

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	86
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	86
4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben.....	90
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Rezidive.....	93

4.3.1.3.1.3	Morbidität: Progressionsfreies Überleben	97
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie	102
4.3.1.3.1.5	Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS	110
4.3.1.3.1.6	Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT- O	118
4.3.1.3.1.7	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse	127
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	159
4.3.1.3.2.1	Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie .	175
4.3.1.3.2.2	Alter bei Randomisierung	177
4.3.1.3.2.3	ECOG-PS zu <i>Baseline</i>	178
4.3.1.3.2.4	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	181
4.3.1.3.2.5	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	182
4.3.1.3.2.6	Region	183
4.3.1.3.2.7	<i>BRCA</i> -Mutationstyp	185
4.3.1.3.2.8	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	186
4.3.1.3.2.9	Abstammung	188
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	191
4.3.2	Weitere Unterlagen	191
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	191
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	191
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	192
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	192
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	192
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	195
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	195
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	195
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	195
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	196
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	197
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	197
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	198
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	199
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	199
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	199
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	200
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	200
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	200
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	201
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	201
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	201
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	201
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	203

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	211
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	212
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	212
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	212
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	212
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	213
4.6	Referenzliste.....	214
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		224
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		229
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		232
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		233
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		272
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		293
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen		314

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte	20
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	31
Tabelle 4-3: Übersicht zu verfügbaren Datenschnitten nach Endpunkt.....	42
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen SOLO1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	75
Tabelle 4-12: Behandlungs- und Beobachtungsdauer Studie SOLO1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	90
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Rezidiven	93
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive.....	94
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Rezidive (Rezidivrate und rezidivfreies Überleben) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-21: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben	97

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-23: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie	102
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-27: Auflistung der Wirkstoffe der ersten und zweiten Folgetherapie aus RCT.....	107
Tabelle 4-28: Operationalisierung von patientenberichteter Morbidität.....	110
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den EQ-5D VAS (FAS).....	112
Tabelle 4-31: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-32: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	118
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den FACT-O (FAS).....	121
Tabelle 4-35: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität FACT-O (Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 22,8$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-36: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	127
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-39: Statistisch signifikante Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-40: Statistisch signifikante Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit von mindestens 10 Patientinnen oder mindestens 5% der Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-41: Statistisch signifikante Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patientinnen oder mindestens 5% der Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146

Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI unabhängig vom Schweregrad, schwere UESI und schwerwiegende UESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	163
Tabelle 4-45: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SOLO1 und Effektmodifikatoren.....	165
Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse nach Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-47: Subgruppenergebnisse nach Alter bei Randomisierung je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse nach ECOG-PS zu <i>Baseline</i> je Endpunkt für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse nach ECOG-PS zu <i>Baseline</i> je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse nach <i>Baseline</i> CA-125-Wert je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse nach FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse nach Region je Endpunkt für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse nach Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse nach Abstammung je Endpunkt für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse nach Abstammung je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	189
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	192
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	193
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	193
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	194

Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	194
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	196
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	197
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	197
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	198
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	200
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	200
Tabelle 4-67: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte	205
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	212
Tabelle 4-69 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 09.01.2023..	225
Tabelle 4-70 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 bis 07.09.2022	226
Tabelle 4-71 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2022	227
Tabelle 4-72 (Anhang): Übersicht der getesteten Suchbegriffe für Olaparib	229
Tabelle 4-73 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-74 (Anhang): Ausgeschlossene Studien der Registersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SOLO1 (D0818C00001)	273
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLO1 (D0818C00001).....	294

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für OS (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 07.03.2022).....	92
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für rezidivfreies Überleben (Teilpopulation des FAS, Datenschnitt: 07.03.2022).....	96
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 07.03.2022).....	100
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für PFS2 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 07.03.2022).....	101
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 07.03.2022)	105
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 07.03.2022)	106
Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte (\pm SD) der EQ-5D VAS (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)	114
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)	116
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)	117
Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte (\pm SD) des FACT-O (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)	123
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung des FACT-O (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)	125
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-O um $\geq 22,8$ Punkte (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)	126
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate UE (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)	131
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)	132
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate SUE (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)	133
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022).....	134

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate UESI: Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022).....	150
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate UESI: Neue primäre Malignität (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)	151
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate UESI: Pneumonitis (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)	152
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3): Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022).....	153
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3): Neue primäre Malignität (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)	154
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3): Pneumonitis (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022).....	155
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwerwiegende UESI: Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)	156
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwerwiegende UESI: Neue primäre Malignität (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)	157
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwerwiegende UESI: Pneumonitis (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)	158
Abbildung 4-28: Flow-Chart der Studie SOLO1 (Datenschnitt: 17.05.2018)	291
Abbildung 4-29: Flow-Chart der Studie SOLO1 (Datenschnitt: 07.03.2022)	292

