo] | 40 | 17 (42,5) | NE [NE; NE] | 20 | 18 (90,0) | 29,8 [24,6; 40,1] | 0,31 [0,16; 0,61] 0,0007 |
| PR | 49 | 36 (73,5) | 31,8 [25,6; 45,2] | 26 | 18 (69,2) | 29,9 [21,4; 54,0] | 0,98 [0,56; 1,76] 0,9441 |
| <i>Baseline-CA-125-Wert (Interaktionstest: p=0,0154)</i> | | | | | | | |
| ≤ULN | 228 | 90 (39,5) | 75,2 [75,2; NE] | 118 | 80 (67,8) | 37,4 [29,9; 47,5] | 0,44 [0,33; 0,60] <0,0001 |
| >ULN | 27 | 25 (92,6) | 27,7 [17,1; 33,8] | 14 | 12 (85,7) | 24,1 [11,8; 45,8] | 1,10 [0,56; 2,27] 0,7839 |
| <p>Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022. Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung und makroskopische Tumorfreiheit nach PDS. NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und makroskopische Tumorfreiheit nach IDS. NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und unvollständige Tumorsektion nach entweder PDS, IDS oder keine Operation. PR: Partielles Ansprechen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | | |

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie oder Tod ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und Baseline-CA-125-Wert.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung NED [PDS], NED/CR [IDS] und NED/CR [Chemo] ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung PR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei dem Subgruppenmerkmal Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung \leq ULN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Beim Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung $>$ ULN kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie oder Tod ergab sich eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und Baseline-CA-125-Wert.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung NED [PDS] und NED/CR [Chemo] ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung NED/CR [IDS] und PR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei dem Subgruppenmerkmal Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung \leq ULN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Beim Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung $>$ ULN kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.4 Patientenberichtete Morbidität

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der patientenberichteten Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| EORTC QLQ-C30: Schmerzen | | | | | | | |
| <i>Somatischer BRCAm-Status (Interaktionstest: p=0,0062)</i> | | | | | | | |
| sBRCAm | 22 | 14 (63,6) | 7,9 [2,9; 19,4] | 7 | 3 (42,9) | NE [NE; NE] | 1,63 [0,53; 7,09] 0,4207 |
| gBRCAm | 66 | 48 (72,7) | 4,9 [3,0; 11,1] | 31 | 21 (67,7) | 11,5 [5,8; 22,2] | 1,26 [0,76; 2,15] 0,3716 |
| Nicht- BRCAm | 41 | 28 (68,3) | 5,9 [4,9; 14,8] | 22 | 20 (90,9) | 2,8 [2,8; 2,9] | 0,39 [0,22; 0,70] 0,0021 |
| EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit | | | | | | | |
| <i>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn (Interaktionstest: p=0,0490)</i> | | | | | | | |
| Kein Tumorrest | 166 | 97 (58,4) | 11,3 [8,4; 17,3] | 80 | 58 (72,5) | 5,7 [3,0; 8,5] | 0,62 [0,45; 0,86] 0,0045 |
| Tumorrest | 79 | 58 (73,4) | 11,1 [5,7; 14,0] | 44 | 29 (65,9) | 11,1 [3,5; 17,0] | 1,07 [0,69; 1,69] 0,7705 |
| EORTC QLQ-C30: Appetitverlust | | | | | | | |
| <i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0172)</i> | | | | | | | |
| PDS | 146 | 70 (47,9) | 24,2 [15,2; 49,3] | 79 | 37 (46,8) | 25,6 [17,4; 35,0] | 1,02 [0,69; 1,53] 0,9306 |
| IDS | 99 | 68 (68,7) | 8,3 [5,7; 11,5] | 45 | 21 (46,7) | 21,7 [14,6; NE] | 2,17 [1,36; 3,63] 0,0010 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|---|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten | | | | | | | |
| <i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0264)</i> | | | | | | | |
| PDS | 146 | 40 (27,4) | NE [NE; NE] | 79 | 32 (40,5) | NE [NE; NE] | 0,54 [0,34; 0,86] 0,0107 |
| IDS | 99 | 34 (34,3) | NE [NE; NE] | 45 | 12 (26,7) | NE [NE; NE] | 1,31 [0,70; 2,64] 0,4063 |
| EORTC QLQ-OV28: Nebenwirkungen der Chemotherapie | | | | | | | |
| <i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0358)</i> | | | | | | | |
| FIGO- Stadium III | 182 | 103 (56,6) | 16,5 [11,2; 24,1] | 90 | 54 (60,0) | 12,3 [8,3; 19,4] | 0,87 [0,63; 1,21] 0,3975 |
| FIGO- Stadium IV | 73 | 32 (43,8) | 25,0 [8,6; NE] | 42 | 28 (66,7) | 8,3 [3,0; 18,1] | 0,45 [0,27; 0,76] 0,0027 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|---|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| EORTC QLQ-OV28: Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung | | | | | | | |
| <i>Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0059)</i> | | | | | | | |
| NED [PDS] | 92 | 35 (38,0) | NE [NE; NE] | 48 | 25 (52,1) | 11,3 [5,6; NE] | 0,60 [0,36; 1,01] 0,0525 |
| NED/CR [IDS] | 74 | 47 (63,5) | 5,7 [3,0; 8,7] | 38 | 15 (39,5) | NE [NE; NE] | 2,34 [1,34; 4,33] 0,0023 |
| NED/CR [Chemo] | 40 | 22 (55,0) | 8,3 [3,1; NE] | 20 | 12 (60,0) | 12,6 [5,7; NE] | 1,18 [0,59; 2,46] 0,6456 |
| PR | 49 | 30 (61,2) | 12,1 [6,2; 22,1] | 26 | 13 (50,0) | 17,0 [3,0; NE] | 1,03 [0,55; 2,04] 0,9310 |
| <i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0268)</i> | | | | | | | |
| PDS | 146 | 69 (47,3) | 24,1 [11,6; NE] | 79 | 41 (51,9) | 12,5 [8,2; NE] | 0,84 [0,57; 1,24] 0,3763 |
| IDS | 99 | 58 (58,6) | 8,1 [5,6; 12,2] | 45 | 20 (44,4) | 23,5 [8,5; NE] | 1,71 [1,05; 2,91] 0,0320 |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung und makroskopische Tumorfreiheit nach PDS. NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und makroskopische Tumorfreiheit nach IDS. NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und unvollständige Tumorsektion nach entweder PDS, IDS oder keine Operation. PR: Partielles Ansprechen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Somatischer BRCAm-Status.

Bei dem Subgruppenmerkmal Somatischer BRCAm-Status zeigte sich sowohl für Patientinnen mit sBRCAm sowie gBRCAm kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Patientinnen ohne BRCAm zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn.

Bei dem Subgruppenmerkmal Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn zeigte sich für Patientinnen ohne Tumorrest ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Bei Patientinnen mit Tumorrest zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich für Patientinnen mit PDS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen mit IDS lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich für Patientinnen mit IDS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen mit PDS lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Nebenwirkungen der Chemotherapie des EORTC QLQ-OV28 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals FIGO-Stadium.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich für Patientinnen in FIGO-Stadium III kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen, die sich in FIGO-Stadium IV befanden, lag ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung des EORTC QLQ-OV28 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung NED/CR [IDS] ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung NED [PDS], NED/CR [Chemo] und Ausprägung PR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich für Patientinnen mit PDS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen mit IDS lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus | | | | | | | |
| <i>Alter bei Randomisierung (Interaktionstest: p=0,0411)</i> | | | | | | | |
| <65 Jahre | 185 | 109 (58,9) | 15,2 [11,0; 19,7] | 98 | 56 (57,1) | 16,2 [9,3; 20,8] | 0,97 [0,70; 1,34] 0,8427 |
| ≥65 Jahre | 70 | 37 (52,9) | 22,1 [11,3; NE] | 34 | 25 (73,5) | 9,9 [5,5; 15,4] | 0,51 [0,31; 0,86] 0,0126 |
| <i>Baseline-CA-125-Wert (Interaktionstest: p=0,0253)</i> | | | | | | | |
| ≤ULN | 228 | 125 (54,8) | 19,0 [13,8; 22,8] | 118 | 73 (61,9) | 13,9 [8,3; 17,2] | 0,74 [0,56; 0,99] 0,0440 |
| >ULN | 27 | 21 (77,8) | 5,9 [2,9; 11,2] | 14 | 8 (57,1) | 11,3 [5,5; NE] | 1,90 [0,88; 4,58] 0,1065 |
| EORTC QLQ-C30: Physische Funktion | | | | | | | |
| <i>Makroskopische Resterkrankung nach Operation (Interaktionstest: p=0,0478)</i> | | | | | | | |
| Kein Tumorrest | 166 | 77 (46,4) | 26,3 [14,2; 52,5] | 80 | 48 (60,0) | 13,8 [8,5; 21,2] | 0,67 [0,47; 0,97] 0,0360 |
| Tumorrest | 79 | 43 (54,4) | 14,1 [8,5; NE] | 44 | 21 (47,7) | 24,9 [13,9; NE] | 1,27 [0,76; 2,19] 0,3597 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion | | | | | | | |
| <i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0490)</i> | | | | | | | |
| PDS | 146 | 92 (63,0) | 11,1 [8,2; 14,0] | 79 | 50 (63,3) | 8,2 [3,5; 16,4] | 0,86 [0,61; 1,22] 0,4003 |
| IDS | 99 | 68 (68,7) | 5,7 [3,1; 11,1] | 45 | 26 (57,8) | 9,6 [8,3; NE] | 1,52 [0,98; 2,42] 0,0636 |
| EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion | | | | | | | |
| <i>ECOG-PS zu Baseline (Interaktionstest: p=0,0088)</i> | | | | | | | |
| 0: Normale Aktivität | 190 | 105 (55,3) | 16,0 [11,2; 23,1] | 100 | 67 (67,0) | 11,2 [8,3; 14,6] | 0,72 [0,53; 0,99] 0,0421 |
| 1: Einge- schränkte Aktivität | 61 | 41 (67,2) | 5,7 [3,0; 11,9] | 31 | 14 (45,2) | 19,4 [6,1; NE] | 1,74 [0,97; 3,31] 0,0628 |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Alter (in Jahren) und Baseline-CA-125-Wert.

Beim Subgruppenmerkmal Alter bei Randomisierung zeigte sich für Patientinnen unter 65 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 65 Jahre oder älter waren, lag ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab vor.

Bei dem Subgruppenmerkmal Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung \leq ULN ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Beim Baseline-CA-125-Wert zeigte sich für Patientinnen mit Ausprägung $>$ ULN kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Makroskopische Resterkrankung nach Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Makroskopische Resterkrankung nach Operation zeigte sich für Patientinnen ohne Tumorrest ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Bei Patientinnen mit Tumorrest zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Bei dem Subgruppenmerkmal Zeitpunkt der Operation zeigte sich weder für Patientinnen mit PDS noch mit IDS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals ECOG-PS.

Bei dem Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu Baseline zeigte sich für Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab. Bei Patientinnen mit einem ECOG-PS von 1 lag kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Gesamtrate UE | | | | | | | |
| <i>Alter (Interaktionstest: p=0,0380)</i> | | | | | | | |
| <65 Jahre | 185 | 185 (100) | 0,2 [0,1; 0,3] | 98 | 94 (95,9) | 0,6 [0,2; 0,7] | 1,60 [1,25; 2,07] 0,0002 |
| ≥65 Jahre | 70 | 70 (100) | 0,3 [0,2; 0,4] | 33 | 33 (100) | 0,3 [0,1; 0,5] | 0,95 [0,63; 1,46] 0,8099 |
| Gesamtrate nicht-schwere UE mit CTCAE-Grad 1 oder 2 | | | | | | | |
| <i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0195)</i> | | | | | | | |
| FIGO- Stadium III | 182 | 72 (39,6) | NE [NE; NE] | 89 | 47 (52,8) | 7,0 [1,4; NE] | 0,71 [0,50; 1,04] 0,0776 |
| FIGO- Stadium IV | 73 | 36 (49,3) | NE [NE; NE] | 42 | 15 (35,7) | NE [NE; NE] | 1,63 [0,91; 3,06] 0,1024 |
| <i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0295)</i> | | | | | | | |
| 0: Normale Aktivität | 190 | 91 (47,9) | NE [NE; NE] | 100 | 46 (46,0) | NE [NE; NE] | 1,14 [0,80; 1,63] 0,4739 |
| 1: Einge- schränkte Aktivität | 61 | 17 (27,9) | NE [NE; NE] | 30 | 15 (50,0) | NE [NE; NE] | 0,47 [0,24; 0,96] 0,0384 |
| Gesamtrate schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3 | | | | | | | |
| <i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0255)</i> | | | | | | | |
| FIGO- Stadium III | 182 | 110 (60,4) | 8,6 [4,9; 14,8] | 89 | 40 (44,9) | NE [NE; NE] | 1,52 [1,07; 2,20] 0,0202 |
| FIGO- Stadium IV | 73 | 37 (50,7) | 8,3 [4,2; NE] | 42 | 25 (59,5) | 6,6 [2,1; NE] | 0,74 [0,45; 1,24] 0,2514 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|----------|---|---------------------|----------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse des Endpunktes Gesamtrate UE ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Alter.

Bei dem Subgruppenmerkmal Alter zeigte sich für Patientinnen unter 65 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen, die 65 Jahre oder älter waren, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die Subgruppenanalyse des Endpunktes Gesamtrate der nicht-schweren UE ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium und ECOG-PS.

Bezüglich des Subgruppenmerkmals FIGO-Stadium zeigte sich in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für das Subgruppenmerkmal ECOG-PS lag für Patientinnen mit der Ausprägung (0) Normale Aktivität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für Patientinnen mit der Ausprägung (1) Eingeschränkte Aktivität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab.

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtrate der schweren UE ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals FIGO-Stadium.

Für Patientinnen mit FIGO-Stadium III zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit FIGO-Stadium IV lag hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Proteinurie | | | | | | | |
| <i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0313)</i> | | | | | | | |
| PDS | 146 | 8 (5,5) | NE [NE; NE] | 78 | 14 (17,9) | NE [NE; NE] | 0,28 [0,11; 0,65] 0,0030 |
| IDS | 99 | 11 (11,1) | NE [NE; NE] | 45 | 4 (8,9) | NE [NE; NE] | 1,25 [0,43; 4,53] 0,6931 |
| Lymphopenie | | | | | | | |
| <i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0266)</i> | | | | | | | |
| FIGO- Stadium III | 182 | 46 (25,3) | NE [NE; NE] | 89 | 4 (4,5) | NE [NE; NE] | 6,10 [2,48; 20,22] <0,0001 |
| FIGO- Stadium IV | 73 | 14 (19,2) | NE [NE; NE] | 42 | 6 (14,3) | NE [NE; NE] | 1,27 [0,51; 3,60] 0,6153 |
| <i>Region (Interaktionstest: p=0,0418)</i> | | | | | | | |
| Europa | 245 | 56 (22,9) | NE [NE; NE] | 125 | 7 (5,6) | NE [NE; NE] | 4,29 [2,09; 10,34] <0,0001 |
| Japan | 10 | 4 (40,0) | NE [NE; NE] | 6 | 3 (50,0) | NE [NE; NE] | 0,67 [0,15; 3,42] 0,6072 |
| <i>Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn (Interaktionstest: p=0,0266)</i> | | | | | | | |
| Kein Tumorrest | 166 | 42 (25,3) | NE [NE; NE] | 80 | 3 (3,8) | NE [NE; NE] | 7,23 [2,63; 29,84] <0,0001 |
| Tumorrest | 79 | 16 (20,3) | NE [NE; NE] | 43 | 6 (14,0) | NE [NE; NE] | 1,40 [0,58; 3,92] 0,4676 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Übelkeit | | | | | | | |
| <i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0370)</i> | | | | | | | |
| FIGO- Stadium III | 182 | 100 (54,9) | 3,7 [0,8; NE] | 89 | 25 (28,1) | NE [NE; NE] | 2,54 [1,67; 4,03] <0,0001 |
| FIGO- Stadium IV | 73 | 44 (60,3) | 2,1 [0,3; NE] | 42 | 5 (11,9) | NE [NE; NE] | 6,98 [3,04; 20,18] <0,0001 |
| <i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0266)</i> | | | | | | | |
| 0: Normale Aktivität | 190 | 113 (59,5) | 2,0 [0,5; 5,4] | 100 | 19 (19,0) | NE [NE; NE] | 4,31 [2,72; 7,24] <0,0001 |
| 1: Einge- schränkte Aktivität | 61 | 30 (49,2) | 19,7 [0,8; NE] | 30 | 11 (36,7) | 14,1 [10,0; NE] | 1,61 [0,83; 3,35] 0,1650 |
| Hypertonie | | | | | | | |
| <i>Region (Interaktionstest: p=0,0399)</i> | | | | | | | |
| Europa | 245 | 119 (48,6) | 13,8 [8,3; NE] | 125 | 72 (57,6) | 5,5 [3,5; 11,1] | 0,78 [0,58; 1,04] 0,0938 |
| Japan | 10 | 3 (30,0) | NE [NE; NE] | 6 | 6 (100) | 2,1 [0,3; 24,3] | 0,19 [0,04; 0,70] 0,0135 |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse zum PT Proteinurie der Kategorie UE unabhängig vom Schweregrad ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Für Patientinnen mit einer PDS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit einer IDS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die Subgruppenanalyse zum PT Lymphopenie der Kategorie UE unabhängig vom Schweregrad ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium, Region und Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich für Patientinnen mit FIGO-Stadium III ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit FIGO-Stadium IV lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für Patientinnen aus Europa zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen aus Japan lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für Patientinnen ohne makroskopischen Tumorrest nach der Operation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit einem makroskopischen Tumorrest nach der Operation lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die Subgruppenanalyse zum PT Übelkeit der Kategorie UE unabhängig vom Schweregrad ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium und ECOG-PS.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich sowohl für Patientinnen mit FIGO-Stadium III als auch mit FIGO-Stadium IV ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Bei dem Subgruppenmerkmal ECOG-PS-Status zeigte sich für Patientinnen mit der Ausprägung (0) Normale Aktivität ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung (1) Eingeschränkte Aktivität lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Subgruppenanalyse zum PT Hypertonie der Kategorie UE unabhängig vom Schweregrad ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region.