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce/AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Aspartataminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
<i>BRCA</i>	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer susceptibility gene</i>)
<i>BRCAm</i>	<i>BRCA</i> -Mutation
CA-125	<i>Cancer Antigen-125</i>
CCTR	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CDx	<i>Companion diagnostic</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>) gemäß Studienprotokoll
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CYP3A4	Cytochrom P450 Enzym 3A4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
EQ-5D	EuroQoL (<i>European Profile of Quality of Life</i>)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EQ-5D-5L	Fünfstufige Skala des EQ-5D
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
FACT-O	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian</i>

Abkürzung	Bedeutung
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
<i>gBRCAm</i>	In der Keimbahn vorliegende <i>BRCA</i> -Mutation – Status mutiert
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-Related Quality of Life</i>)
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
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVRS	Sprachdiagnosystem (<i>Interactive Voice Response System</i>)
IWRS	Web-basiertes Dialogsystem (<i>Interactive Web Response Systems</i>)
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
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>)
Min	Minimum
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
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 (<i>No Evidence of Disease</i>)

Abkürzung	Bedeutung
OP	Operation
OR	<i>Odds Ratio</i>
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PDS	Primäroperation
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
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-reported Outcome</i>)
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>) nach MedDRA
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms
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
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (<i>Time to First Subsequent Therapy</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
VerfO	Verfahrensordnung
VUS	Variante unklarer Signifikanz
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patientinnen bzw. Frauen die Rede ist.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Hintergrund

Olaparib (Lynparza®) ist zugelassen als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe [FIGO]-Stadien III und IV) Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*BRCA*)1/2-mutierten (*BRCAm*) (in der Keimbahn und/oder somatisch), *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig [CR] oder partiell [PR]) haben [1].

Im genannten Anwendungsgebiet (AWG) wurde bereits im Juli 2019 ein Nutzendossier beim Gemeinsamen Bundsausschuss (G-BA) eingereicht (Vorgangsnummer: 2019-07-15-D-464), welches mit einem nicht belegten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) *Beobachtendes Abwarten* bewertet wurde [2]. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses vom 16.01.2020 wurde bis zum 01.04.2024 befristet, um im Anschluss, basierend auf den finalen Ergebnissen zum Gesamtüberleben (OS) der zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch laufenden, kontrollierten randomisierten klinischen Studie (RCT) SOLO1, den Zusatznutzen quantifizieren zu können [3]. Inzwischen liegen aus der Studie SOLO1 die Ergebnisse zweier weiterer Datenschnitte vor (05.03.2020 und 07.03.2022). Mit dem jüngsten Datenschnitt vom 07.03.2022 zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin liegt eine Datenreife für das OS von 38,1% vor. Dieser Datenschnitt wurde im Zuge einer Studienprotokoll-Änderung, die gegenüber dem ersten Nutzenbeschluss des G-BA zeitlich nachgelagert stattfand, als zusätzlicher deskriptiver Datenschnitt präspezifiziert. Anlass für den Datenschnitt zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin waren die Ergebnisse aus dem 5-Jahres-Datenschnitt vom 05.03.2020, aus denen hervorgegangen war, dass der finale OS-Datenschnitt erst deutlich später zu erwarten war als ursprünglich angenommen. Da die finale Auswertung der Daten zum OS gemäß Protokoll bei Erreichen einer Datenreife von 60% geplant ist, ist bereits absehbar, dass der finale Datenschnitt der Studie SOLO1 entgegen der ursprünglichen Planung und Annahmen zum Zeitpunkt des ersten Beschlusses nicht zum 01.04.2024 vorliegen wird. Entsprechend legte der G-BA mit dem Beschluss vom 19.01.2023 eine Verkürzung der Befristung der Geltungsdauer des ersten Beschlusses bis zum 01.04.2023 fest [4]. Die erneute Nutzenbewertung soll damit basierend auf den Daten zum OS vom 07.03.2022 erfolgen [5].

Fragestellung

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib im zugelassenen AWG im Vergleich zu *Beobachtendem Abwarten* als zVT.

Patientenpopulation

Die Population umfasst erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, *BRCA1/2*-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab ein CR oder PR haben [1].

Intervention

Die Olaparib Dosis beträgt 300 mg (2 Filmtabletten je 150 mg) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg (insgesamt 4 Filmtabletten) [1].

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 14.03.2019 (Beratungsanforderung 2019-B-009) im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) *Beobachtendes Abwarten* als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt [6]. Der G-BA definiert dies als ein Vorgehen, bei dem regelhaft keine konkreten medizinischen Maßnahmen (wie z. B. Kontrolle von Biomarkern) durchzuführen sind. Eine Behandlung oder andere Intervention erfolgt ausschließlich patientenindividuell, symptomorientiert und nach Ermessen der behandelnden Ärzt:innen [7]. Im Rahmen der verblindeten Studie SOLO1 erhielten die Patientinnen im Interventionsarm Olaparib und im Vergleichsarm Placebo. Jegliche weitere medizinisch notwendige Intervention während und nach Abschluss der Studientherapie wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen der Ärzt:innen festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht im Placebo-Arm dem *Beobachtenden Abwarten* und somit der im Beratungsgespräch vom 14.03.2019 durch den G-BA festgelegten zVT [6].

In einem weiteren Beratungsgespräch am 29.03.2023 (Beratungsanforderung 2023-xy) hat der G-BA *Niraparib* als alleinige zVT benannt. Der G-BA begründet dies, basierend auf den mündlichen Ausführungen der Mitarbeiter:innen der G-BA-Geschäftsstelle während des Beratungsgesprächs, mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet zum Beratungszeitpunkt. Insbesondere die Empfehlungen der S3-Leitlinie hinsichtlich der Durchführung einer Erhaltungstherapie mit Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren, Bevacizumab oder einer Kombination aus einem PARP-Inhibitor (nur Olaparib) und Bevacizumab sowie die Stellungnahmen der Fachgesellschaften zum Stellenwert der Erhaltungstherapie in der Versorgungsrealität seien für die Bestimmung der zVT durch den G-BA herangezogen worden. Die Niederschrift zu diesem Beratungsgespräch lag AstraZeneca zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vor [8].

AstraZeneca stimmt mit dem G-BA in der Wahl von *Niraparib* als alleiniger zVT im vorliegenden AWG nicht überein. Im Folgenden wird begründet, warum AstraZeneca für die vorliegende Nutzenbewertung *Beobachtendes Abwarten* oder *Niraparib* als angemessene zVT erachtet.

Gemäß den Empfehlungen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ *sollte* beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nach

Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen. Empfohlen werden hierfür eine Therapie mit Bevacizumab, eine Monotherapie mit einem PARP-Inhibitor oder eine Kombination aus Bevacizumab und PARP-Inhibitor (nur Olaparib) [9].

AstraZeneca stimmt mit dem G-BA insofern überein, als Bevacizumab im vorliegenden AWG nicht als zVT in Frage kommt, da Bevacizumab gemäß Zulassungsstatus nur dann in Betracht kommt, wenn bereits die Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab gegeben wurde. Regelmäßig schließt sich daran eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab an, welche in Kombination mit Olaparib gegeben werden kann. Eine entsprechende Nutzenbewertung zu Olaparib läuft aktuell (Verfahrensnummer 2022-11-01-D-885) [10].

Des Weiteren kann aus der o.g. Leitlinienempfehlung nicht abgeleitet werden, dass Niraparib die alleinige Therapiealternative für Olaparib im vorliegend zu bewertenden AWG darstellt und den bisherigen Therapiestandard (*Beobachtendes Abwarten*) vollständig ersetzt. Der Empfehlungsgrad B („sollte“) stellt nicht den stärksten Empfehlungsgrad dar. Die Empfehlung der Leitlinie ist keinesfalls als abschließend anzusehen [9]. Auch der G-BA äußerte sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Niraparib vom 20.05.2021 dahingehend, dass aus den vorliegenden Leitlinien (Version 4.0 vom März 2020 [11]) nicht abgeleitet werden könne, dass eine Erhaltungstherapie regelmäßig im vorliegenden AWG empfohlen werde [12], wobei auch die zum damaligen Zeitpunkt gültige S3-Leitlinie eine Empfehlung vom Empfehlungsgrad B für die Durchführung einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor enthielt [11]. Dennoch berücksichtigte der G-BA *Beobachtendes Abwarten* als Teil der zVT für Niraparib im relevanten AWG [12].

Aus Sicht von AstraZeneca wäre im Sinne der Evidenzlage somit neben Niraparib auch *Beobachtendes Abwarten* weiterhin als zVT im vorliegend zu bewertenden Anwendungsgebiet von Olaparib anzusehen.

Der G-BA führt darüber hinaus in den Tragenden Gründen zur Verkürzung der Befristung der Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet vom 19. Januar 2023 aus, dass „für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf [...] im Dossier die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie SOLO1 vorgelegt werden [sollen].“ Den Auflagen der Befristung kommt AstraZeneca mit der Vorlage dieses Dossiers nach.

Im vorliegenden Dossier erbringt AstraZeneca deshalb den Nachweis des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber *Beobachtendem Abwarten* als zVT.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte sind etabliert und wurden für die Zusatznutzenbewertung von Olaparib berücksichtigt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben (RFS)
 - Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)
 - Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Folgetherapie (TFST bzw. TSST)
 - Patientenberichtete Morbidität: Visuelle Analogskala (VAS) des EuroQoL (*European Profile of Quality of Life*)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens (EQ-5D)
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
 - *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian* (FACT-O)
- Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studientypen

Die Zusatznutzenbewertung erfolgt auf Basis einer RCT.