Für Patientinnen aus Europa lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für Patientinnen aus Japan zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|--------------|---|---------------------|-------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | | |
| <i>Region (Interaktionstest: $p=0,0406$)</i> | | | | | | | |
| Europa | 245 | 67 (27,3) | NE [NE; NE] | 125 | 3 (2,4) | NE [NE; NE] | 12,82 [4,77; 52,42] <0,0001 |
| Japan | 10 | 4 (40,0) | NE [NE; NE] | 6 | 2 (33,3) | NE [NE; NE] | 1,25 [0,24; 9,03] 0,7938 |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2020. Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems der Kategorie schwere UE ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region.

Für Patientinnen aus Europa zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen aus Japan lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|---|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Übelkeit | | | | | | | |
| <i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0292)</i> | | | | | | | |
| FIGO- Stadium III | 182 | 100 (54,9) | 3,7 [0,8; NE] | 89 | 28 (31,5) | NE [NE; NE] | 2,27 [1,51; 3,51] <0,0001 |
| FIGO- Stadium IV | 73 | 44 (60,3) | 2,1 [0,3; NE] | 42 | 6 (14,3) | NE [NE; NE] | 6,09 [2,80; 15,94] <0,0001 |
| <i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0351)</i> | | | | | | | |
| 0: Normale Aktivität | 190 | 113 (59,5) | 2,0 [0,5; 5,4] | 100 | 22 (22,0) | NE [NE; NE] | 3,74 [2,42; 6,07] <0,0001 |
| 1: Einge- schränkte Aktivität | 61 | 30 (49,2) | NE [NE; NE] | 30 | 12 (40,0) | NE [NE; NE] | 1,53 [0,80; 3,10] 0,2020 |
| Hypertonie | | | | | | | |
| <i>Region (Interaktionstest: p=0,0268)</i> | | | | | | | |
| Europa | 245 | 124 (50,6) | 17,9 [9,7; NE] | 125 | 72 (57,6) | 5,6 [3,5; NE] | 0,80 [0,60; 1,07] 0,1283 |
| Japan | 10 | 3 (30,0) | NE [NE; NE] | 6 | 6 (100) | 2,1 [0,3; NE] | 0,17 [0,04; 0,65] 0,0095 |
| Proteinurie | | | | | | | |
| <i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0270)</i> | | | | | | | |
| PDS | 146 | 8 (5,5) | NE [NE; NE] | 78 | 14 (17,9) | NE [NE; NE] | 0,27 [0,11; 0,62] 0,0022 |
| IDS | 99 | 11 (11,1) | NE [NE; NE] | 45 | 4 (8,9) | NE [NE; NE] | 1,26 [0,43; 4,54] 0,6900 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|----------|---|---------------------|----------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022. Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse des UESI Übelkeit ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium und ECOG-PS.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich für Patientinnen mit FIGO-Stadium III und FIGO-Stadium IV ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Bei dem Subgruppenmerkmal ECOG-PS zeigte sich für Patientinnen mit der Ausprägung (0) Normale Aktivität ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung (1) Eingeschränkte Aktivität lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Subgruppenanalyse des UESI Hypertonie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region.

Für Patientinnen aus Europa lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für Patientinnen aus Japan zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Für die Subgruppenanalyse des UESI Proteinurie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Für Patientinnen mit einer PDS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit einer IDS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für nicht-schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|---|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Übelkeit | | | | | | | |
| <i>FIGO-Stadium (Interaktionstest: p=0,0233)</i> | | | | | | | |
| FIGO- Stadium III | 182 | 98 (53,8) | 5,4 [0,9; NE] | 89 | 25 (28,1) | NE [NE; NE] | 2,44 [1,60; 3,87] <0,0001 |
| FIGO- Stadium IV | 73 | 44 (60,3) | 2,1 [0,4; NE] | 42 | 5 (11,9) | NE [NE; NE] | 7,29 [3,18; 21,06] <0,0001 |
| <i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0375)</i> | | | | | | | |
| 0: Normale Aktivität | 190 | 111 (58,4) | 2,1 [0,8; 8,0] | 100 | 19 (19,0) | NE [NE; NE] | 4,18 [2,64; 7,03] <0,0001 |
| 1: Einge- schränkte Aktivität | 61 | 30 (49,2) | NE [NE; NE] | 30 | 11 (36,7) | NE [NE; NE] | 1,66 [0,86; 3,47] 0,1351 |
| Hypertonie | | | | | | | |
| <i>Region (Interaktionstest: p=0,0254)</i> | | | | | | | |
| Europa | 245 | 95 (38,8) | NE [NE; NE] | 125 | 53 (42,4) | NE [NE; NE] | 0,92 [0,66; 1,30] 0,6278 |
| Japan | 10 | 3 (30,0) | NE [NE; NE] | 6 | 6 (100) | 3,5 [0,3; NE] | 0,19 [0,04; 0,73] 0,0154 |
| Proteinurie | | | | | | | |
| <i>Zeitpunkt der Operation (Interaktionstest: p=0,0273)</i> | | | | | | | |
| PDS | 146 | 7 (4,8) | NE [NE; NE] | 78 | 14 (17,9) | NE [NE; NE] | 0,23 [0,09; 0,56] 0,0011 |
| IDS | 99 | 10 (10,1) | NE [NE; NE] | 45 | 4 (8,9) | NE [NE; NE] | 1,14 [0,38; 4,16] 0,8230 |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+Bevacizumab | | | Placebo+Bevacizumab | | | Behandlungs- effekt Olaparib+ Bevacizumab vs. Placebo+ Bevacizumab |
|--|----------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^a [95%-KI] | HR [95%-KI] p-Wert ^b |
| Blutungen | | | | | | | |
| <i>Myriad tBRCA-Status (Interaktionstest: p=0,0426)</i> | | | | | | | |
| tBRCAm | 158 | 18 (11,4) | NE [NE; NE] | 77 | 10 (13,0) | NE [NE; NE] | 0,84 [0,40; 1,89] 0,6636 |
| Nicht-tBRCAm | 97 | 10 (10,3) | NE [NE; NE] | 54 | 1 (1,9) | NE [NE; NE] | 5,71 [1,09; 104,84] 0,0368 |
| Quelle: [86]. Datenschnitt: 22.03.2022. Analyse-Set: <i>Safety-Analysis-Set</i> (Patientinnen mit positivem HRD-Status). a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard-Modell</i> , sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Für die Subgruppenanalyse des nicht-schweren UESI Übelkeit ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium und ECOG-PS.

Bei dem Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zeigte sich für Patientinnen mit FIGO-Stadium III und FIGO-Stadium IV ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Bei dem Subgruppenmerkmal ECOG-PS zeigte sich für Patientinnen mit der Ausprägung (0) Normale Aktivität ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit der Ausprägung (1) Eingeschränkte Aktivität lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Subgruppenanalyse des nicht-schweren UESI Hypertonie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region.

Für Patientinnen aus Europa lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für Patientinnen aus Japan zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Für die Subgruppenanalyse des nicht-schweren UESI Proteinurie ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Zeitpunkt der Operation.

Für Patientinnen mit einer PDS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab. Für Patientinnen mit einer IDS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Subgruppenanalyse des nicht-schweren UESI Blutungen ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Myriad tBRCA-Status.

Für Patientinnen mit tBRCAm lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für Patientinnen ohne tBRCAm-Ausprägung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G.

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).

Studie PAOLA-1 (D0817C00003; GINECO-OV125b)

Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance (PAOLA-1).

Quellen:

- Studienbericht [11]
- Registereinträge [78-85]
- Internetseite des G-BA [2, 7, 60]
- Publikationen [75-77]
- Zusatzanalysen [86]

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 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|--------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | <Studie 1> | • | | • | • |
| 2 | <Studie 2> <Studie 3> | • • | | • • | |
| 1 | <Studie 4> | | • | • | • |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung 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 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-65: 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 4-66: 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 4-67: 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 4-68: 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 4-69: 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 PAOLA-1. Bei der Studie handelt es sich um eine GCP-konform durchgeführte RCT der Phase III mit der Evidenzstufe Ib. Dies entspricht der höchstmöglichen Evidenzstufe für randomisierte klinische Studien, sodass sich bei konsistenten Ergebnissen aus den vorgelegten Nachweisen Hinweise für einen Zusatznutzen ableiten lassen. Im vorliegenden Dossier wird die labelkonforme Zielpopulation aus der Studie PAOLA-1 dargestellt: Patientinnen mit positivem HRD-Status. Durch die Einschränkungen der Studienpopulation auf die Zielpopulation ergab sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

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 Patientinnen noch das behandelnde Zentrumspersonal wussten, welchem Behandlungsarm die Patientinnen zugeordnet waren. Es lagen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch die Prüfärzt:innen oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Das Verzerrungspotenzial für Gesamtüberleben wird daher als niedrig angesehen.

Das Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung wurde mittels der Analysen des PFS, der Rezidive und PFS2 beurteilt. Der Progress wurde durch die Prüfärzt:innen nach klaren RECIST-Kriterien (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) beurteilt und ohne Kenntnis der Behandlungszuordnung bewertet. Das Auftreten von Rezidiven wurde *post hoc* analysiert. Diese Analyse basiert auf der Teilpopulation der Patientinnen, welche nach Platin-basierter Chemotherapie tumorfrei war. Diese Teilpopulation macht mit 81% den Großteil der Zielpopulation aus. Zusätzlich wurde PFS2 erhoben. Die Beurteilung des PFS2 wurde anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch die Prüfärzt:innen mittels jeweiliger Routinemethode; beinhaltet radiologische Verfahren, CA-125 oder Progress anhand von Symptomen) bewertet. Somit wird unter Einbezug aller Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Der Beginn der Folgetherapien wurde dokumentiert, das PAOLA-1 Studienprotokoll macht jedoch keine Vorgaben zu den nachfolgenden Behandlungen, sodass jegliche medizinische Intervention frei im Ermessen der behandelnden Ärzt:innen zusammen mit der Patientin festgelegt wurde. Die Zeit bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Folgetherapie lässt sich

unverzerrt darstellen und objektiv messen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Unter Einbezug aller Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TFST und TSST als niedrig bewertet.

Die Endpunkte zur patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, -OV28, EQ-5D VAS erhoben. Die Fragebögen wurden vor der Durchführung jeglicher anderer Studienprozeduren ausgefüllt. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung der Patientin erforderten, erlaubt. Die Studienmedikation wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt (22.03.2020) bei 2,7% der Patientinnen (7 von 255) im Olaparib+Bevacizumab-Arm und bei 8,3% (11 von 132) der Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm vor der letzten Erhebung der patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität entblindet. Der Zusatznutzen für diese Endpunkte wird anhand der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung und der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung des jeweiligen Endpunktes abgeleitet.

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 vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Daten aus der Studie PAOLA-1, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wird für die Kombination Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT *Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* hergeleitet. Dabei wird die Zielpopulation entsprechend der Fachinformation dargestellt: Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Gemäß den Auflagen der Befristung vom 03.06.2021 sollen im vorliegenden Dossier die für März 2022 erwarteten Ergebnisse des finalen Datenschnitts zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung, Zeit bis zur Folgetherapie und UESI werden entsprechend die Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 22.03.2022 vorgelegt. Der Datenschnitt entspricht der ursprünglich im SAP geplanten finalen Analyse für das Gesamtüberleben (gemäß Tabelle 4-6, Datenschnitt drei Jahre nach PFS-Analyse). Der für die Bewertung der patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für die Sicherheitsauswertung (mit Ausnahme der UESI) relevante Datenschnitt erfolgte am 22.03.2020 und entspricht der ursprünglich im SAP geplanten finalen PFS2-Analyse sowie der Interimanalyse für das Gesamtüberleben (siehe Tabelle 4-6).

Bewertung des Zusatznutzens

Für Olaparib+Bevacizumab ergibt sich vollumfänglich für die Zielpopulation in der Gesamtschau ein **erheblicher Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT basierend auf:

- einer bisher nicht erreichten, deutlichen Verbesserungen in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität
- zusammen mit dem besseren Erhalt der Lebensqualität über die Dauer der Therapie und
- einem bekannten, kontrollierbaren Sicherheitsprofil.

Tabelle 4-70: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens | |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | | |
| Mortalität: Gesamtüberleben (OS) | | | | | | | |
| OS | 93/255 (36,5) | 75,2 | 69/132 (52,3) | 57,3 | HR: 0,68 [0,50; 0,94] 0,0169 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen | |
| Morbidität | | | | | | | |
| <i>Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung</i> | | | | | | | |
| PFS | 136/255 (53,3) | 46,9 | 104/132 (78,8) | 17,6 | HR: 0,42 [0,32; 0,55] <0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen | |
| Rezidivrate ^a | 97/206 (47,1) | NC | 84/106 (79,2) | NC | RR: 0,59 [0,50; 0,71] <0,0001 | | |
| RFS ^a | 97/206 (47,1) | 65,7 | 84/106 (79,2) | 18,7 | HR: 0,36 [0,27; 0,49] <0,0001 | | |
| PFS2 | 112/255 (43,9) | 75,2 | 90/132 (68,2) | 37,7 | HR: 0,56 [0,42; 0,75] <0,0001 | | |
| <i>Zeit bis zur Folgetherapie</i> | | | | | | | |
| TFST | 143/255 (56,1) | 42,2 | 108/132 (81,8) | 18,8 | HR: 0,43 [0,33; 0,56] <0,0001 | | |
| TSST | 115/255 (45,1) | 75,2 | 92/132 (69,7) | 35,4 | HR: 0,54 [0,40; 0,71] <0,0001 | | |
| Patientenberichtete Morbidität | | | | | | | |
| <i>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b</i> | | | | | | | |
| Fatigue | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 199/255 (78,0) | 5,6 | 98/132 (74,2) | 5,7 | HR: 1,10 [0,86; 1,41] 0,4815 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 88/255 (34,5) | 38,7 | 57/132 (43,2) | 25,8 | HR: 0,71 [0,50; 1,003] 0,0479 | | |
| Übelkeit und Erbrechen | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 178/255 (69,8) | 5,8 | 70/132 (53,0) | 19,2 | HR: 1,81 [1,37; 2,42] <0,0001 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 52/255 (20,4) | 52,5 | 29/132 (22,0) | NE | HR 0,90 [0,57; 1,46] 0,6658 | | |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Schmerzen | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 183/255 (71,8) | 5,8 | 95/132 (72,0) | 5,6 | HR: 0,92 [0,72; 1,19] 0,5505 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 78/255 (30,6) | 35,9 | 56/132 (42,4) | 24,9 | HR: 0,57 [0,40; 0,81] 0,0014 | |
| Dyspnoe | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 125/255 (49,0) | 20,7 | 67/132 (50,8) | 18,7 | HR: 0,92 [0,68; 1,25] 0,5796 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 52/255 (20,4) | 52,5 | 36/132 (27,3) | NE | HR: 0,70 [0,45; 1,09] 0,1030 | |
| Schlaflosigkeit | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 159/255 (62,4) | 11,3 | 91/132 (68,9) | 8,3 | HR: 0,73 [0,56; 0,95] 0,0185 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 77/255 (30,2) | 33,4 | 41/132 (31,1) | 28,2 | HR: 0,86 [0,59; 1,28] 0,4502 | |
| Appetitverlust | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 146/255 (57,3) | 13,6 | 65/132 (49,2) | 22,3 | HR: 1,42 [1,06; 1,92] 0,0227 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 41/255 (16,1) | 49,3 | 32/132 (24,2) | 28,7 | HR: 0,60 [0,37; 0,97] 0,0322 | |
| Verstopfung | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 133/255 (52,2) | 19,9 | 69/132 (52,3) | 19,7 | HR: 1,03 [0,77; 1,39] 0,8313 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 66/255 (25,9) | NE | 34/132 (25,8) | 28,7 | HR: 0,99 [0,65; 1,52] 0,9394 | |
| Diarrhö | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 124/255 (48,6) | 24,0 | 58/132 (43,9) | 23,5 | HR: 1,15 [0,84; 1,58] 0,4093 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 34/255 (13,3) | NE | 14/132 (10,6) | NE | HR: 1,06 [0,58; 2,06] 0,8573 | |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Finanzielle Schwierigkeiten | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 77/255 (30,2) | 38,4 | 48/132 (36,4) | NE | HR: 0,72 [0,50; 1,04] 0,0709 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 31/255 (12,2) | NE | 23/132 (17,4) | NE | HR: 0,60 [0,34; 1,06] 0,0706 | |
| EORTC QLQ-OV28 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b | | | | | | |
| Abdominale/ gastrointestinale Symptome | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 169/255 (66,3) | 11,1 | 89/132 (67,4) | 8,3 | HR: 0,88 [0,68; 1,15] 0,3509 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 77/255 (30,2) | 49,3 | 57/132 (43,2) | 25,1 | HR: 0,56 [0,39; 0,80] 0,0011 | |
| Periphere Neuropathie | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 114/255 (44,7) | 25,3 | 58/132 (43,9) | 23,0 | HR: 0,93 [0,68; 1,29] 0,6541 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 49/255 (19,2) | NE | 18/132 (13,6) | NE | HR: 1,36 [0,80; 2,42] 0,2639 | |
| Hormonelle Symptome | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 135/255 (52,9) | 19,1 | 76/132 (57,6) | 11,3 | HR: 0,75 [0,56; 0,996] 0,0462 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 66/255 (25,9) | NE | 37/132 (28,0) | NE | HR: 0,80 [0,54; 1,22] 0,2901 | |
| Körperbild | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 126/255 (49,4) | 21,9 | 71/132 (53,8) | 18,7 | HR: 0,93 [0,70; 1,26] 0,6383 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 50/255 (19,6) | NE | 43/132 (32,6) | 27,8 | HR: 0,55 [0,36; 0,84] 0,0045 | |
| Einstellung zu Krankheit/ Behandlung | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 134/255 (52,5) | 12,2 | 65/132 (49,2) | 17,5 | HR: 1,15 [0,86; 1,57] 0,3624 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 57/255 (22,4) | 52,5 | 38/132 (28,8) | NE | HR: 0,72 [0,47; 1,10] 0,1174 | |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Nebenwirkungen Chemotherapie | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 135/255 (52,9) | 17,9 | 82/132 (62,1) | 11,1 | HR: 0,75 [0,57; 0,997] 0,0450 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 39/255 (15,3) | 42,5 | 32/132 (24,2) | NE | HR: 0,48 [0,30; 0,79] 0,0029 | |
| Einzelfragen | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 127/255 (49,8) | 21,9 | 64/132 (48,5) | 19,4 | HR: 1,01 [0,75; 1,38] 0,9536 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 52/255 (20,4) | NE | 28/132 (21,2) | NE | HR: 0,86 [0,54; 1,40] 0,5342 | |
| EQ-5D VAS (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 116/255 (45,5) | 25,3 | 58/132 (43,9) | 26,7 | HR: 1,05 [0,77; 1,46] 0,7493 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 39/255 (15,3) | 44,9 | 31/132 (23,5) | NE | HR: 0,61 [0,38; 0,995] 0,0432 | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 146/255 (57,3) | 16,6 | 81/132 (61,4) | 13,8 | HR: 0,85 [0,65; 1,12] 0,2343 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 66/255 (25,9) | 38,7 | 40/132 (30,3) | 28,0 | HR: 0,78 [0,52; 1,17] 0,2194 | |
| Physische Funktion | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 125/255 (49,0) | 20,0 | 74/132 (56,1) | 16,4 | HR: 0,85 [0,64; 1,14] 0,2790 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 38/255 (14,9) | 52,5 | 37/132 (28,0) | 28,0 | HR: 0,48 [0,30; 0,77] 0,0016 | |
| Rollenfunktion | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 167/255 (65,5) | 8,4 | 82/132 (62,1) | 9,3 | HR: 1,11 [0,85; 1,46] 0,4501 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 59/255 (23,1) | 44,9 | 46/132 (34,8) | 27,7 | HR: 0,58 [0,39; 0,87] 0,0073 | |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens | |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | | |
| Kognitive Funktion | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 174/255 (68,2) | 11,1 | 85/132 (64,4) | 8,5 | HR: 0,91 [0,70; 1,19] 0,4835 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 78/255 (30,6) | 30,4 | 46/132 (34,8) | 27,8 | HR: 0,80 [0,55; 1,18] 0,2553 | | |
| Emotionale Funktion | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 158/255 (62,0) | 13,8 | 85/132 (64,4) | 11,1 | HR: 0,93 [0,71; 1,22] 0,5708 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 72/255 (28,2) | 41,9 | 48/132 (36,4) | 26,5 | HR: 0,63 [0,43; 0,92] 0,0156 | | |
| Soziale Funktion | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 148/255 (58,0) | 13,5 | 81/132 (61,4) | 11,3 | HR: 0,91 [0,69; 1,20] 0,4710 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 62/255 (24,3) | 41,9 | 38/132 (28,8) | 29,3 | HR: 0,74 [0,49; 1,13] 0,1504 | | |
| Sicherheit | | | | | | | |
| UE | 255/255 (100) | 0,2 | 127/131 (96,9) | 0,3 | HR: 1,43 [1,15; 1,80] 0,0023 | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) | 108/255 (42,4) | NE | 62/131 (47,3) | NE | HR: 0,93 [0,68; 1,28] 0,6317 | | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | 147/255 (57,6) | 8,6 | 65/131 (49,6) | 16,7 | HR: 1,20 [0,90; 1,63] 0,2205 | | |
| SUE | 73/255 (28,6) | NE | 45/131 (34,4) | NE | HR: 0,75 [0,52; 1,10] 0,1332 | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 50/255 (19,6) | NE | 8/131 (6,1) | NE | HR: 3,14 [1,57; 7,18] 0,0017 | | |