Datenquellen

Die systematische Studienregistersuche wurde in den vorgegebenen Datenbanken durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt.

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, randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien gesucht. Die a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Olaparib und *Beobachtendem Abwarten* als zVT sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie SOLO1 erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossievorlage 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 Time-to-Event-Auswertungen wurden das *Hazard Ratio* (HR) und für dichotome Effektvariablen das *Odds Ratio* (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Aufgrund stark unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib- und dem Placebo-Arm wurden für die Endpunktkategorie Sicherheit jeweils Ereigniszeitanalysen berechnet, sodass eine potenzielle Verzerrung hierdurch adäquat berücksichtigt wurde. 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 aus Ereigniszeitanalysen bzw. einer Log-Binomial-Regression, die Interaktionsterme beinhalten, berechnet. Interaktionen mit einem p-Wert $<0,05$ wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Präspezifizierung, qualitativ versus [vs.] 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 SOLO1, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wird für Olaparib im Vergleich zu *Beobachtendem Abwarten* als zVT hergeleitet.

Für die Endpunkte OS, Rezidive, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Folgetherapie und Sicherheit werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 07.03.2022 vorgelegt. Für die Bewertung der patientenberichteten Morbidität und der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der Datenschnitt vom 17.05.2018 vorgelegt, da die Erhebung dieser Daten mit dem primären Datenschnitt beendet wurde und somit keine aktualisierten Daten zu diesen Endpunkten vorliegen.

In der Zusammenschau kann die in diesem Dossier dargestellte Studienpopulation (globale Kohorte der Studie SOLO1) hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

Bewertung des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen patientenrelevanter Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, HRQoL und Sicherheit abgeleitet.

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

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
Mortalität							
OS	84/260 (32,3)	NE	65/131 (49,6)	75,2	HR: 0,55 [0,40; 0,76]; 0,0004	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Morbidität							
Rezidive							
Rezidivrate	92/213 (43,2)	NC	78/107 (72,9)	NC	RR: 0,59 [0,49; 0,72]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
RFS	92/213 (43,2)	77,5	78/107 (72,9)	16,6	HR: 0,40 [0,29; 0,54]; <0,0001		
Progressionsfreies Überleben							
PFS	127/260 (48,8)	56,0	102/131 (77,9)	13,8	HR: 0,34 [0,26; 0,44]; <0,0001		
PFS2	93/260 (35,8)	88,0	62/131 (47,3)	47,7	HR: 0,51 [0,37; 0,71]; 0,0001		
Zeit bis zur Folgetherapie							
TFST	135/260 (51,9)	64,0	98/131 (74,8)	15,1	HR: 0,37 [0,28; 0,48]; <0,0001		
TSST	110/260 (42,3)	93,2	80/131 (61,1)	40,7	HR: 0,50 [0,37; 0,67]; <0,0001		
Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS							
Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung	41/260 (15,8)	NE	33/131 (25,2)	NE	HR: 0,63 [0,40; 0,996]; 0,0365		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	28/260 (10,8)	NE	32/131 (24,4)	49,2	HR: 0,38 [0,22; 0,63]; 0,0001		
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-O							
Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung	34/260 (13,1)	NE	19/131 (14,5)	NE	HR: 0,89 [0,51; 1,61]; 0,7409	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	35/260 (13,5)	NE	17/131 (13,0)	NE	HR: 0,94 [0,53; 1,72]; 0,9837		

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit						
UE	256/260 (98,5)	0,1	120/130 (92,3)	0,3	HR: 1,69 [1,36; 2,11]; <0,0001	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	103/260 (39,6)	42,1	26/130 (20,0)	61,0	HR: 2,08 [1,38; 3,28]; 0,0007	
SUE	55/260 (21,2)	NE	18/130 (13,8)	61,0	HR: 1,39 [0,83; 2,43]; 0,2319	
Therapieabbruch aufgrund von UE	31/260 (11,9)	NE	4/130 (3,1)	61,0	HR: 3,51 [1,38; 11,85]; 0,0122	
Datenquellen: [13] Datenschnitte: 17.05.2018 (patientenberichtete Morbidität und HRQoL), 07.03.2022 (OS, Rezidive, PFS, PFS2, TFST, TSST und Sicherheit) Analyse-Set für OS, PFS, PFS2, TFST, TSST, EQ-5D VAS, FACT-O: <i>Full Analysis Set</i> (FAS). Analyse-Set für Rezidivrate und RFS: Teilpopulation des FAS, Patientinnen, welche zu <i>Baseline</i> tumorfrei waren (entspricht dem vollständigen Ansprechen (CR) zu Studienbeginn; 81,8% des FAS). Analyse-Set Sicherheit: <i>Safety Analysis Set</i> (SAS). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie SOLO1 weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert. Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens liegen valide und konsistente Ergebnisse vor. Auf Basis der Studie SOLO1 lässt sich ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das OS stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen validen Endpunkt dar und wird häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen [14, 15]. Die Verlängerung des OS ist von grundlegender Bedeutung für Patient:innen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und somit direkt patientenrelevant.

Die Studie SOLO1 weist für Olaparib gegenüber der zVT einen statistisch signifikanten Vorteil im OS nach (HR [95%-KI]: 0,55 [0,40; 0,76]; $p=0,0004$) und das Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib im Vergleich zu Placebo nahezu halbiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts sind 32,3% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 49,6% der Patientinnen im Placebo-Arm verstorben. Für Patientinnen im Placebo-Arm betrug das mediane OS 75,2 Monate, wohingegen das mediane OS für Patientinnen im Olaparib-Arm noch nicht erreicht war. Nach 7 Jahren betrug der geschätzte Anteil noch lebender Patientinnen im Olaparib-Arm noch 67%, während im Placebo-Arm lediglich 46,5% der Patientinnen am Leben waren.

Fazit Mortalität

Die Ergebnisse zeigten eine im Ausmaß große sowie in der Zielpopulation zuvor nicht erreichte Verlängerung des OS. Es ergibt sich für die gesamte Zielpopulation **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und RFS)

Die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms besteht aus einer zytoreduktiven Operation (OP) und anschließender systemischer Therapie sowie ggf. einer Erhaltungstherapie. Die Erstlinientherapie verfolgt einen kurativen Ansatz. Patient:innen mit Tumorfreiheit nach Ende der Platin-basierten Chemotherapie ohne Bevacizumab haben die bestmögliche Ausgangslage für eine dauerhafte Rezidivfreiheit, ein Langzeitüberleben und letztlich die Heilung ihrer Krebserkrankung. Tritt bei diesen Patient:innen ein Rezidiv auf, bedeutet dieses das Scheitern des Heilversuchs [16]. Für das rezidierte Ovarialkarzinom bestehen in diesem Fall lediglich palliative Therapieintentionen [9]. Ein Rezidiv in der vorliegenden Indikation ist somit ein Ereignis mit hoher und direkter Patientenrelevanz.

Der Anteil der nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie ohne Bevacizumab tumorfreien Patientinnen, die im weiteren Verlauf ein Rezidiv erlitten oder verstarben, war im Olaparib-Arm auch 7 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin deutlich geringer als im Placebo-Arm (Olaparib: 43,2%; Placebo: 72,9%). Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 0,59 [0,49; 0,72]; $p < 0,0001$).

Das mediane RFS betrug im Olaparib-Arm 77,5 Monate, während dieses im Placebo-Arm lediglich 16,6 Monate betrug. Dies ist eine Verlängerung der medianen rezidivfreien Zeit um 5 Jahre. Dieser Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (HR [95%KI]: 0,40 [0,29; 0,54]; $p < 0,0001$) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für ein Rezidiv oder Tod von 60%.

Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)

Das Fortschreiten der Erkrankung stellt für alle Patient:innen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, welches mit einer Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einhergeht. In der Regel wird als Folgetherapie eine erneute zytotoxische Chemotherapie eingeleitet, die das Leben der Patient:innen aufgrund von weiteren Komplikationen und Nebenwirkungen maßgeblich beeinflusst [17]. Auch eine erneute OP kann angezeigt sein, welche zu erneuter Belastung führen und lange Erholzeiten bedeuten kann [9, 18]. Darüber hinaus stellt das Fortschreiten der Erkrankung eine starke psychische und physische Belastung für Patient:innen dar. Der negative Einfluss, den die Platin-basierte Chemotherapie beim Ovarialkarzinom auf den Gesundheitszustand der Patientinnen hat, konnte in einer großen prospektiven Studie bereits gezeigt werden [16, 19].

Für den Endpunkt PFS lag für die gesamte Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib vor (HR [95%-KI]: 0,34 [0,26; 0,44]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion um 66%. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 51,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm progressionsfrei, dies galt jedoch nur für 22,1% der Patientinnen im Placebo-Arm. Für Patientinnen im Olaparib-Arm betrug das mediane PFS 56,0 Monate, wohingegen für Patientinnen im Placebo-Arm das mediane PFS bereits nach 13,8 Monaten erreicht wurde. Dies entsprach einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Zeit um 3,5 Jahre.

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch für den Endpunkt PFS2 gezeigt werden. Das mediane PFS2 betrug im Olaparib-Arm 88,0 Monate, im Placebo-Arm betrug dieses 47,7 Monate. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,51 [0,37; 0,71]; $p = 0,0001$) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen zweiten Progress von 49% im Olaparib-Arm.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

Die 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 TSST ermöglicht die Untersuchung des Einflusses einer Olaparib-Therapie bzw. der zVT auf den weiteren Krankheitsverlauf im rezidierten Stadium sowie auf die Behandlungseffekte der nachfolgenden Therapie. Der Beginn einer weiteren Folgetherapie als solches ist für die betroffenen Patient:innen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz, da es sich in der vorliegenden Indikation in der Regel um eine weitere Chemotherapie handelt.