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| <p>Quelle: [86].</p> <p>Datenschnitt: 22.03.2020 (patientenberichtete Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit abgesehen von UESI) und 22.03.2022 (OS, PFS, PFS2, TFST, TSST und UESI).</p> <p>Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; <i>Safety-Analysis-Set</i> für Sicherheit (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Analyse-Set für Rezidive: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status, welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vor Randomisierung tumorfrei waren).</p> <p>Fettdruck zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt an.</p> <p>Verschlechterung: Abnahme bzw. Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28) bzw. um mindestens 15 Punkte (EQ-5D VAS).</p> <p>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte, der Endpunkte zur patientenberichteten Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Das RR wurde unter Verwendung eines Log-Binomial-Modells und das dazugehörige 95%-KI mittels <i>Profile-Likelihood</i> berechnet. Der p-Wert basiert auf einem <i>Likelihood-Ratio</i>-Test.</p> <p>Analyse der Sicherheit:</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>a: Patientinnen mit positivem HRD-Status, welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Randomisierung tumorfrei waren (81% der gesamten Zielpopulation)</p> <p>b: Zeit bis zur ersten bzw. dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 bzw. um mindestens 15 Punkte für die EQ-5D VAS</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen validen Endpunkt dar und wird zumeist als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen [9, 10]. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist von grundlegender Bedeutung für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und somit unumstritten patientenrelevant [9, 10]. Bisher konnte für keine Substanz in der Erstlinien-Erhaltungstherapie, welche inzwischen fester Bestandteil der Standardtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist, ein Vorteil im Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Es zeigt sich für Olaparib+Bevacizumab bezüglich des Gesamtüberlebens nun erstmals ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in der Zielpopulation (HR [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,94]; p=0,0169). Das

Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab um 32% reduziert. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane Gesamtüberleben bei 75,2 Monaten, wohingegen dieses für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 57,3 Monaten erreicht wurde. Das bedeutet eine erhebliche, klinisch relevante Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 1,5 Jahre, ein Zugewinn von über 30%.

Diese Ergebnisse stellen in diesem Ausmaß eine bedeutsame sowie eine im Therapiegebiet noch nie zuvor erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens dar. Es ergibt sich für die gesamte Zielpopulation der Patientinnen mit einem positiven HRD-Status **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT.

Morbidität

Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidive/PFS und PFS2)

Das Ziel der Erstlinien-Erhaltungstherapie ist die Vermeidung von Rezidiven für Patientinnen, die nach Abschluss der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei sind, sowie die Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und somit eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit für alle Patientinnen der Zielpopulation.

Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Ende der Platin-basierten Chemotherapie haben die bestmögliche Ausgangslage für eine dauerhafte Rezidivfreiheit, ein Langzeitüberleben und somit letztlich die Heilung der Krebserkrankung. Tritt bei diesen Patientinnen ein Rezidiv auf, bedeutet das Fortschreiten der Erkrankung in diesem Kontext das Scheitern des Heilversuchs und den Übergang in die palliative Therapiesituation. Beim rezidierten Ovarialkarzinom handelt es sich um eine nicht mehr heilbare Erkrankung, die in der Regel zum Tode führt [96, 97].

Das Fortschreiten der Erkrankung stellt darüber hinaus für alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, da dies mit einer Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einhergeht. In der Regel wird als Folgetherapie eine erneute zytotoxische Chemotherapie eingeleitet, die das Leben der Patientinnen aufgrund von weiteren Komplikationen und Nebenwirkungen maßgeblich beeinflusst [17]. Auch eine erneute Operation kann angezeigt sein, welche zu erneuter Belastung führen und lange Erholzeiten bedeuten kann [8, 18]. Darüber hinaus stellt das Fortschreiten der Erkrankung eine starke psychische und physische Belastung für Patientinnen dar. Der negative Einfluss, den die Initiation einer Platin-basierten Chemotherapie beim Ovarialkarzinom auf den Gesundheitszustand der Patientinnen hat, konnte in einer großen, prospektiven Studie bereits gezeigt werden [96, 97].

Rezidive (RFS und Rezidivraten) werden operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum objektiv festgestellten Rezidiv (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichem Grund, je nach dem was früher eintrat. Diese Analyse beschränkt sich entsprechend der Definition des Endpunktes auf jene der Patientinnen, welche bei Randomisierung tumorfrei waren (81% der Zielpopulation).

Der Anteil der Patientinnen die innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von ungefähr fünf Jahren rezidivfrei blieben, war unter Olaparib+Bevacizumab deutlich größer als unter Placebo+Bevacizumab (52,9% versus 20,8%). Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (RR [95%-KI]: 0,59 [0,50; 0,71]; $p < 0,0001$).

Zum RFS lag ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 0,36 [0,27; 0,49]; $p < 0,0001$). Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wurde unter Olaparib+Bevacizumab um 64% reduziert. Das mediane RFS lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 65,7 Monaten und im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 18,7 Monaten. Damit wurde die rezidivfreie Zeit durch Olaparib+Bevacizumab um fast vier Jahre erheblich verlängert.

Für PFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT vor (HR [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,55]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod um 58%. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren 21,2% der Patientinnen im Kontrollarm progressionsfrei, dies galt für 46,7% der Patientinnen im Interventionsarm. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane PFS bei 46,9 Monaten, wohingegen dieses für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 17,6 Monaten erreicht wurde. Dies entsprach einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit um knapp 2,5 Jahre.

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch für PFS2 gezeigt werden. Der Unterschied für den Endpunkt PFS2 war in der Zielpopulation statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,56 [0,42; 0,75]; $p < 0,0001$) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen zweiten Progress oder Tod um 44%. Das mediane PFS2 lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 75,2 Monaten und im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 37,7 Monaten. Die Zeit bis zum zweiten Progress wurde durch Olaparib+Bevacizumab um mehr als drei Jahre verlängert.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) bildet ebenfalls die klinische Relevanz eines Progresses ab, da die Entscheidung für eine Folgetherapie nicht per Protokoll vorgegeben wurde, sondern aufgrund klinischer Notwendigkeit und basierend auf der Entscheidung der behandelnden Ärzt:innen in der Abstimmung mit der Patientin erfolgte. Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib+Bevacizumab bzw. der zVT auf den Krankheitsverlauf im rezidierten Stadium sowie auf die Behandlungseffekte der nachfolgenden Therapie. Der Beginn einer Folgetherapie als solches ist für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz, da es sich in der vorliegenden Indikation in der Regel um eine weitere Chemotherapie handelt.

Für den Endpunkt TFST zeigte sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu

Placebo+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,43 [0,33; 0,56]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für eine erste Folgetherapie oder Tod um 57%. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Olaparib+Bevacizumab 42,2 Monate im Vergleich zu 18,8 Monaten unter Placebo+Bevacizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde unter Olaparib+Bevacizumab um nahezu zwei Jahre im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab verlängert.

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie übertrug sich auch in einen Vorteil in der TSST. Das Risiko eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib+Bevacizumab statistisch signifikant um 46% reduziert (HR [95%-KI]: 0,54 [0,40; 0,71]; $p < 0,0001$). Der Median wurde für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm nach 75,2 Monaten erreicht, im Placebo+Bevacizumab-Arm bereits nach 35,4 Monaten. Die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie wurde durch Olaparib+Bevacizumab um mehr als drei Jahre verlängert.

Patientenberichtete Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D VAS)

Krankheitssymptome werden von Patientinnen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patientinnen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Reduktion tumorassoziierter Symptome stellt ein wichtiges Ziel der Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patientinnen zu lindern. Es handelt sich also um den individuellen, von der Patientin direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand. Die patientenberichtete Morbidität wurde in der Studie PAOLA-1 mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome), EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) und der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

Für die patientenberichteten Endpunkte wurden sowohl die Zeit bis zur ersten als auch die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung berichtet. Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung erfasst eine Verschlechterung, die ab dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums der patientenberichteten Endpunkte bestehen bleibt. Obgleich beide Operationalisierungen patientenrelevant sind, wird der dauerhaften Verschlechterung in diesem speziellen Fall eine höhere Relevanz zugesprochen, da eine Verschlechterung, die über den Erhebungszeitraum dauerhaft anhält, für die Patientinnen als relevanter erachtet wird.

Für den EORTC QLQ-C30 zeigten die Symptomskalen Verstopfung, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten und Schmerzen bezüglich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ein Nachteil in der Einzelsymptomskala Appetitverlust wird im Sinne der Nutzenbewertung als nicht relevant bewertet (HR [95%-KI]: 1,42 [1,06; 1,92]; $p = 0,0227$). In der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 1,81 [1,37; 2,42]; $p < 0,0001$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Hinsichtlich der Einzelsymptomskala

Schlaflosigkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter, allerdings nicht relevanter Vorteil von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95]; p=0,0185).

Für die Analysen Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten sich in den Skalen des EORTC QLQ-C30 für die Symptomskalen Appetitverlust (HR [95%-KI]: 0,60 [0,37; 0,97]; p=0,0322) und Schmerz (HR [95%-KI]: 0,57 [0,40; 0,81]; p=0,0014) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Der Vorteil bei der Symptomskala Schmerz ist als relevant zu bewerten. Hinsichtlich der übrigen Skalen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In den Skalen des EORTC QLQ-OV28 zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte für die Skalen Hormonelle Symptome (HR [95%-KI]: 0,75 [0,56; 0,996]; p=0,0462) und Nebenwirkungen der Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,997]; p=0,0450) statistisch signifikante, allerdings im Sinne der Nutzenbewertung nicht relevante Vorteile der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Für alle übrigen Skalen (Abdominale/gastrointestinale Symptome, Periphere Neuropathie, Körperbild, Einstellung zur Krankheit/Behandlung, Weitere Einzelfragen) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In Hinblick auf die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten sich für die Skalen des EORTC QLQ-OV28 für die Symptomskalen Abdominale/gastrointestinale Symptome (HR [95%-KI]: 0,56 [0,39; 0,80]; p=0,0011), Körperbild (HR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,84]; p=0,0045) und Nebenwirkungen der Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,48 [0,30; 0,79]; p=0,0029) relevante und statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Hinsichtlich der übrigen Skalen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den durch die Patientin selbst beurteilten Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich bezüglich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 Punkte zeigt die EQ-5D VAS einen statistisch signifikanten allerdings nicht bewertungsrelevanten Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,995]; p=0,0432).

Durch die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Olaparib+Bevacizumab konnte in der Zielpopulation die Morbidität im Vergleich zur zVT entsprechend der Therapieziele statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert werden. Für mehr als die Hälfte der Patientinnen ohne nachweisbare Erkrankung nach Platin-basierter Chemotherapie im Olaparib+Bevacizumab-Arm konnten Rezidive im Beobachtungszeitraum vermieden und damit die Chance auf Heilung aufrechterhalten werden. Das rezidivfreie Überleben wurde durch Olaparib+Bevacizumab um 3,9 Jahre gegenüber der zVT verlängert. Darüber hinaus

konnte mit Olaparib+Bevacizumab das Fortschreiten der Erkrankung gegenüber der zVT für die gesamte Zielpopulation um fast 2,5 Jahre hinausgezögert werden. Die Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie wurde statistisch signifikant um nahezu zwei bzw. mehr als drei Jahre verlängert. Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität zeigt über den Beobachtungszeitraum im Vergleich zur zVT ausschließlich Vorteile für Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab.

Aufgrund dieser nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens wird für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Lebensqualität kann nur von der Patientin selbst als eine für ihr individuelles Leben wichtige Qualität definiert und beurteilt werden. Dabei ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als multidimensionales Konzept zu verstehen, das neben der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und die sozialen Beziehungen des Individuums berücksichtigt. Die Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) erhoben.

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Ergebnisse zu der Zeit bis zur ersten sowie der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte berichtet.

Bezüglich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung liegen in der Studie PAOLA-1 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich für die Funktionsskalen Physische Funktion (HR [95%-KI]: 0,48 [0,30; 0,77], p=0,0016), Rollenfunktion (HR [95%-KI]: 0,58 [0,39; 0,87], p=0,0073) und Emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,63 [0,43; 0,92], p=0,0156) statistisch signifikante und relevante Vorteile für Olaparib+Bevacizumab gegenüber Placebo+Bevacizumab. Der globale Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen Soziale Funktion und Kognitive Funktion zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Ergebnis zeigt die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab eine bessere Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum im Vergleich zur zVT.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Erfassung von UE gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den UE ist zu beachten, dass bei einer Behandlung mit zwei aktiven Substanzen generell mehr UE zu erwarten sind als bei der Einnahme von nur einer Substanz. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

In der UE-Analyse wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. Da das *Follow-up* für UE bereits zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 22.03.2020 abgeschlossen war, ergaben sich mit dem finalen Datenschnitt vom 22.03.2022 keine Änderungen.

An dieser Stelle wird noch einmal auf die Ergebnisse der UE-Analyse basierend auf dem Datenschnitt vom 22.03.2020 eingegangen. Bei den Gesamtraten der nicht-schweren UE (CTCAE-Grad 1 oder 2), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-38). Bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT (HR [95%-KI]: 3,14 [1,57; 7,18]; $p=0,0017$). 19,6% der Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab und 6,1% der Patientinnen unter zVT haben die Therapie aufgrund von UE abgebrochen. Das in der Studie PAOLA-1 beobachtete Sicherheitsprofil der Kombination Olaparib+Bevacizumab entspricht dem Profil der häufigsten beobachteten Nebenwirkungen beider Substanzen in den jeweiligen Fachinformationen [1, 3]. Olaparib weist insgesamt ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf. Auftretende UE sind in der Regel leicht bis moderat in ihrer Ausprägung und können in der Praxis meist durch Dosisanpassungen, Therapiepausen oder durch Begleitmedikation behandelt werden [98]. Dies wird auch durch den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT bestätigt.