Die mediane TFST betrug unter Olaparib 64,0 Monate im Vergleich zu 15,1 Monaten unter Placebo. Dies entsprach einer Verlängerung der medianen TFST von 4 Jahren im Vergleich zum Placebo-Arm. Das Risiko, eine erste Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben, war unter Olaparib statistisch signifikant und klinisch relevant um 63% reduziert (HR [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,48]; $p < 0,0001$). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 51,9% der Patientinnen eine erste Folgetherapie oder verstarben, im Placebo-Arm waren es 74,8% der Patientinnen. Die Mehrheit der Patientinnen erhielt in der Studie SOLO1 eine zytotoxische Therapie als Folgebehandlung.

Für Patientinnen im Olaparib-Arm betrug die mediane TSST 93,2 Monate, wohingegen für Patientinnen im Placebo-Arm die mediane TSST nach 40,7 Monaten erreicht wurde. Das Risiko, eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben, war unter Olaparib statistisch signifikant und klinisch relevant um 50% reduziert (HR [95%-KI]: 0,50 [0,37; 0,67]; $p < 0,0001$). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 42,3% der Patientinnen eine zweite Folgetherapie oder verstarben, im Placebo-Arm waren es 61,1% der Patientinnen.

Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS

Krankheitssymptome werden von Patient:innen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patient:innen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung

des allgemeinen Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Reduktion tumorassoziierter Symptome stellt ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Patient:innen mit Ovarialkarzinom dar, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patient:innen zu lindern. Die VAS des EQ-5D bildet den individuellen, von der Patient:in direkt wahrgenommenen allgemeinen Gesundheitszustand ab.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome (Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) sowie die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert), die bis zum Ende des Erhebungszeitraums bestehen bleibt, dargestellt. Obgleich beide Operationalisierungen der Zeit bis zur Verschlechterung patientenrelevant sind, wird der dauerhaften Verschlechterung in diesem speziellen Fall eine höhere Relevanz zugesprochen, da eine Verschlechterung, die über den Erhebungszeitraum von im Median ca. 3 Jahren anhält, für die Patientinnen als relevanter erachtet wird.

Bei Betrachtung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter sowie im Ergebnis deutlicher Unterschied (HR [95%-KI]: 0,38 [0,22; 0,63]; $p=0,0001$) zugunsten von Olaparib.

Fazit Morbidität

Durch die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Olaparib konnte in der Zielpopulation die Morbidität im Vergleich zur zVT entsprechend der Therapieziele statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert werden. Während im Beobachtungszeitraum für nicht einmal die Hälfte der zu Randomisierung tumorfreien Patientinnen unter Olaparib ein Rezidiv bzw. Todesereignis berichtet wurde, erlitten fast drei Viertel der anfangs tumorfreien Patientinnen im Placebo-Arm ein Rezidiv oder verstarben. Das RFS wurde durch Olaparib im Median um 5 Jahre gegenüber der zVT verlängert.

Darüber hinaus konnte unter der Olaparib-Therapie das Fortschreiten der Erkrankung für die gesamte Zielpopulation im Vergleich zur zVT statistisch signifikant um im Median 3,5 Jahre hinausgezögert werden. Die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Folgetherapie wurde statistisch signifikant jeweils um im Median 4 Jahre verlängert. Die Patientinnen können durch die Behandlung mit Olaparib unmittelbar einen deutlich längeren Zeitraum erleben, in dem sie sich nicht akut um den Progress, den eigenen Tod oder die körperlichen Belastungen durch die Nebenwirkungen der folgenden Chemotherapie sorgen müssen.

Auch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen bis zum primären Datenschnitt anhand der EQ-5D VAS, ergab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT.

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 im Vergleich zur zVT abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

FACT-O

Die HRQoL stellt per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dabei ist die HRQoL als multidimensionales Konzept zu verstehen, das neben der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und die sozialen Beziehungen des Individuums berücksichtigt. Die Lebensqualität wurde in der Studie SOLO1 anhand des Fragebogens FACT-O erhoben.

Auch für die HRQoL (FACT-O-Gesamtscore) wurden Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung sowie die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 22,8$ Punkte (entspricht 15% der Skalenspannweite) im Vergleich zum Ausgangswert berichtet. Auch hier wird der dauerhaften Verschlechterung eine höhere Relevanz zugesprochen.

Die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,53; 1,72]; $p=0,9837$). Im Zeitverlauf ergaben sich zwischen den Studienarmen vergleichbare Mittelwerte pro Visite, die sich zudem innerhalb der Gruppen von der Baseline bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht merklich veränderten.

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter Olaparib konnte im Vergleich zur zVT kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden. In beiden Studienarmen konnte die HRQoL aufrechterhalten werden. Für den Endpunkt HRQoL ist ein **Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT **nicht belegt**.

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 die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber *Beobachtendem Abwarten* erfolgt. *Beobachtendes Abwarten* ist definiert als ein Vorgehen, bei dem regelhaft keine konkreten medizinischen Maßnahmen durchzuführen sind. Demnach wird hier der Vergleich einer biologisch aktiven Substanz mit einem inaktiven Komparator dargestellt und somit sind bei der aktiven Substanz mehr UE zu erwarten. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen immer differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Unter der Therapie mit Olaparib zeigten sich statistisch signifikant häufiger schwere UE (Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse [CTCAE]-Grad ≥ 3)

(HR [95%-KI]: 2,08 [1,38; 3,28]; $p=0,0007$) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95%-KI]: 3,51 [1,38; 11,85]; $p=0,0122$) als unter Placebo. Hinsichtlich der Gesamtrate an schwerwiegenden UE (SUE) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Das einzige schwere UE bzw. SUE, welches statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkam, war Anämie. Olaparib weist insgesamt ein gut untersuchtes sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf, das Behandler:innen hinreichend bekannt ist. 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 [20].

Fazit Sicherheit

Bei der Betrachtung des Endpunktes Sicherheit zeigte sich, dass die unter Olaparib im Vergleich zu Placebo häufiger auftretenden Nebenwirkungen zum Großteil leicht bis mittelschwer waren. Für den Endpunkt Sicherheit ist ein **Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit der Studie SOLO1 liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die eine hohe Aussagesicherheit aufweisen (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität).

Die Patient:innen erhalten mit Olaparib eine hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption mit hoher und lang anhaltender antitumoraler Wirksamkeit bei kontrollierbarem Sicherheitsprofil, welche den therapeutischen Bedarf der Patient:innen im AWG über bestehende Therapiemöglichkeiten hinaus deckt.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sowie im Einklang mit § 5 Absatz (Abs.) 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zeigte sich für Olaparib in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber *Beobachtendem Abwarten* als 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.

4.2 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

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), *BRCAl/2*-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab ein CR oder PR haben [1], im Vergleich zu *Beobachtendem Abwarten* als zVT.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, *BRCAl/2*-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab ein CR oder PR haben [1].

Intervention

Die Olaparib-Dosis beträgt 300 mg (2 Filmtabletten je 150 mg) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg (insgesamt 4 Filmtabletten) [1].

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen eines Beratungsgespräches am 14.03.2019 (Beratungsanforderung 2019-B-009) im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) *Beobachtendes Abwarten* als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt [6]. Der G-BA definiert dies als ein Vorgehen, bei dem regelhaft keine konkreten medizinischen Maßnahmen (wie z. B. Kontrolle von Biomarkern) durchzuführen sind. Eine Behandlung oder andere Intervention erfolgt ausschließlich patientenindividuell, symptomorientiert und nach Ermessen der behandelnden Ärzt:innen [7]. Im Rahmen der verblindeten Studie SOLO1 erhielten die Patientinnen im Interventionsarm Olaparib und im Vergleichsarm Placebo. Jegliche weitere medizinisch notwendige Intervention während und nach Abschluss der Studientherapie wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen der Ärzt:innen festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht im Placebo-Arm dem *Beobachtenden Abwarten* und somit der im Beratungsgespräch vom 14.03.2019 durch den G-BA festgelegten zVT [6].

In einem weiteren Beratungsgespräch am 29.03.2023 (Beratungsanforderung 2023-xy) hat der G-BA *Niraparib* als alleinige zVT benannt. Der G-BA begründet dies, basierend auf den mündlichen Ausführungen der Mitarbeiter:innen der G-BA-Geschäftsstelle während des Beratungsgesprächs, mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet zum Beratungszeitpunkt. Insbesondere die Empfehlungen der S3-Leitlinie hinsichtlich der Durchführung einer Erhaltungstherapie mit Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren, Bevacizumab oder einer Kombination aus einem PARP-Inhibitor (nur Olaparib) und Bevacizumab sowie die Stellungnahmen der Fachgesellschaften zum Stellenwert der Erhaltungstherapie in der Versorgungsrealität seien für die Bestimmung der zVT durch den G-BA herangezogen worden. Die Niederschrift zu diesem Beratungsgespräch lag AstraZeneca zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vor [8].

AstraZeneca stimmt mit dem G-BA in der Wahl von *Niraparib* als alleiniger zVT im vorliegenden AWG nicht überein. Im Folgenden wird begründet, warum AstraZeneca für die vorliegende Nutzenbewertung *Beobachtendes Abwarten* oder *Niraparib* als angemessene zVT erachtet.