Die Analyse der UESI, welche bis zum Tod oder bis zum finalen Datenschnitt vom 22.03.2022 erhoben wurden, zeigte die bekannten Nachteile bezüglich Anämie, Übelkeit, Fatigue/Asthenie, Erbrechen und Neutropenie sowie Vorteile bei Hypertonie, Proteinurie und Arterielle Thromboembolie für die Therapie mit Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Es ergaben sich damit keine fazitrelevanten Änderungen gegenüber der ersten Nutzenbewertung. Die Therapie mit Olaparib+Bevacizumab zeigte auch unter Berücksichtigung der UESI keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen und führt somit keine zusätzlichen nachteiligen Sicherheitssignale in die Erstlinien-Erhaltungstherapie ein.

Für den Endpunkt Sicherheit ist ein Zusatznutzen der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Mit der Studie PAOLA-1 liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die eine hohe Aussagesicherheit aufweisen (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität).

Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass die Kombination aus Olaparib+Bevacizumab in der Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms gegenüber der zVT statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile in Hinblick auf ein erheblich verlängertes Gesamtüberleben um im Median 1,5 Jahre und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um im Median nahezu 2,5 Jahre für die Zielpopulation bietet.

Während Patientinnen unter zVT im Median 37,7 Monate nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie ihr zweites Progressionsereignis erlitten, lebten Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab im Median noch weitere 9,2 Monate progressionsfrei. Für die Mehrheit der Patientinnen unter zVT bedeutete dies den Beginn der dritten Chemotherapie innerhalb von drei Jahren, während Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im selben Zeitraum nur eine Chemotherapie hatten.

Für Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie wird das rezidivfreie Überleben gegenüber der zVT um im Median fast vier Jahre verlängert. Für mehr als die Hälfte dieser Patientinnen wurde die Rezidivfreiheit nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie und damit die Chance auf Heilung über fünf Jahre hinaus aufrechterhalten. Dies deckt den Hochrisikozeitraum für das vermehrte Auftreten von Rezidiven von ca. drei Jahren nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie ab.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Erhaltungstherapie bestehend aus Olaparib+Bevacizumab über einen Zeitraum von nur 24 Monaten gegeben wird, ist der anhaltende Effekt der Therapie im Hinblick auf alle Wirksamkeitsendpunkte weit über den Behandlungszeitraum hinaus, bemerkenswert.

Die Patientinnen erhalten mit Olaparib+Bevacizumab eine hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption mit antitumorale Wirksamkeit, welche den therapeutischen Bedarf der Patientinnen über bestehende Therapiemöglichkeiten hinaus deckt. Dies betrifft sowohl die Verfügbarkeit einer Erstlinien-Erhaltungstherapie für Patientinnen, die auf die Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angesprochen haben als auch die Erweiterung der zielgerichteten Therapieoptionen über den BRCA-Mutationsstatus hinaus auf Patientinnen, deren Tumor mit einer HRD (BRCA1/2-Mutation und/oder genomischen Instabilität) assoziiert ist.

Die bedeutsame Verbesserung in allen Wirksamkeitsendpunkten ging mit UE einher, welche aus den Sicherheitsprofilen von Olaparib und Bevacizumab bekannt und kontrollierbar sowie von relativ kurzer Dauer waren. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit Bevacizumab konnte unter der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab eine bessere Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sowie im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigte sich für Olaparib+Bevacizumab in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen erheblichen 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 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|
| Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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 2005⁴³, Molenberghs 2010⁴⁴). 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 2006⁴⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

⁴³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

⁴⁴ 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.

⁴⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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 2006⁴⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

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

Nicht zutreffend.

⁴⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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 AB. Fachinformation. Lynparza® (Olaparib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: September 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7568/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
3. Roche Registration GmbH. Fachinformation. Avastin® (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4858/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 19. Mai 2022. In Kraft getreten am 17. August 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf. [Zugriff am: 27.09.2022]
7. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Olaparib (Lynparza®) - Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4288/2020-11-30_Modul4A_Olaparib.pdf. [Zugriff am: 21.09.2022]
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017. Verfügbar unter:

- https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a10-05.html>. [Zugriff am: 12.08.2022]
 11. AstraZeneca. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance (PAOLA-1) - Clinical Study Report. D0817C00003. 2019.
 12. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
 13. Wörmann B. Onkologische Studien: Eine Herausforderung im Zeitalter neuer Therapien. Dtsch Arztebl. 2017;114(5).
 14. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, Sehouli J, Lu K, Gourley C, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. Ann Oncol. 2017;28(4):711-7.
 15. Ford CE, Werner B, Hacker NF, Warton K. The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment. Br J Cancer. 2020;123(1):9-16.
 16. Armbrust R, Neeb C, Thuss-Patience P, Luftner D, Pietzner K, Riess H, et al. Patients' perspectives towards malignant ascites: results of a prospective observational trial regarding expectations, characteristics and quality of life-a study of the North-Eastern-German Society of Gynecological Oncology. Arch Gynecol Obstet. 2019;299(5):1385-9.
 17. Cesario SK, Nelson LS, Broxson A, Cesario AL. Sword of Damocles cutting through the life stages of women with ovarian cancer. Oncol Nurs Forum. 2010;37(5):609-17.
 18. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. Stand: April 2018. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/eierstockkrebs/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
 19. Harter P, Ataseven B, Burges A, Reuss A, Kommoss S, Sehouli J, et al. Diagnosis of first relapse and its impact on quality of life in patients with advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 19/II). J Clin Oncol. 2022;40(16_suppl):e17609-e.
 20. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev. 2014;4(1):2.
 21. Colombo N, Lorusso D, Scollo P. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(6):1134-40.
 22. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific->

- [advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf](#). [Zugriff am: 12.08.2022]
23. Rohr I, Alavi S, Richter R, Keller M, Chekerov R, Oskay-Ozcelik G, et al. Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV). *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(4):509-14.
 24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 343. Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-942/2015-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab_nAWG.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
 25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 669. Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
 26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 684. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2533/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-386.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
 27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 697. Trametinib (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2672/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trametinib-D-384.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5590/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
 30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Trametinib (Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8586/2022-06-16_AM-RL-XII_Trametinib_D-384_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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/40-268-3610/2018-02-18_AM-RL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]

- [ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf). [Zugriff am: 12.08.2022]
32. Sehouli J. Primär- und Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Trillium Krebsmedizin. 2020(TK Heft 4).
 33. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. J Clin Oncol. 2022;JCO2201549.
 34. Ray-Coquard I. Proffered Paper session (Gynaecological cancers): LBA29 - Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). Ann Oncol. 2022;33 (suppl_7):S808-S69.
 35. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(12):1721-31.
 36. du Bois A, Heitz F, Reuss A. Survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer-adapted to SOLO-1 selection criteria- a meta-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)-OVAR meta-data base including 4,856 patients. 2019.
 37. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie - Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>. [Zugriff am: 12.08.2022]
 38. Landessozialgericht Baden-Württemberg. Möglichkeit der Inanspruchnahme einer Substanz ohne oder außerhalb ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung (off-label-use) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung - Bestehen eines Anspruchs auf Versorgung mit dem Medikament Herceptin - Behandlung von Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom, L 5 KR 4180/05 ER-B. 2005.
 39. Bundesverfassungsgericht (BVerfG). Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6. Dezember 2005 - 1 BvR 347/98. 2005. Verfügbar unter: https://www.bundesverfassungsgericht.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html. [Zugriff am: 12.08.2022]
 40. Harter P, Pfisterer J, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Zwischenbericht zur AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR 2016-2021“. 2018.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
 42. Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2001;83(1):128-34.

43. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1494-7.
44. McGuire WP, Markman M. Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care. *Br J Cancer.* 2003;89:S3-S8.
45. McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(1):10-6.
46. Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(1):9-23.
47. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-45.
48. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v23-30.
49. Joly Lobbedez F, Floquet A, Kalbacher E, Heutte N, Berton-Rigaud D, Tredan O. Long term quality of life among epithelial ovarian cancer patients: The GINECO case/control VIVROVAIRE Study. ESMO conference. Publication number: 940PD. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl 5).
50. 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.
51. 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(1):141-9.
52. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1320-9.
53. Brundage M, Gropp M, Mefti F, Mann K, Lund B, GebSKI V, et al. Health-related quality of life in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer--results from the CALYPSO trial. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2020-7.
54. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 12.08.2022]
55. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-250. 2019.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges

- Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel) 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1377. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5646/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-812.pdf. [Zugriff am: 16.09.2022]
59. Cull A, Howat S, Greimel E, Waldenstrom AC, Arraras J, Kudelka A, et al. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module to assess the quality of life of ovarian cancer patients in clinical trials: a progress report. *Eur J Cancer*. 2001;37(1):47-53.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1072. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4289/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-616.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
61. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
62. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
63. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
64. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
65. 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: 12.08.2022]
66. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007;109(2):221-7.
67. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(3):183-203.
68. Ryerson AB, Ehemann C, Burton J, McCall N, Blackman D, Subramanian S, et al. Symptoms, diagnoses, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1053-61.
69. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
70. European Medicines Agency (EMA). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. EMA/CHMP/292464/2014. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]

71. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95. 1996. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
72. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6 (R2). EMA/CHMP/ICH/135/1995. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
73. Kvitkina T, ten Haaf A, Reken S, McGauran N, Wieseler B. Patientenrelevante Endpunkte und Surrogate in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: erste Erfahrungen. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2014;108(8-9):528-38.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/685/#beschlusse>. [Zugriff am: 06.10.2022]
75. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2416-28.
76. Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S, Cropet C, Gonzalez-Martin A, Bogner G, et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Gynecol Oncol. 2022;164(2):254-64.
77. Fujiwara K, Fujiwara H, Yoshida H, Satoh T, Yonemori K, Nagao S, et al. Olaparib plus bevacizumab as maintenance therapy in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Japan subset from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. J Gynecol Oncol. 2021;32(5):e82.
78. ClinicalTrials.gov. NCT02477644 - Titel: Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line. 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477644>. [Zugriff am: 12.08.2022]
79. EU-CTR. 2014-004027-52 - Titel: Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance. 2019. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52. [Zugriff am: 12.08.2022]
80. ICTRP. DRKS00009557 - Titel: Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009557>. [Zugriff am: 12.08.2022]
81. ICTRP. EUCTR2014-004027-52-AT - Titel: Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance. 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004027-52-AT>. [Zugriff am: 12.08.2022]
82. ICTRP. EUCTR2014-004027-52-DE - Titel: Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-

- Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004027-52-DE>. [Zugriff am: 12.08.2022]
83. ICTRP. JPRN-UMIN000019560 - Titel: Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB-IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019560>. [Zugriff am: 12.08.2022]
84. ICTRP. NCT02477644 - Titel: Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477644>. [Zugriff am: 12.08.2022]
85. AstraZeneca. Clinical Study Report Synopsis: Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB-IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance (PAOLA-1). 2019.
86. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Studie PAOLA-1. 2022.
87. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(8):889-92.
88. Prat J, (for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
89. Colombo N, Ledermann JA. Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1300-3.
90. Leandersson P, Hogberg T, Dickman PW, Malander S, Borgfeldt C. Incidence and survival of epithelial ovarian, fallopian tube, peritoneal, and undesignated abdominal/pelvic cancers in Sweden 1960-2014: A population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):465.
91. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. *Cancer*. 2003;97(10 Suppl):2615-30.
92. Harter P. Prevalence of BRCA in patients with primary or platinum sensitive recurrent ovarian cancer. AGO-TR 1. Zwischenbericht Nr. 3.1 (Mai 2019). Deskriptive Analyse zur Charakterisierung der primär-Diagnostizierten Kohorte. 2019.
93. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Kerkmann M, Lamparter C, et al. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Congress 2019 and published in *FRAUENARZT* 3/2020. 2021.
94. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Daten der QS-OVAR der AGO Studiengruppe, unterstützt von AGO Kommission OVAR, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Nordost-Deutsche Gesellschaft für Gyn. Onkologie (NOGGO). *Frauenarzt*. 2020;61(3):182-8.

95. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Kerkmann M, Lamparter C, et al. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Congress 2019 and published in FRAUENARZT 3/2020. 2020.
96. Pignata S, S CC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. Ann Oncol. 2017;28(suppl_8):viii51-viii6.
97. Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. Onkologie heute. 2013(05):41-6.
98. Schmalfeldt B. Klinisches Management von PARP-Inhibitoren. Frauenarzt. 2021(1):26-31.

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 ⁴⁷] – 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 |

⁴⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Olaparib wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-72 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 24.09.2020

| Datenbankname | EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2020 September 24 | |
|-----------------|--|----------|
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 10.08.2022 | |
| Zeitsegment | 1947 to 2022 August 09 (keine Einschränkung) | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) [5] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp olaparib/ | 7831 |
| 2 | olaparib.mp. | 8159 |
| 3 | lynparza.mp. | 314 |
| 4 | (AZD-2281 or AZD2281).mp. | 796 |
| 5 | 763113-22-0.rn. | 7178 |
| 6 | (ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp. | 181 |
| 7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 8235 |
| 8 | exp bevacizumab/ | 67627 |
| 9 | bevacizumab.mp. | 69793 |
| 10 | avastin.mp. | 10715 |
| 11 | (RO4876646 or RO-4876646).mp. | 0 |
| 12 | (RG435 or RG-435 or R435 or R-435).mp. | 58 |
| 13 | rhuMab-VEGF.mp. | 30 |
| 14 | 216974-75-3.rn. | 59418 |
| 15 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 | 69944 |
| 16 | 7 and 15 | 1361 |
| 17 | exp ovary cancer/ or exp ovary carcinoma/ or exp ovary tumor/ | 172386 |
| 18 | (neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc* or choriocarc* or neoformation).mp. | 6509417 |
| 19 | ovar*.mp. | 500895 |
| 20 | 18 and 19 | 250962 |
| 21 | exp peritoneum cancer/ or exp carcinomatous peritonitis/ or exp peritoneum tumor/ | 34403 |
| 22 | (peritone* or retroperitone*).mp. | 311161 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|---|----------|
| 23 | 18 and 22 | 120846 |
| 24 | exp uterine tube carcinoma/ or exp uterine tube tumor/ | 4508 |
| 25 | (fallopian tube* or epithel* or uterine tube* or tube* uterine or utero tubal or oviduct* or salpin* or endocrine gland* or genital or abdominal).mp. | 1874371 |
| 26 | 18 and 25 | 616652 |
| 27 | exp endocrine tumor/ or exp genital tract cancer/ or exp abdominal cancer/ or exp abdominal tumor/ or exp ovary disease/ or exp adnexa disease/ or exp gynecologic disease/ | 1416402 |
| 28 | (ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp. | 29552 |
| 29 | 17 or 20 or 21 or 23 or 24 or 26 or 27 or 28 | 1916157 |
| 30 | random*.tw. | 1831207 |
| 31 | placebo*.mp. | 509831 |
| 32 | double-blind*.tw. | 237926 |
| 33 | 30 or 31 or 32 | 2113343 |
| 34 | 7 and 29 and 33 | 875 |
| 35 | 16 and 29 and 33 | 290 |

Tabelle 4-73 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions® 1946 bis 24.09.2020

| | |
|------------------------|--|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE® 1946 to September 24, 2020 |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 10.08.2022 |
| Zeitsegment | 1946 to August 09, 2022 (keine Einschränkung) |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) [5] |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | olaparib.mp. | 2331 |
| 2 | lynparza.mp. | 54 |
| 3 | (AZD-2281 or AZD2281).mp. | 95 |
| 4 | (ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp. | 12 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 2349 |
| 6 | exp Bevacizumab/ | 13519 |
| 7 | bevacizumab.mp. | 21379 |
| 8 | avastin.mp. | 1648 |
| 9 | (RO4876646 or RO-4876646).mp. | 0 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|---|----------|
| 10 | (RG435 or RG-435 or R435 or R-435).mp. | 90 |
| 11 | rhuMab-VEGF.mp. | 18 |
| 12 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 21656 |
| 13 | 5 and 12 | 132 |
| 14 | exp ovarian neoplasms/ or exp ovarian tumor/ | 92940 |
| 15 | (neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc* or choriocarc* or neoforation).mp. | 4667600 |
| 16 | ovar*.mp. | 337746 |
| 17 | 15 and 16 | 153871 |
| 18 | exp peritoneal neoplasms/ | 17583 |
| 19 | (peritone* or retroperitone*).mp. | 191417 |
| 20 | 15 and 19 | 73098 |
| 21 | exp fallopian tube neoplasms/ | 3082 |
| 22 | (fallopian tube* or epithel* or uterine tube* or tube* uterine or utero tubal or oviduct* or salpin* or endocrine gland* or genital or abdominal).mp. | 1088986 |
| 23 | 15 and 22 | 354072 |
| 24 | exp endocrine gland neoplasms/ or exp genital neoplasms, female/ or exp genital diseases, female/ or exp abdominal neoplasms/ or exp ovarian disease/ or exp adnexal disease/ or exp gynecologic disease/ | 678780 |
| 25 | (ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp. | 14653 |
| 26 | 14 or 17 or 18 or 20 or 21 or 23 or 24 or 25 | 1005945 |
| 27 | randomi#ed.mp. | 1016485 |
| 28 | randomi#ed controlled trial.pt. | 574999 |
| 29 | placebo.mp. | 238379 |
| 30 | 27 or 28 or 29 | 1079635 |
| 31 | 5 and 26 and 30 | 163 |
| 32 | 13 and 26 and 30 | 31 |

Tabelle 4-74 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews – *Cochrane Central Register of Controlled Trials* August 2020

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews – <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 10.08.2022 | |
| Zeitsegment | Bis Juli 2022 (keine Einschränkung) | |
| Suchfilter | Keine | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | olaparib.mp. | 764 |
| 2 | lynparza.mp. | 51 |
| 3 | (AZD-2281 or AZD2281).mp. | 76 |
| 4 | (ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp. | 19 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 767 |
| 6 | bevacizumab.mp. | 7261 |
| 7 | avastin.mp. | 891 |
| 8 | (RO4876646 or RO-4876646).mp. | 88 |
| 9 | (RG435 or RG-435 or R435 or R-435).mp. | 4 |
| 10 | rhuMab-VEGF.mp. | 70 |
| 11 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 | 7327 |
| 12 | 5 and 11 | 92 |
| 13 | exp ovarian neoplasms/ or exp Folate Receptor 1/ | 2172 |
| 14 | (neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc* or choriocarc* or neoformation).mp. | 254819 |
| 15 | ovar*.mp. | 22112 |
| 16 | 14 and 15 | 10592 |
| 17 | exp peritoneal neoplasms/ | 372 |
| 18 | (peritone* or retroperitone*).mp. | 9382 |
| 19 | 14 and 18 | 3837 |
| 20 | exp fallopian tube neoplasms/ | 270 |
| 21 | (fallopian tube* or epithel* or uterine tube* or tube* uterine or utero tubal or oviduct* or salpin* or endocrine gland* or genital or abdominal).mp. | 67847 |
| 22 | 14 and 21 | 14462 |
| 23 | exp endocrine gland neoplasms/ or exp genital neoplasms, female/ or exp genital diseases, female/ or exp abdominal neoplasms/ or exp Ovarian Diseases/ or exp Adnexal Diseases/ or exp Genital Diseases, Female/ | 18992 |
| 24 | (ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp. | 686 |
| 25 | 13 or 16 or 17 or 19 or 20 or 22 or 23 or 24 | 38746 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--------------|----------|
| 26 | 5 and 25 | 392 |
| 27 | 12 and 25 | 79 |

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

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken zum zu bewertenden Arzneimittel Olaparib wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben, durchgeführt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Zur Ermittlung der Suchstrategien wurden für die Wirkstoffe Olaparib und Bevacizumab die in Tabelle 4-75 aufgeführten Begriffe getestet. In die Suchstrategien wurden nur Begriffe aufgenommen, die zu einer Erhöhung der Trefferzahlen führten.

Tabelle 4-75 (Anhang): Übersicht der getesteten Suchbegriffe für Olaparib und Bevacizumab

| Olaparib | Bevacizumab |
|-----------------|--------------------|
| olaparib | bevacizumab |
| lynparza | avastin |
| AZD-2281 | rhuMAb-VEGF |
| AZD2281 | RO4876646 |
| AZD 2281 | RO-4876646 |
| ku-59436 | RO 4876646 |
| ku-0059436 | RG435 |
| ku59436 | RG-435 |
| ku0059436 | RG 435 |
| ku 59436 | 216974-75-3 |
| ku 0059436 | |
| 763113-22-0 | |

Tabelle 4-76 (Anhang): Suchstrategie für Clinicaltrials.gov

| | |
|---|---|
| Studienregister | Clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ct2/home |
| Datum der Suche | 11.08.2022 |
| Eingabeoberfläche | Advanced Search; Recruitment status = „All studies“ |
| Suchstrategie | (ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer [Condition or disease]) AND (olaparib AND avastin [Intervention/treatment]) |
| Treffer | 16 |
| <p>Durch die Suchbegriffe „ovarian cancer“, „fallopian tube cancer“ und „peritoneal cancer“ sind bei Clinicaltrials.gov folgende Synonyme mit abgedeckt:</p> <p>Ovarian Neoplasm, Ovarian epithelial cancer, Ovarian carcinoma, Ovarian tumor, ovary cancer, cancer of the ovary, Carcinoma of the Ovary, cancer of ovary, ovary neoplasm, Tumor of ovary, Tumor of the Ovary, Ovarian epithelial carcinoma, Neoplasm of ovary, carcinoma of ovary, cancer ovaries, ovarian ca, cancer ovarian, carcinoma ovaries, ovary carcinoma</p> <p>fallopian tube carcinoma, Cancer of the fallopian tube, Malignant neoplasm of fallopian tube, Carcinoma of fallopian tube</p> <p>peritoneal cavity cancer, Malignant tumor of peritoneum, Cancer of the Peritoneum, Malignant peritoneal neoplasm, peritoneum cancer, malignant neoplasm of peritoneum, cancer peritoneal</p> | |

Tabelle 4-77 (Anhang): Suchstrategie für EU-CTR

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | EU-CTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 11.08.2022 |
| Eingabeoberfläche | Search (ohne Advanced) |
| Suchstrategie | (olaparib OR lynparza) AND (bevacizumab OR avastin OR 216974-75-3) |
| Treffer | 17 |

Tabelle 4-78 (Anhang): Suchstrategie für WHO-ICTRP

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | WHO-ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 11.08.2022 |
| Eingabeoberfläche | Advanced |
| Suchstrategie | olaparib OR lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 [Intervention] AND ovar* OR fallop* OR periton* OR uter* OR salpin* OR genital* OR abdominal* OR endocrin* [condition] |
| Treffer | 153 |

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 4-79 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

| Register | Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1 | Ausgeschlossene Registereinträge Tabelle 4-80 | Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-8 |
|--------------------|--------------------------------------|---|--|
| ClinicalTrials.gov | 16 | 15 (#1-15) | 1 |
| EU-CTR | 17 | 16 (#16-31) | 1 |
| WHO-ICTRP | 153 | 148 (#32-179) | 5 |
| Summe | 186 | 179 | 7 |

Tabelle 4-80 (Anhang): Ausgeschlossene Studien der Registersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|---|----------------------------|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| (1) | NCT02121990 | Dose-Escalation Study of Intraperitoneal (IP) Cisplatin, IV/IP Paclitaxel, IV Bevacizumab, and Oral Olaparib for Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121990 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (2) | NCT02502266 | Testing the Combination of Cediranib and Olaparib in Comparison to Each Drug Alone or Other Chemotherapy in Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502266 | A2 Falsche Intervention |
| (3) | NCT02734004 | A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004 | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|----------------------------|
| (4) | NCT03737643 | Durvalumab Treatment in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib Treatment in Advanced Ovarian Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737643 | A2 Falsche Intervention |
| (5) | NCT03740165 | Study of Chemotherapy With Pembrolizumab (MK-3475) Followed by Maintenance With Olaparib (MK-7339) for the First-Line Treatment of Women With BRCA Non-mutated Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43/GOG-3036). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740165 | A2 Falsche Intervention |
| (6) | NCT04015739 | Tri Association in Patient With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Relapse. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015739 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (7) | NCT04361370 | Olaparib Maintenance With Pembrolizumab & Bevacizumab in BRCA Non-mutated Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361370 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (8) | NCT04739800 | Comparison of Standard of Care Treatment With a Triplet Combination of Targeted Immunotherapeutic Agents. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739800 | A1 Falsche Population |
| (9) | NCT04931342 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Biomarker-Driven Therapies in Patients With Persistent or Recurrent Rare Epithelial Ovarian Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04931342 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (10) | NCT05027828 | CtDNA as a Novel Biomarker of Treatment Efficacy in Patients With Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05027828 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (11) | NCT05153603 | Outcomes of First-line Olaparib Mono-maintenance therapy-a Multicenter, Retrospective Study Using Data From Real-world Clinical Setting. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05153603 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (12) | NCT05158062 | Pembrolizumab and Bevacizumab With Chemotherapy Followed by Pembrolizumab, Bevacizumab and Olaparib in Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05158062 | A5 Ungeeigneter Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|---|-------------------------------|
| (13) | NCT05238831 | SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05238831 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (14) | NCT05265117 | The Efficacy of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy to Ovarian Cancer Patients With Homologous Recombination Repair Defect and Residual: a Prospective Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05265117 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (15) | NCT05440578 | First-line Olaparib Combined With Bevacizumab Maintenance Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05440578 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| EU-CTR | | | |
| (16) | 2021-000244-21 | MITO 35a: a multicenter, prospective, single arm trial of Olaparib maintenance therapy in newly diagnosed BRCA wild-type advanced ovarian, fallopian tube and primitive peritoneal cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000244-21 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (17) | 2016-000559-28 | Randomised phase II Trial of olaparib, chemotherapy or olaparib and cediranib in patients with platinum-resistant ovarian cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000559-28 | A2 Falsche Intervention |
| (18) | 2021-000245-41 | Olaparib beyond progression compared to platinum chemotherapy after secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer patients. The phase III randomized, open label MITO 35b study: a proj [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000245-41 | A1 Falsche Population |
| (19) | 2017-004632-11 | A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Durvalumab in Combination with Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olapa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11 | A2 Falsche Intervention |
| (20) | 2020-005960-68 | A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Participants with BRCA Wild Type Advanced (FIGO Stage III-IV) High Grade Serous or Endometrioi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005960-68 | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|----------------------------|
| (21) | 2019-000698-22 | A Phase 3 Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Olaparib Alone or in Combination With Bevacizumab Compared to Bevacizumab with a Fluoropyrimidine in Participants with [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000698-22 | A1 Falsche Population |
| (22) | 2017-003040-20 | A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemoth [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20 | A1 Falsche Population |
| (23) | 2016-004618-93 | Evaluation of the safety of Cediranib in the prevention of Bowel perforation in platinum-resistant Ovarian Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004618-93 | A2 Falsche Intervention |
| (24) | 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: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16 | A2 Falsche Intervention |
| (25) | 2017-000161-75 | An international phase III randomised study to evaluate the efficacy of maintenance therapy with olaparib and cediranib or olaparib alone in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000161-75 | A3 Falscher Komparator |
| (26) | 2020-004936-72 | A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, PLATFORM STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIOMARKER-DRIVEN THERAPIES IN PATIENTS WITH PERSISTENT OR RECURRENT RARE EPITHELIAL OVARIAN TUMORS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004936-72 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (27) | 2017-002767-17 | A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Pa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17 | A5 Ungeeigneter Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|--------------|---------------------|---|-------------------------|
| (28) | 2017-000456-26 | Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26 | A1 Falsche Population |
| (29) | 2018-001973-25 | A Randomized Phase 3, Double-Blind Study of Chemotherapy With or Without Pembrolizumab Followed by Maintenance With Olaparib or Placebo for the First- Line Treatment of BRCA non-mutated Advanced Ep [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25 | A2 Falsche Intervention |
| (30) | 2018-000230-35 | Phase II study on the combination of trabectedin and olaparib for advanced, platinum-resistant ovarian/tubes and primary of peritoneum cancer. - TROOPS trial (TRabectedin plus Olaparib in advanced [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000230-35 | A2 Falsche Intervention |
| (31) | 2018-000617-20 | A phase II trial of Olaparib in patients with recurrent ovarian cancer wild type for germline and somatic BRCA 1 and 2 genes: The MITO 31 translational study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000617-20 | A1 Falsche Population |
| ICTRP | | | |
| (32) | ACTRN12609000159257 | Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000159257 | A1 Falsche Population |
| (33) | ACTRN12613000924752 | ANZ 1103 Study of Olaparib Clinical Effect in Patients with Breast Cancer or Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000924752 | A2 Falsche Intervention |
| (34) | ACTRN12617000855325 | A clinical research study testing olaparib, in Homologous recombination (HR) deficient metastatic breast and relapsed ovarian cancer in patients who do not have hereditary mutations in BReast CAncer susceptibility gene 1 and gene 2 (BRCA1 and BRCA2). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000855325 | A1 Falsche Population |
| (35) | ACTRN12618000498291 | Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000498291 | A1 Falsche Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|-------------------------|
| (36) | ACTRN12618000686202 | Study evaluating the efficacy of: 1. Olaparib and cyclophosphamide followed by olaparib and durvalumab, or 2. Olaparib followed by olaparib and durvalumab, or 3. Olaparib in ovarian cancer patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000686202 | A2 Falsche Intervention |
| (37) | CTRI/2021/07/034833 | Effect of Durvalumab and/or Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/07/034833 | A2 Falsche Intervention |
| (38) | EUCTR2006-006459-10-DE | A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated ovarian cancer. - ICEBERG. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006459-10-DE | A2 Falsche Intervention |
| (39) | EUCTR2007-007622-22-GB | A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Liposomal Doxorubicin Given Monthly in Patients With Advanced BRCA1 or BRCA2 Associated Ovarian Cancer Who Have Failed Previous Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007622-22-GB | A1 Falsche Population |
| (40) | EUCTR2008-003439-18-GB | Assessment of efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003439-18-GB | A1 Falsche Population |
| (41) | EUCTR2009-015970-36-NL | A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Paclitaxel Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015970-36-NL | A2 Falsche Intervention |
| (42) | EUCTR2013-001211-75-GB | Olaparib treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer patients after Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001211-75-GB | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|---|-------------------------|
| (43) | EUCTR2014-002014-22-HU | An open label, single center, non-randomised, phase II study of efficacy Olaparib in patients with BRCA mutation positive previously treated advanced ovarian cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002014-22-HU | A2 Falsche Intervention |
| (44) | EUCTR2015-000734-30-GB | An Open Label, Single Arm, Multicentre Study of Lynparza (Olaparib) Capsules in Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients (ORZORA). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000734-30-GB | A1 Falsche Population |
| (45) | EUCTR2015-003883-36-GB | Feasibility of providing patients with platinum sensitive, high grade serous, BRCA mutated ovarian cancer with multiple treatments with olaparib after recurrence of their disease following treatment with platinum based chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003883-36-GB | A1 Falsche Population |
| (46) | EUCTR2015-004005-16-NL | A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination with Olaparib in Patients with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004005-16-NL | A2 Falsche Intervention |
| (47) | EUCTR2015-005838-22-BE | Circulating tumor DNA guiding (Olaparib) Lynparza® treatment in Ovarian Cancer (CLIO). Establishing the value of a ctDNA-based HRD assay for predicting olaparib response in women with relapsed ovarian cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005838-22-BE | A1 Falsche Population |
| (48) | EUCTR2016-000559-28-GB | Trial comparing weekly chemotherapy with oral olaparib or olaparib and cediranib in women with relapsed ovarian cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000559-28-GB | A2 Falsche Intervention |
| (49) | EUCTR2016-002573-35-GB | A study, performed in several centers, to examine the treatment of Olaparib at the time of disease progression in ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer before an operation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002573-35-GB | A1 Falsche Population |
| (50) | EUCTR2016-002573-35-IT | A study, performed in several centers, to examine the treatment of Olaparib at the time of disease progression in ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer before an operation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002573-35-IT | A1 Falsche Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|---|-------------------------|
| (51) | EUCTR2016-003964-38-IT | Clinical study, involving Italian clinical sites, comparing the activity of Paclitaxel (weekly administration) to the activity of Cediranib-Olaparib with continuous administration or to Cediranib-Olaparib with intermittent administration, in patients with advanced ovarian cancer, resistant to previous platinum treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003964-38-IT | A2 Falsche Intervention |
| (52) | EUCTR2017-000161-75-GB | ICON9 is a research study investigating patients with recurrent ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, who have had their tumour shrunk by chemotherapy. The study will address whether such patients may benefit from maintenance treatment with two new anti-cancer, orally-administrated drugs called olaparib and cediranib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000161-75-GB | A1 Falsche Population |
| (53) | EUCTR2017-002767-17-BE | A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-BE | A1 Falsche Population |
| (54) | EUCTR2017-002767-17-BG | OPINION - A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-BG | A1 Falsche Population |
| (55) | EUCTR2017-002808-28-ES | A study to examine the characteristics of patients with solid tumors who have long-term benefit from Olaparib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002808-28-ES | A2 Falsche Intervention |
| (56) | EUCTR2017-004632-11-ES | This is a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, global study to assess the effectiveness and safety of standard of care (SoC) platinum-based chemotherapy and bevacizumab followed by maintenance therapy of bevacizumab either alone, or in combination with durvalumab, or in combination with durvalumab and olaparib in patients newly diagnosed with advanced ovarian cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004632-11-ES | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|----------------------------|
| (57) | EUCTR2018-000230-35-IT | combination of trabectedin and olaparib in ovarian cancer, fallopian tubes and primary of peritoneum already resistant to standard platinum drugs. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000230-35-IT | A1 Falsche Population |
| (58) | EUCTR2018-001660-29-NL | FAB: Functional Analysis of BRCAness. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001660-29-NL | A1 Falsche Population |
| (59) | EUCTR2018-001973-25-ES | First-line chemotherapy plus pembrolizumab and olaparib for BRCA non-mutated advanced EOC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001973-25-ES | A2 Falsche Intervention |
| (60) | EUCTR2018-002687-65-IT | nd. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002687-65-IT | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (61) | 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: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002966-37-BE | A2 Falsche Intervention |
| (62) | 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: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003688-73-GB | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (63) | EUCTR2019-002474-30-IT | PERSONALIZED MOLECULAR DRIVEN SURGERY ACCORDING TO BRCA MUTATIONAL STATUS IN ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER PATIENTS WITH HIGH TUMOR LOAD. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002474-30-IT | A2 Falsche Intervention |
| (64) | EUCTR2019-003777-26-BG | Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003777-26-BG | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (65) | EUCTR2019-003777-26-HU | Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003777-26-HU | A5 Ungeeigneter Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|-------------------------|
| (66) | EUCTR2019-003791-39-GB | Clinical research study to evaluate the effectiveness and tolerability of an investigational maintenance treatment in women with platinum-sensitive epithelial ovarian cancer that has returned. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003791-39-GB | A2 Falsche Intervention |
| (67) | EUCTR2019-004682-40-CZ | Study to assess the efficacy and safety of apelisib in combination with olaparib in patients with high-grade serous ovarian cancer without hereditary BRCA mutation that did not respond to prior platinum-based chemotherapy or recurred within six months after such therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004682-40-CZ | A2 Falsche Intervention |
| (68) | EUCTR2019-004682-40-FI | Study to assess the efficacy and safety of apelisib in combination with olaparib in patients with high-grade serous ovarian cancer without hereditary BRCA mutation that did not respond to prior platinum-based chemotherapy or recurred within six months after such therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004682-40-FI | A2 Falsche Intervention |
| (69) | EUCTR2019-004682-40-PT | Study to assess the efficacy and safety of apelisib in combination with olaparib in patients with high-grade serous ovarian cancer without hereditary BRCA mutation that did not respond to prior platinum-based chemotherapy or recurred within six months after such therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004682-40-PT | A2 Falsche Intervention |
| (70) | EUCTR2020-003083-98-GB | A Phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of EP0057 in combination with Olaparib in advanced ovarian cancer patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003083-98-GB | A2 Falsche Intervention |
| (71) | EUCTR2020-003083-98-HU | A Phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of EP0057 in combination with Olaparib in advanced ovarian cancer patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003083-98-HU | A2 Falsche Intervention |
| (72) | EUCTR2020-004738-39-DK | DOVACC. A study investigating the effect of the medication: olaparib, durvalumb and UV1 as maintenance therapy for patients with Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004738-39-DK | A1 Falsche Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|----------------------------|
| (73) | EUCTR2020-004738-39-NO | DOVACC. A study investigating the effect of the medication: olaparib, durvalumb and UV1 as maintenance therapy for patients with Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004738-39-NO | A1 Falsche Population |
| (74) | EUCTR2020-005960-68-PL | Olaparib Maintenance Monotherapy in Participants with BRCA Wild Type Ovarian Cancer Following Response to First-line Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005960-68-PL | A2 Falsche Intervention |
| (75) | EUCTR2021-000244-21-IT | MITO 35a: a multicenter, prospective, single arm trial of Olaparib maintenance therapy in newly diagnosed BRCA wild-type advanced ovarian, fallopian tube and primitive peritoneal cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000244-21-IT | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (76) | EUCTR2021-000245-41-IT | Olaparib beyond progression compared to platinum chemotherapy after secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer patients. The phase III randomized, open label MITO 35b study: a project of the MITO-MANGO groups. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000245-41-IT | A1 Falsche Population |
| (77) | EUCTR2021-004032-28-NL | A lower dose olaparib (Lynparza®), combined with a drug which inhibits olaparib degradation, to increase tolerability and decrease the price of the treatment with olaparib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004032-28-NL | A2 Falsche Intervention |
| (78) | ISRCTN38690336 | Is it safe to add cediranib to weekly paclitaxel chemotherapy in women with ovarian cancer who are at risk of developing malignant bowel obstruction?. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38690336 | A2 Falsche Intervention |
| (79) | JPRN-JapicCTI-101080 | A Phase II Open Label Randomised Comparative Multicentre Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Olaparib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin Alone in Patients With Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101080 | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|----------------------|--|-------------------------|
| (80) | JPRN-JapicCTI-132359 | Phase 3 Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132359 | A2 Falsche Intervention |
| (81) | JPRN-JapicCTI-132360 | SOLO-1. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132360 | A2 Falsche Intervention |
| (82) | JPRN-JapicCTI-173540 | Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173540 | A1 Falsche Population |
| (83) | JPRN-JapicCTI-184036 | A multi-center, phase II study of Olaparib maintenance therapy for high-grade ovarian cancer with positive biomarker by exome sequencing. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184036 | A2 Falsche Intervention |
| (84) | JPRN-jRCT2031190097 | A Randomized Phase II/III study of the combination of Cediranib and Olaparib compared to Cediranib or Olaparib alone, or Standard of care chemotherapy in women with recurrent platinum-resistant or -refractory ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (COCOS). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031190097 | A2 Falsche Intervention |
| (85) | JPRN-jRCT2031210106 | Study to assess the efficacy and safety of apelisib in combination with olaparib in participants with platinum-resistant or refractory gBRCAm HGSOc. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210106 | A1 Falsche Population |
| (86) | JPRN-jRCT2031210397 | Phase II study of pembrolizumab and bevacizumab in combination with platinum-based chemotherapy followed by pembrolizumab, bevacizumab and olaparib in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210397 | A1 Falsche Population |
| (87) | NCT00494442 | Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494442 | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|--|-------------------------|
| (88) | NCT00516373 | A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516373 | A2 Falsche Intervention |
| (89) | NCT00516724 | Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516724 | A2 Falsche Intervention |
| (90) | NCT00628251 | Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00628251 | A1 Falsche Population |
| (91) | NCT00679783 | Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679783 | A2 Falsche Intervention |
| (92) | NCT01078662 | Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078662 | A2 Falsche Intervention |
| (93) | 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: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116648 | A2 Falsche Intervention |
| (94) | NCT01237067 | Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237067 | A2 Falsche Intervention |
| (95) | 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: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623349 | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|----------------------------|
| (96) | NCT01650376 | Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650376 | A1 Falsche Population |
| (97) | NCT01661868 | Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01661868 | A1 Falsche Population |
| (98) | NCT01844986 | Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844986 | A2 Falsche Intervention |
| (99) | NCT02121990 | Dose-Escalation Study of Intraperitoneal (IP) Cisplatin, IV/IP Paclitaxel, IV Bevacizumab, and Oral Olaparib for Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121990 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (100) | NCT02208375 | mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208375 | A2 Falsche Intervention |
| (101) | NCT02264678 | Ascending Doses of Ceralasertib in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264678 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (102) | NCT02282020 | Olaparib Treatment in Relapsed Germline Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02282020 | A1 Falsche Population |
| (103) | NCT02340611 | A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340611 | A1 Falsche Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|----------------------------|
| (104) | NCT02345265 | Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345265 | A1 Falsche Population |
| (105) | NCT02392676 | Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392676 | A2 Falsche Intervention |
| (106) | NCT02418624 | Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418624 | A2 Falsche Intervention |
| (107) | NCT02419495 | Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (108) | NCT02446600 | Testing the Use of A Single Drug (Olaparib) or the Combination of Two Drugs (Cediranib and Olaparib) Compared to the Usual Chemotherapy for Women With Platinum Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600 | A1 Falsche Population |
| (109) | NCT02476968 | To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476968 | A2 Falsche Intervention |
| (110) | NCT02485990 | Study of Tremelimumab Alone or Combined With Olaparib for Patients With Persistent EOC (Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Carcinoma). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485990 | A2 Falsche Intervention |
| (111) | NCT02489006 | A Study of Olaparib Prior to Surgery and Chemotherapy in Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489006 | A1 Falsche Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|-------------------------|
| (112) | NCT02502266 | Testing the Combination of Cediranib and Olaparib in Comparison to Each Drug Alone or Other Chemotherapy in Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502266 | A2 Falsche Intervention |
| (113) | NCT02571725 | PARP-inhibition and CTLA-4 Blockade in BRCA-deficient Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571725 | A1 Falsche Population |
| (114) | NCT02681237 | A Study of Cediranib and Olaparib at Disease Worsening in Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681237 | A1 Falsche Population |
| (115) | NCT02684318 | Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684318 | A2 Falsche Intervention |
| (116) | NCT02822157 | Circulating Tumor DNA Guiding (Olaparib) Lynparza® Treatment in Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02822157 | A1 Falsche Population |
| (117) | NCT02855697 | Multi-maintenance Olaparib After Disease Recurrence in Participants With Platinum Sensitive BRCAm High Grade Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855697 | A1 Falsche Population |
| (118) | NCT02889900 | Efficacy and Safety Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02889900 | A1 Falsche Population |
| (119) | 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: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898207 | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|-------------------------|
| (120) | NCT02953457 | Olaparib, Durvalumab, and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer With BRCA1 or BRCA2 Mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953457 | A1 Falsche Population |
| (121) | NCT02983799 | Olaparib Tablets as a Treatment for Ovarian Cancer Subjects With Different HRD Tumor Status. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983799 | A1 Falsche Population |
| (122) | NCT03063710 | Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients in Japan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063710 | A1 Falsche Population |
| (123) | NCT03079687 | Expanded Access Program for Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03079687 | A2 Falsche Intervention |
| (124) | NCT03106987 | A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106987 | A2 Falsche Intervention |
| (125) | NCT03161132 | Resistant Ovarian Cancer, Olaparib and Liposomal Doxorubicin. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161132 | A1 Falsche Population |
| (126) | NCT03162627 | Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03162627 | A2 Falsche Intervention |
| (127) | NCT03205176 | AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205176 | A1 Falsche Population |
| (128) | NCT03278717 | Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278717 | A1 Falsche Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|-------------------------|
| (129) | NCT03314740 | Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314740 | A1 Falsche Population |
| (130) | NCT03378297 | IMPACT: A Randomized WOO Study of Novel Therapeutic Agents in Women Triaged to Primary Surgery for EOC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03378297 | A1 Falsche Population |
| (131) | NCT03402841 | Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03402841 | A1 Falsche Population |
| (132) | NCT03470805 | Olaparib After Response to Trabectedin-pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470805 | A1 Falsche Population |
| (133) | NCT03534453 | Olaparib Tablets Maintenance Monotherapy Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534453 | A2 Falsche Intervention |
| (134) | NCT03579316 | Adavosertib With or Without Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03579316 | A1 Falsche Population |
| (135) | NCT03660826 | Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capivasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660826 | A1 Falsche Population |
| (136) | NCT03699449 | An uMBrella Study of Biomarker-driven Targeted Therapy In Patients With Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer(AMBITION). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03699449 | A1 Falsche Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|----------------------------|
| (137) | NCT03740165 | Study of Chemotherapy With Pembrolizumab (MK-3475) Followed by Maintenance With Olaparib (MK-7339) for the First-Line Treatment of Women With BRCA Non-mutated Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43/GOG-3036). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740165 | A2 Falsche Intervention |
| (138) | NCT03880019 | A Phase II Clinical Trial Evaluating the Combination of Olaparib and Temozolomide for the Treatment of Advanced Uterine Leiomyosarcoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03880019 | A1 Falsche Population |
| (139) | NCT03924245 | Olaparib and Entinostat in Patients With Recurrent, Platinum-Refractory, Resistant Ovarian, Primary Peritoneal, Fallopian Tube Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03924245 | A1 Falsche Population |
| (140) | NCT03943173 | Olaparib in Treating Patients With Newly Diagnosed BRCA-Mutant Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Cancer Before Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943173 | A1 Falsche Population |
| (141) | NCT04015739 | A GINECO Phase II Trial Assessing the Safety and the Efficacy of the Bevacizumab (FKB238), Olaparib and Durvalumab (MEDI 4736) Combination in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Relapse. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015739 | A1 Falsche Population |
| (142) | NCT04034927 | Testing the Addition of an Immunotherapy Drug, Tremelimumab, to the PARP Inhibition Drug, Olaparib, for Recurrent Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034927 | A1 Falsche Population |
| (143) | NCT04041128 | PARP Inhibition During Pre-surgical Window in Breast/Ovary Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04041128 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (144) | NCT04065269 | ATR Inhibitor in Combination With Olaparib in Gynaecological Cancers With ARId1A Loss or no Loss. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065269 | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|----------------------------|
| (145) | NCT04091204 | Olaparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer Wild Type for Germline and Somatic BRCA 1 and 2 Genes: The MITO 31 Translational Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04091204 | A1 Falsche Population |
| (146) | NCT04152941 | Real-life Data of Olaparib in Relapsed Ovarian Cancers Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152941 | A1 Falsche Population |
| (147) | NCT04239014 | A Study to Evaluate the Effectiveness and Tolerability of a Second Maintenance Treatment in Participants With Ovarian Cancer, Who Have Previously Received Polyadenosine 5'Diphosphoribose [Poly (ADP Ribose)] Polymerase Inhibitor (PARPi) Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04239014 | A2 Falsche Intervention |
| (148) | NCT04261465 | NUVOLA TRIAL Open-label Multicentre Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04261465 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (149) | NCT04274426 | Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853), in Folate Receptor Alpha (FRa) High Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274426 | A2 Falsche Intervention |
| (150) | NCT04330040 | Prospective Multicentre Phase-IV Clinical Trial of Olaparib in Indian Patients With Ovarian and Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04330040 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (151) | NCT04361370 | Olaparib Maintenance With Pembrolizumab & Bevacizumab in BRCA Non-mutated Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04361370 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (152) | NCT04377087 | Delayed Initiation of Olaparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04377087 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (153) | NCT04417192 | Olaparib Monotherapy and Olaparib + Pembrolizumab Combination Therapy for Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417192 | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|-------------------------------|
| (154) | NCT04532645 | Olaparib Real-world Utilization and Clinical Outcomes in France, Italy, and the UK. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04532645 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (155) | NCT04566952 | Anlotinib Combined With Dose-reduced Olaparib in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566952 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (156) | NCT04633239 | Testing the Addition of Abemaciclib to Olaparib for Women With Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04633239 | A2 Falsche Intervention |
| (157) | NCT04644289 | WoO: Window of Opportunity Trial of Olaparib and Durvalumab in Histologically Proven EOC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644289 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (158) | NCT04669002 | EP0057 in Combination With Olaparib in Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04669002 | A2 Falsche Intervention |
| (159) | NCT04729387 | Alpelisib Plus Olaparib in Platinum-resistant/Refractory, High-grade Serous Ovarian Cancer, With no Germline BRCA Mutation Detected. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04729387 | A1 Falsche Population |
| (160) | NCT04739800 | Comparison of Standard of Care Treatment With a Triplet Combination of Targeted Immunotherapeutic Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739800 | A1 Falsche Population |
| (161) | NCT04742075 | Olaparib, Durvalumab and UV1 in Relapsed Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04742075 | A2 Falsche Intervention |
| (162) | NCT04780945 | Functional Analysis of BRCAness. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04780945 | A5 Ungeeigneter Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|----------------------------|
| (163) | NCT04826198 | Safety and Efficacy of AsiDNATM, a DNA Repair Inhibitor, Administered Intravenously in Addition to PARP Inhibitors in Patients With Relapsed Platinum Sensitive Ovarian Cancer Already Treated With PARP Inhibitors Since at Least 6 Months. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04826198 | A2 Falsche Intervention |
| (164) | NCT04931342 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Biomarker-Driven Therapies in Patients With Persistent or Recurrent Rare Epithelial Ovarian Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04931342 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (165) | NCT05081765 | The Effect of Glucose Level and Diabetes Mellitus on Ctrough of Olaparib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05081765 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (166) | NCT05153603 | Outcomes of First-line Olaparib Mono-maintenance Therapy in Newly Diagnosed Ovarian Cancer Patients With tBRCA Wild-type Tumors: a Realworld Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153603 | A2 Falsche Intervention |
| (167) | NCT05158062 | Pembrolizumab and Bevacizumab With Chemotherapy Followed by Pembrolizumab, Bevacizumab and Olaparib in Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05158062 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (168) | NCT05233982 | MITO 35a: Olaparib Maintenance Therapy in Newly Diagnosed BRCA Wild-type Advanced Ovarian, Fallopian Tube and Primitive Peritoneal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05233982 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (169) | NCT05238831 | SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238831 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (170) | NCT05252390 | NUV-868 as Monotherapy and in Combination With Olaparib or Enzalutamide in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05252390 | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|----------------------------|
| (171) | NCT05255471 | MITO 35B: Olaparib Beyond Progression Compared to Platinum Chemotherapy After Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05255471 | A2 Falsche Intervention |
| (172) | 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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05258747 | A3 Falscher Komparator |
| (173) | NCT05295589 | Comparing Standard of Care Chemotherapy Treatment to the Combination of Copanlisib and Olaparib for Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer That Has Progressed Through PARP Inhibitor Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05295589 | A2 Falsche Intervention |
| (174) | NCT05358639 | Combination of Olaparib and Navitoclax in Women With HGSC and TNBC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05358639 | A5 Ungeeigneter Studientyp |
| (175) | NL7569 | Durvalumab and Olaparib in Metastatic or recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7569 | A1 Falsche Population |
| (176) | NL9857 | Improving Peptide Receptor Radionuclide Therapy with PARP inhibitors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL9857 | A2 Falsche Intervention |
| (177) | PER-034-21 | Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Participants with BRCA Wild Type Advanced (FIGO Stage III-IV) High Grade Serous or Endometrioid Ovarian Cancer Following Response to Standard First-line Platinum-based Chemotherapy (MONO-OLA1). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-034-21 | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|------------|--|-------------------------|
| (178) | PER-036-19 | A PHASE III RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE STUDY OF DURVALUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY AND BEVACIZUMAB, FOLLOWED BY MAINTENANCE DURVALUMAB, BEVACIZUMAB AND OLAPARIB IN NEWLY DIAGNOSED ADVANCED OVARIAN CANCER PATIENTS (DUO-O). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-19 | A2 Falsche Intervention |
| (179) | PER-143-09 | A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Paclitaxel Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-143-09 | A2 Falsche Intervention |

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 4-81 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 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PAOLA-1 (D0817C00003)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Olaparib+Bevacizumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie gegenüber Placebo+Bevacizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadium III-IV) Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom und/oder Eileiterkarzinom, die auf die Primärbehandlung mit Platin-Taxan-Bevacizumab-haltiger Chemotherapie angesprochen haben. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Olaparib:Placebo). |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Änderungen, die vor Beginn der Rekrutierung der Patientinnen vorgenommen wurden:</p> <p>Version 1.2 (12.03.2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> Klarstellung der Einschlusskriterien, um den Einschluss von Patientinnen mit anderem (nicht <i>high-grade</i> seröse oder nicht <i>high-grade</i> endometrioides Histologie) epitheliales, nicht muzinösem Eierstockkrebs nur bei Patientinnen mit gBRCAm zu ermöglichen. Klarstellung, dass die Erhebung von Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und pharmakoökonomische Informationen auf die ersten zwei Jahre der Behandlung beschränkt waren (berechnet ab dem ersten Verabreichung der Studienmedikation). <p>Änderungen, die nach Beginn der Rekrutierung der Patientinnen vorgenommen wurden:</p> <p>Version 2.0 (14.01.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> Pneumonitis wurde zur Liste der UESI hinzugefügt. Klarstellung, dass Blutproben für die explorative Biomarker-Analyse nur von Patientinnen genommen werden, die in Studienzentren in Frankreich rekrutiert wurden (Amendment wurde auch in lokalem Amendment Version 3.0 in Frankreich aufgenommen). <p>Version 3.0 (15.02.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung der Auswahlkriterien, um Patientinnen mit einer IDS einzuschließen, falls sie nur zwei Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten drei Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie erhalten haben (anstelle der ursprünglichen Protokollvorgabe von mindestens drei Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den drei letzten Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie) und um klarzustellen, dass Patientinnen, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>die eine stabile Dosis oraler Antikoagulanzen erhalten, für die Studie rekrutiert werden können.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des CT/MRT-Zeitplans, um die Sammlung von Daten für mindestens 42 Monate oder bis zu dem Datum, an dem die Gesamtzahl der PFS-Ereignisse erreicht ist, vorzuschreiben. <p>Version 4.0 (06.01.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Anzahl randomisierter Patientinnen von 612 auf 762 und eine Verlängerung der Rekrutierungsphase von 18 auf 24 Monate • Hinzufügen eines exploratorischen Zieles: Untersuchung der Zeit bis zur nächsten schweren Toxizität (Grad 4 Neutropenie mit einer Dauer von >7 Tagen, Grad ≥ 3 febrile Neutropenie, Grad 4 Thrombozytopenie mit Blutung oder Thrombozytentransfusion, Grad ≥ 3 nicht hämatologische Toxizität) in beiden Armen • Änderung der Leitlinien für die Behandlung von UE Anämie (nur die Behandlung mit Olaparib oder Placebo sollte unterbrochen werden, bis die Hämoglobinwerte auf ≥ 10 g/dl anstiegen). • Änderung des Sponsornamens von ARCAGY GINECO bis ARCAGY Research <p>Version 5.0 (22.12.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der geplanten Interimanalyse zur Wirksamkeit (nach 229 PFS-Ereignissen) • Änderung der Häufigkeit hämatologischer Tests während des 6. bis 12. Studienmonats <p>Version 6.0 (03.10.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung des explorativen Zieles, zur Untersuchung der präspezifizierten Subgruppenanalysen der Wirksamkeit, um klinische Merkmale und den HRD-Status einzubeziehen. • Klarstellung, dass die Behandlung mit Olaparib oder Placebo nach 2 Jahren der Exposition gestoppt werden sollte, es sei denn, die Prüfarzt:innen waren der Ansicht, dass Patientinnen durch eine Verlängerung der experimentellen Behandlung einen klinischen Nutzen erzielen könnten. • Klarstellung, dass eine explorative Analyse der Wirksamkeit (PFS und OS) nach Region (Europa vs. Japan) durchgeführt werden soll. Anmerkung: Die japanische Kohorte sollte per Protokoll in die FAS aufgenommen werden. <p>Version 7.0 (28.02.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der statistischen Methodik, um gleichzeitig mit der PFS-Analyse eine Interimanalyse von PFS2 und OS durchzuführen. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von Visiten während des <i>Follow-up</i> der Patientinnen • Hinzufügung einer Klarstellung für die Definition eines SUE (Ausschluss geplanter Krankenhausaufenthalte oder Krankenhausaufenthalte ohne andere damit verbundene Kriterien eines SUE) • Hinzufügung von Details bezüglich der Datenschutzmethodik |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen mit Alter ≥ 18 Jahre 2. Unterschriebene Einverständniserklärung und Patientin war willig und fähig dem Behandlungsplan und den Studienabläufen Folge zu leisten. 3. Patientin mit einem neu diagnostizierten <ul style="list-style-type: none"> • Ovarialkarzinom, primären Peritonealkarzinom und/oder Eileiterkarzinom • histologisch bestätigtem <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>high-grade</i> serösem ○ <i>high-grade</i> endometrioidem ○ oder anderem epitheliale, nicht muzinösem Eierstockkrebs bei einer Patientin mit Keimbahnmutation in BRCA1 oder 2 • im fortgeschrittenen Stadium: FIGO-Klasse IIIB, IIIC oder IV nach FIGO-Klassifikation 1988. 4. Patientinnen mit einer abgeschlossenen Erstlinienbehandlung mit einer Platin-/Taxan-haltigen Chemotherapie vor der Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> • Die Platin-/Taxan-haltige Chemotherapie musste mindestens aus 6 und durfte maximal aus 9 Behandlungszyklen bestanden haben. Falls die Platin-haltige Chemotherapie aufgrund von Toxizitäten, welche mit der Platin-/Taxan-haltigen Chemotherapie in Verbindung stehen, abgebrochen wurde, mussten Patientinnen mindestens 4 Zyklen der Platin-haltigen Chemotherapie erhalten haben. • Intravenöse, intraperitoneale oder neoadjuvante Chemotherapie auf Platinbasis ist erlaubt; für wöchentliche Therapie werden drei Wochen als ein Zyklus betrachtet. Intervalloperation ist erlaubt. |

| | | |
|--|--|--|
| | | <ol style="list-style-type: none"> 5. Patientinnen mit einer abgeschlossenen Erstlinienbehandlung mit einer Platin-/Taxan-haltigen Chemotherapie vor der Randomisierung 6. Patientinnen mussten vor der Randomisierung mindestens 3 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den 3 letzten Zyklen der Platin-basierten Chemotherapie erhalten haben. Nur im Falle einer Intervalloperation ist es erlaubt, nur 2 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten 3 Zyklen der Platin-basierten Chemotherapie, erhalten zu haben. Die Bevacizumab-Behandlung sollte in einer Dosis von 15 mg/kg alle drei Wochen bis zu insgesamt 15 Monaten verabreicht werden. 7. Die Patientin muss mindestens 3 Wochen und nicht mehr als 9 Wochen nach der letzten Chemotherapie randomisiert werden (letzte Dosis ist der Tag der letzten Infusion) und alle wichtigen Toxizitäten aus der vorangegangenen Chemotherapie müssen zu CTCAE-Grad 1 oder besser aufgelöst sein (ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie). 8. Patientinnen mussten normale Organ- und Knochenmarksfunktionen aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin $\geq 10,0$ g/dl • Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ • Anzahl Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/l$ • Gesamt Bilirubin $\leq 1,5 \times$ institutionelles ULN • AST/SGOT und ALT/SGPT $\leq 2,5 \times$ ULN außer es sind Lebermetastasen vorhanden, in welchem Fall die Werte $\leq 5 \times$ ULN sein müssen. • Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ institutionelles ULN und Kreatinin-Clearance > 50 ml/min • Patientin, die keine gerinnungshemmenden Medikamente erhält und eine INR $\leq 1,5$ und eine aPTT $\leq 1,5 \times$ ULN hat. Die Verwendung von voll dosierten oralen oder parenteralen Antikoagulanzen ist erlaubt, solange das INR oder aPTT innerhalb der therapeutischen Grenzen (nach dem medizinischen Standard des Studienzentrums) liegt. Wenn die Patientin oral mit Antikoagulanzen behandelt wird, muss für mindestens zwei Wochen vor der Randomisierung die Dosis stabil sein. • Urinmeßstab für Proteinurie $< 2+$. Wenn der Urin-Messstab $\geq 2+$ ist, muss der 24-Stunden-Urin < 1 g Protein innerhalb von 24 Stunden sein. • Normaler Blutdruck oder angemessen behandelte und kontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck ≤ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg) 9. ECOG-PS 0 oder 1 10. Eine formalinfixierte und paraffineingebettete Tumorprobe vom primären Karzinom musste zur |
|--|--|--|

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>zentralen BRCA-Testung vorliegen und die Ergebnisse müssen vor der Stratifizierung vorhanden sein.</p> <p>11. Postmenopausal oder Nachweis eines nicht gebärfähigen Status vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>12. <u>Nur für Frankreich:</u> In Frankreich kann eine Patientin nur randomisiert werden, wenn diese sozialversichert oder anderweitig berechtigt ist, die Leistungen einer Sozialversicherung in Anspruch zu nehmen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nicht epithelialer Tumorursprung des Eierstocks, der Eileiter oder des Bauchfells (d. h. Keimzelltumore) 2. Ovarialtumoren mit geringem malignem Potenzial (z. B. Borderline-Tumoren) oder Schleimhautkarzinom 3. Patientinnen mit simultanem primärem endometrialem Karzinom außer beide der folgenden Kriterien trafen zu: <ul style="list-style-type: none"> • Stadium <2 • <60 Jahre zur Zeit der Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms im Stadium IA oder IB Grad 1 oder 2 oder eines endometrioiden Adenokarzinoms im Stadium IA Grad 3 ODER ≥60 Jahre alt zur Zeit der Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms im Stadium IA Grad 1 oder Grad 2 eines endometrioiden Adenokarzinoms. Patientinnen mit serösem oder klarzelligem Adenokarzinom oder Karzinosarkom des Endometriums waren nicht geeignet. 4. Andere maligne Erkrankungen innerhalb der letzten fünf Jahre, ausgenommen: adäquat behandelter weißer Hautkrebs, kurativ behandeltes in situ Karzinom des Gebärmutterhalses, duktales Karzinom in situ. Patientin mit einer Anamnese einer lokalisierten Malignität, die vor mehr als fünf Jahren diagnostiziert wurde, kann in Frage kommen, vorausgesetzt, sie hat ihre adjuvante systemische Therapie vor der Randomisierung abgeschlossen und es traten keine Rezidive oder Metastasen auf. Patientin mit einer Vorgeschichte von primärem dreifach negativem Brustkrebs kann in Frage kommen, vorausgesetzt ihre Krebsbehandlung wurde vor mehr als drei Jahren abgeschlossen und sie blieb krankheitsfrei bis zu Studienbeginn. 5. Patientinnen mit myelodysplastischem Syndrom/akuter myeloischer Leukämie 6. Patientinnen, die seit mindestens einem Zyklus eine Verzögerung >2 Wochen haben, aufgrund andauernder hämatologischer Erholung während der Erstlinien-Chemotherapie. 7. Patientinnen, die innerhalb von 6 Wochen vor der Studienbehandlung eine Strahlentherapie erhielten. 8. Große Operation innerhalb von 4 Wochen vor dem Start der Studienbehandlung; Patientinnen mussten sich von jeglichen Auswirkungen der großen Operation erholt haben. |
|--|--|---|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>9. Frühere allogene Knochenmarkstransplantation</p> <p>10. Jegliche vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor, einschließlich Olaparib</p> <p>11. Verabreichung anderer Chemotherapeutika, jeder anderen Krebstherapie oder anti-neoplastischer Medikamente, Hormontherapie oder gleichzeitige Strahlentherapie während der Behandlungsphase (Hormonersatz-Therapie ist ebenso zulässig wie steroidale Antiemetika).</p> <p>12. Aktuelle oder kürzlich (innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung) erfolgte regelmäßige Einnahme von Aspirin >325 mg/Tag</p> <p>13. Begleitende Anwendung von bekannten potenten CYP3A4-Hemmern wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin, Clarithromycin und Nelfinavir</p> <p>14. Vorgeschichte einer hypertensiven Krise (CTCAE-Grad 4) oder einer hypertensiven Enzephalopathie</p> <p>15. Klinisch signifikante (z. B. aktive) Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb ≤6 Monate vor Randomisierung • kongestive Herzinsuffizienz Grad ≥2 New York Heart Association (NYHA) • schlecht kontrollierte Herzrhythmusstörungen trotz Medikation (Patientinnen mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern sind geeignet) oder jeder klinisch signifikante abnorme Befund im Ruhe-EKG • periphere Gefäßerkrankung Grad ≥3 (z. B. symptomatisch und die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) beeinträchtigend, die rehabilitative Therapiemaßnahmen erfordern). <p>16. Vorheriger zerebrovaskulärer Unfall (CVA), vorübergehende ischämische Attacke (TIA) oder Subarachnoidalblutung (SAH) innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung</p> <p>17. Vorgeschichte oder Hinweise auf hämorrhagische Störungen innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung</p> <p>18. Nachweis einer Blutungsdiathese oder einer signifikanten Koagulopathie (bei fehlender Gerinnung)</p> <p>19. Vorgeschichte oder klinischer Verdacht auf Hirnmetastasen oder Kompression des Rückenmarks. Bei Verdacht auf Hirnmetastasen ist ein CT/MRI des Gehirns notwendig (innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung). Bei Verdacht auf Metastasen im Rückenmark ist eine MRT der Wirbelsäule notwendig (innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung).</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>20. Vorgeschichte oder Nachweis bei neurologischer Untersuchung einer Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), es sei denn angemessen mit der medizinischen Standardtherapie behandelt worden (z. B. unkontrollierte Krampfanfälle).</p> <p>21. Signifikante traumatische Verletzung innerhalb 4 Wochen vor der Randomisierung</p> <p>22. Nicht-heilende Wunde, aktives Ulkus oder Knochenbruch. Patientinnen mit granulierenden Inzisionen, die beim zweiten Versuch heilen ohne Anzeichen einer Gesichtsdehiszenz oder Infektion, sind geeignet, aber es ist eine 3-wöchentliche Prüfung der Wunden erforderlich.</p> <p>23. Vorgeschichte einer durch die VEGF-Therapie bedingten Bauchfistel oder einer gastrointestinalen Perforation oder einer aktiven gastrointestinalen Blutung innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Studienbehandlung</p> <p>24. Derzeitige, klinisch relevante Darmverschlüsse, einschließlich subokklusiver Erkrankungen, in Verbindung mit der zugrunde liegenden Krankheit</p> <p>25. Patientin mit Anzeichen für freie Luft im Bauchraum, die nicht durch eine Parazentese oder einen kürzlich erfolgten chirurgischen Eingriff erklärt werden kann.</p> <p>26. Nachweis einer anderen Krankheit, einer Stoffwechselstörung, eines körperlichen Untersuchungsbefundes oder eines Laborbefundes, welcher zu einem begründeten Verdacht führt, dass der Gebrauch eines Prüfpräparats kontraindiziert ist oder die Patientinnen einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Komplikationen aussetzt.</p> <p>27. Schwangere oder stillende Frau</p> <p>28. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat während der Chemotherapie unmittelbar vor der Randomisierung</p> <p>29. Patientin, die nicht in der Lage ist, oral verabreichte Medikamente zu schlucken, und Patientin mit gastrointestinalen Störungen, welche wahrscheinlich die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen.</p> <p>30. Patientin mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Olaparib oder einem Bestandteil des Prüfpräparats</p> <p>31. Immungeschwächte Patientin, z. B. mit bekannter aktiver Hepatitis (d. h. Hepatitis B oder C) aufgrund des Risikos von der Übertragung der Infektion durch Blut oder andere Körperflüssigkeiten, oder Patientinnen, von denen bekannt ist, dass sie serologisch positiv für das humane Immundefizienz-Virus (HIV) sind.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrische Studie mit 137 Zentren in 11 Ländern: Österreich (6), Belgien (3), Dänemark (1), Finnland (2), Frankreich und Monaco (44), Deutschland (51), Italien (9), Japan (7), Spanien (13) und Schweden (1) |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Olaparib+Bevacizumab-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olaparib 300 mg zweimal täglich, oral • Bevacizumab 15 mg/kg an Tag 1 und dann alle 3 Wochen für eine Gesamtdauer von 15 Monate/22 Zyklen (inklusive Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie) <p>Placebo+Bevacizumab-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo 300 mg zweimal täglich, oral • Bevacizumab 15 mg/kg an Tag 1 und dann alle 3 Wochen für eine Gesamtdauer von 15 Monaten/22 Zyklen (inklusive Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie) <p>Vortherapie:</p> <p>Die Patientinnen mussten mindestens 6 und maximal 9 Zyklen einer Erstlinien-Chemotherapie auf Platin-Taxan-Basis abgeschlossen haben, darunter mindestens 3 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den 3 letzten Zyklen der Chemotherapie. Gemäß Protokoll Version 3.0 durften Patientinnen mit IDS auch nur 2 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den 3 letzten Zyklen der Chemotherapie erhalten haben. Wenn die Platin-basierte Therapie aufgrund einer nicht-hämatologischen Toxizität, die speziell mit dem Platin-Regimen zusammenhängt (d. h. Neurotoxizität, Überempfindlichkeit usw.), vorzeitig abgebrochen wurde, mussten die Patientinnen mindestens 4 Zyklen des Platin-Regimes erhalten haben. Es gab kein separates Kriterium für die Anzahl der Taxan-Zyklen.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Primäre Zielkriterien:</p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS, beurteilt durch die Prüfer:innen mittels modifizierter RECIST-Version 1.1) einer Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Olaparib gegenüber Placebo sowie einer geplanten Bevacizumab-Hintergrundbehandlung von 15 Monaten während der Erhaltungsphase bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom welche ein klinisch vollständiges oder partielles Ansprechen nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab hatten.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit durch Zeit bis zur frühesten Progression (per RECIST oder CA-125) oder Tod, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2) Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) und Gesamtüberleben • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo • Auswirkungen der Olaparib-Therapie gegenüber Placebo auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und patientenberichteten Endpunkte (gemessen mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OC28 und EQ-5D-5L) • Bewertung der Auswirkungen der Behandlung und Erkrankung auf das Gesundheitssystem |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>Version 2.0 (14.01.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonitis wurde zur Liste der UESI hinzugefügt. Begründung: Pneumonitis wurde irrtümlich nicht in der Liste der UESI berücksichtigt. <p>Version 4.0 (06.01.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines exploratorischen Zieles: Untersuchung der Zeit bis zur nächsten schweren Toxizität (Grad 4 Neutropenie mit einer Dauer von >7 Tagen, Grad ≥ 3 febrile Neutropenie, Grad 4 Thrombozytopenie mit Blutung oder Thrombozytentransfusion, Grad ≥ 3 nicht-hämatologische Toxizität) in beiden Armen. Begründung: Untersuchung, ob Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab das Auftreten einer schweren Toxizität während der Studie und der Folgetherapie verzögern kann. <p>Version 6.0 (03.10.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung des explorativen Zieles, zur Untersuchung der präspezifizierten Subgruppenanalysen der Wirksamkeit, um klinische Merkmale und den HRD-Status einzubeziehen. Begründung: Neue Daten aus der Studie NOVA zeigen unterschiedlichen Nutzen in der Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bzgl. verschiedener HRD-Subgruppen. • Klarstellung, dass eine explorative Analyse der Wirksamkeit (PFS und OS) nach Region (Europa vs. Japan) durchgeführt werden soll. Anmerkung: Die japanische Kohorte sollte per Protokoll in die FAS aufgenommen werden. Begründung: Eine Analyse nach Regionen war ursprünglich nicht geplant, wurde aber später als sinnvoll erachtet. |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Insgesamt würden 458 PFS-Ereignisse in der Studie eine Power von mindestens 80% haben, um ein statistisch signifikantes PFS für einen zweiseitigen Test mit $\alpha=0,05$ zu zeigen, wenn der angenommene wahre Behandlungseffekt ein HR=0,75 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | aufweist; Dies ist gleichbedeutend mit einer medianen Verlängerung des PFS um 21,1 Monate im Vergleich zu einem medianen PFS unter Placebo von 15,8 Monaten. Es war geplant ungefähr 762 Patientinnen zu rekrutieren, sowie 24 zusätzliche Patientinnen in Japan. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Für PFS war keine Interimanalyse geplant. Für PFS2 ist eine Interimanalyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse geplant. Die finale PFS2-Analyse ist bei einer Datenreife von ca. 53% geplant (ca. 411 Ereignisse) oder spätestens ein Jahr nach der PFS-Analyse, abhängig davon was zuerst zutrifft. Falls für PFS2 statistische Signifikanz gezeigt wurde (Interimanalyse oder finale Analyse), soll eine Interimanalyse für OS stattfinden. Die finale OS-Analyse ist bei einer Datenreife von ca. 60% geplant oder drei Jahre nach der PFS-Analyse, abhängig davon was zuerst zutrifft. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung und makroskopische Tumorfreiheit nach Primäroperation (PDS) versus NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und makroskopische Tumorfreiheit nach Intervalloperation (IDS) versus NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und unvollständiger Tumorresektion nach entweder PDS, IDS oder keine Operation versus PR: Partielles Ansprechen) und dem tBRCA-Status vor Randomisierung (tBRCAm versus nicht-tBRCAm). |
| 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 | Die Prüffärzt:innen kontaktierten das IVRS/IWRS Zentrale Randomisierungssystem. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | |
| 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 | <p>Analysepopulation Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Full-Analysis-Set (FAS):</u> Diese Population beinhaltet alle Patientinnen, 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.</p> <p><u>Safety-Analysis-Set:</u> Alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Das <i>Safety-Analysis-Set</i> wurde für die Analyse der UE verwendet.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunktes:</u> Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der vor Randomisierung und der tBRCA-Status vor Randomisierung. Diese Analysen werden durchgeführt, wenn ungefähr 411 Ereignisse aufgetreten sind. Außerdem werden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p><u>Analyse der sekundären, explorativen und Sicherheits-Endpunkte:</u></p> <p>Analysen zu OS, PFS2, TFST und TSST werden mit den gleichen Methoden durchgeführt wie das primäre Zielkriterium. EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS werden mittels eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur analysiert.</p> <p>Um die Art der Vorteile der Olaparib-Erhaltungstherapie zu beschreiben, werden PFS, PFS2, TFST, TSST und TDT anhand eines zweiseitigen Tests mit Signifikanzlevel von 5% getestet. Um den Fehler 1. Art zu kontrollieren, wird ein multiples Testverfahren angewandt, wobei das PFS mit voller Testmasse als erstes getestet wird, PFS2 wird getestet, falls die Nullhypothese für das PFS abgelehnt wird und das OS wird nur getestet, falls statistische Signifikanz für PFS und PFS2 gezeigt werden kann.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen bezüglich des PFS werden für folgende Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (NED [PDS] vs. NED/CR [IDS] vs. NED/CR [Chemo] vs. PR) • tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung (tBRCAm vs. nicht-tBRCAm) • Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung (per eCRF) • tBRCAm-Status (per eCRF) vor Randomisierung • Alter bei Randomisierung (<65 vs. ≥65) • FIGO-Stadium (FIGO-Stadium III vs. FIGO-Stadium IV) • Histologisches Grading (<i>high-grade</i> vs. <i>low-grade</i>) • ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1) • Baseline-CA-125-Wert (≤ULN vs. >ULN) • Makroskopische Resterkrankung nach einer Operation vor Studienbeginn (Tumorrest vs. kein Tumorrest) • Zeitpunkt der Operation (PDS vs. IDS) • Myriad tBRCA-Status (tBRCAm vs. nicht-tBRCAm) • Myriad HRRm-Status einschließlich Myriad tBRCAm (HRRm vs. nicht-HRRm) • Myriad HRD-Status mit <i>cut-off</i> 42 (HRD[42] positiv vs. HRD[42] negativ) • Myriad HRD-Status mit <i>cut-off</i> 33 (HRD[33] positiv vs. HRD[33] negativ) • Myriad HRD-<i>deficiency</i> Status mit <i>cut-off</i> 42 (tBRCA/HRRm/HRD[42] positiv vs. tBRCA/HRRm/HRD[42] negativ) • Myriad HRD-<i>deficiency</i> Status mit <i>cut-off</i> 33 (tBRCA/HRRm/HRD[42] positiv vs. tBRCA/HRRm/HRD[42] negativ) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> HRR assoziiert ohne Myriad tBRCAm (HRRm vs. nicht-HRRm ohne Myriad tBRCAm-Patientinnen) Myriad HRD-Status mit <i>cut-off</i> 42 ohne Myriad tBRCAm (HRD[42] positiv vs. HRD[42] negativ ohne Myriad tBRCAm-Patientinnen) Myriad HRD-Status mit <i>cut-off</i> 33 ohne Myriad tBRCAm (HRD[33] positiv vs. HRD[33] negativ ohne Myriad tBRCAm-Patientinnen) Somatischer BRCAm-Status (sBRCAm vs. gBRCAm vs. nicht-BRCAm) |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <u>Olaparib+Bevacizumab-Arm:</u> a) 537 b) 535 c) 537 <u>Placebo+Bevacizumab-Arm:</u> a) 269 b) 267 c) 269 |
| 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 der ersten Patientin:</u> 10.07.2015 <u>1. Datenschnitt:</u> 22.03.2019 (geplante finale PFS-Analyse) <u>Regulatorischer Datenschnitt:</u> 30.09.2019 (deskriptive Interimanalyse) <u>2. Datenschnitt:</u> 22.03.2020 (geplante finale PFS2-Analyse, Interimanalyse für OS) <u>3. Datenschnitt:</u> 22.03.2022 (geplante finale OS-Analyse) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Finaler DCO: 22.03.2022 Die Studie ist formal noch nicht beendet. |

a: nach CONSORT 2010.

NED [PDS]: Keine nachweisbare Erkrankung und makroskopische Tumorfreiheit nach PDS.
 NED/CR [IDS]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und makroskopische Tumorfreiheit nach IDS.
 NED/CR [Chemo]: Keine nachweisbare Erkrankung/vollständiges Ansprechen und unvollständige Tumorresektion nach entweder PDS, IDS oder keine Operation.
 PR: Partielles Ansprechen.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

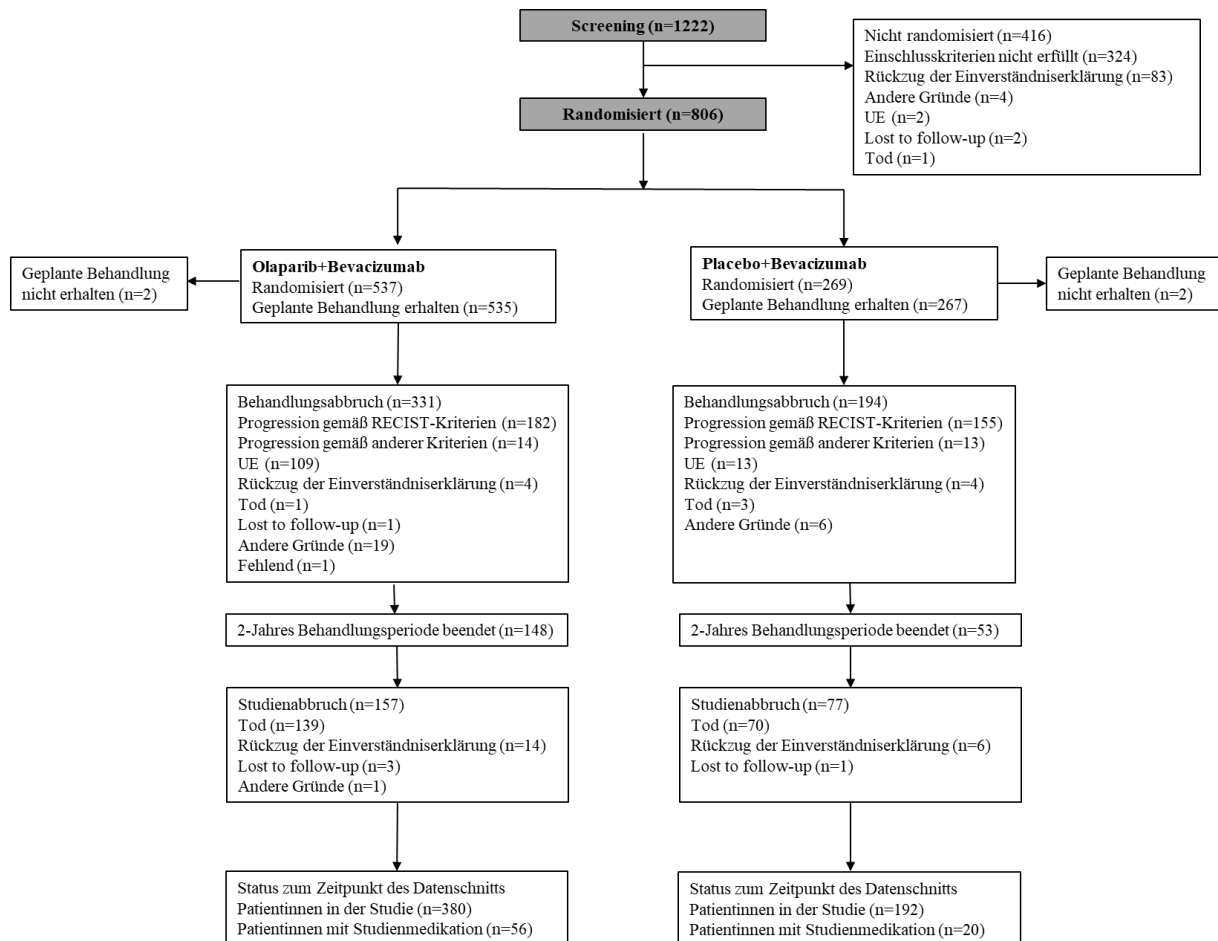


Abbildung 83: Flow-Chart der Studie PAOLA-1 (Studienpopulation, Datenschnitt: 22.03.2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

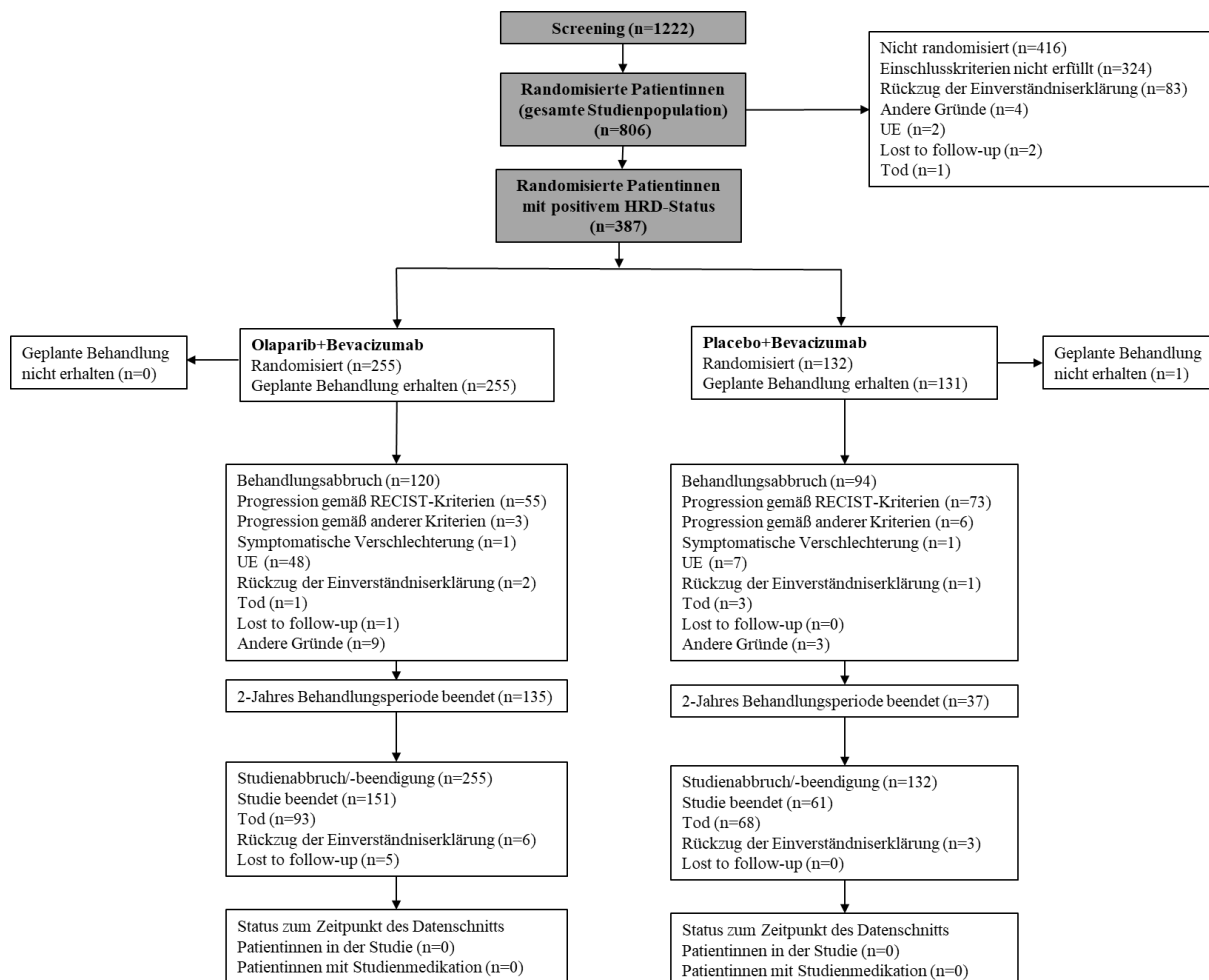


Abbildung 84: Flow-Chart der Studie PAOLA-1 (Zielpopulation (Patientinnen mit positivem HRD-Status), Datenschnitt: 22.03.2022)

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 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PAOLA-1 (D0817C00003)

Studie: PAOLA-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|--------|
| Klinischer Studienbericht Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance (PAOLA-1) | CSR |
| Statistischer Analyseplan | SAP |
| Klinisches Studienprotokoll | CSP |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

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 PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen 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 erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für die Patientinnen und für die Prüfärzt: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 (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen 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 PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde auf Basis der ITT-Population (*Full-Analysis-Set*; Patientinnen mit positivem HRD-Status) 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: PFS/Rezidive**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Endpunkte basiert auf der Teilpopulation der ITT-Population, welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vor Randomisierung tumorfrei waren.

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 PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfer:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse des PFS bzw. der Rezidive wurde auf Basis der ITT-Population (PFS: *Full-Analysis-Set*, Patientinnen mit positivem HRD-Status; Rezidive: Teilpopulation des FAS (81% der gesamten Zielpopulation), welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Randomisierung ein vollständiges Ansprechen hatten und somit keine nachweisbar bestehende Tumorerkrankung.) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfer:innen als auch die Patientinnen 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 PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse des PFS2 wurde auf Basis der ITT-Population (*Full-Analysis-Set*; Patientinnen mit positivem HRD-Status) 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: Zeit bis zur Folgetherapie (TFST)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen 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 PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der TFST wurde auf Basis der ITT-Population (*Full-Analysis-Set*; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zur Folgetherapie (TSST)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen 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 PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der TSST wurde auf Basis der ITT-Population (*Full-Analysis-Set*; Patientinnen mit positivem HRD-Status) 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 PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen 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 PAOLA-1 handelt es sich um verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der patientenberichteten Morbidität wurde auf Basis der ITT-Population (*Full-Analysis-Set*; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen 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 PAOLA-1 handelt es sich um verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde auf Basis der ITT-Population (*Full-Analysis-Set*; Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 PAOLA-1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen 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:

Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte sind für die Analysen der UE die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu nennen, während derer UE einheitlich erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung anhand der unterschiedlichen Operationalisierungen berücksichtigt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAOLA-1 handelt es sich um verblindete Studie, sowohl die Prüfärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der UE wurde auf Basis des *Safety-Analysis-Set* (Patientinnen mit positivem HRD-Status) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte sind für die Analysen der UE die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu nennen, während derer UE einheitlich erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung anhand der unterschiedlichen Operationalisierungen berücksichtigt. Unter Einbezug aller 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:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Anhang 4-G liegt als separates Dokument vor.