Gemäß den Empfehlungen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ *sollte* beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen. Empfohlen werden hierfür eine Therapie mit Bevacizumab, eine Monotherapie mit einem PARP-Inhibitor oder eine Kombination aus Bevacizumab und PARP-Inhibitor (nur Olaparib) [9].

AstraZeneca stimmt mit dem G-BA insofern überein, als Bevacizumab im vorliegenden AWG nicht als zVT in Frage kommt, da Bevacizumab gemäß Zulassungsstatus nur dann in Betracht

kommt, wenn bereits die Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab gegeben wurde. Regelmäßig schließt sich daran eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab an, welche in Kombination mit Olaparib gegeben werden kann. Eine entsprechende Nutzenbewertung zu Olaparib läuft aktuell (Verfahrensnummer 2022-11-01-D-885) [10].

Des Weiteren kann aus der o.g. Leitlinienempfehlung nicht abgeleitet werden, dass Niraparib die alleinige Therapiealternative für Olaparib im vorliegend zu bewertenden AWG darstellt und den bisherigen Therapiestandard (*Beobachtendes Abwarten*) vollständig ersetzt. Der Empfehlungsgrad B („sollte“) stellt nicht den stärksten Empfehlungsgrad dar. Die Empfehlung der Leitlinie ist keinesfalls als abschließend anzusehen [9]. Auch der G-BA äußerte sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Niraparib vom 20.05.2021 dahingehend, dass aus den vorliegenden Leitlinien (Version 4.0 vom März 2020 [11]) nicht abgeleitet werden könne, dass eine Erhaltungstherapie regelmäßig im vorliegenden AWG empfohlen werde [12], wobei auch die zum damaligen Zeitpunkt gültige S3-Leitlinie eine Empfehlung vom Empfehlungsgrad B für die Durchführung einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor enthielt [11]. Dennoch berücksichtigte der G-BA *Beobachtendes Abwarten* als Teil der zVT für Niraparib im relevanten AWG [12].

Aus Sicht von AstraZeneca wäre im Sinne der Evidenzlage somit neben Niraparib auch *Beobachtendes Abwarten* weiterhin als zVT im vorliegend zu bewertenden Anwendungsgebiet von Olaparib anzusehen.

Der G-BA führt darüber hinaus in den Tragenden Gründen zur Verkürzung der Befristung der Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet vom 19. Januar 2023 aus, dass „für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf [...] im Dossier die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie SOLO1 vorgelegt werden [sollen].“ Den Auflagen der Befristung kommt AstraZeneca mit der Vorlage dieses Dokuments nach.

Im vorliegenden Dossier erbringt AstraZeneca deshalb den Nachweis des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber *Beobachtendem Abwarten* als zVT.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studientypen

Die Nutzenbewertung von Olaparib erfolgt auf Basis von RCT. 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 und Zusatznutzens.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	E1	A1
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patientinnen mit einem, fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i> -mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	<ul style="list-style-type: none"> • Unter 18 Jahre • (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation • Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom • Abweichende Klassifikation des Ovarialkarzinoms • Abweichender Biomarkerstatus • Abweichende Vorbehandlung • Tierexperimentelle Studien
	E2	A2
Intervention (I)	Olaparib-Monotherapie als Erhaltungstherapie: zweimal täglich 300 mg (Filmtabletten)	<ul style="list-style-type: none"> • Dosierung nicht entsprechend der Zulassung • Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen, z. B. Bevacizumab • Ausschließlich Kombination mit Chemotherapie ohne Erhaltungstherapie • Keine vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie
	E3	A3
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	<i>Beobachtendes Abwarten</i> (bei verblindeten Studien: Placebo)	Komparator entspricht nicht <i>Beobachtendem Abwarten</i>
	E4	A4
Endpunkte (O)	Mindestens 1 patientenrelevanter Endpunkt aus einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	E5	A5
Studientypen	RCT ^a	Andere Studientypen ^a : <ul style="list-style-type: none"> • Nicht randomisierte vergleichende Studien • Einarmige Studien • Nicht interventionelle Studien (z. B. Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien (<i>case control studies</i>) usw.) • Einzelfallberichte (<i>case reports</i>)
	E6	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
	E7	A7
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	<ul style="list-style-type: none"> • Reviews • Nachrichtenartikel • Meeting-Abstracts oder –Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse • In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden
<p>a: Sollten keine geeignete RCT identifiziert werden, wird eine Ausweitung der Einschlusskriterien auf andere Studientypen in Betracht gezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Ein- und Ausschlusskriterien basieren auf dem zugelassenen AWG von Olaparib. Die Intervention wurde entsprechend der Zulassung gewählt [1]. Als Vergleichstherapie wird *Beobachtendes Abwarten* gewählt.

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 *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), EMBASE und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCTR) 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 [21]. Für Cochrane wurde kein Filter verwendet, da die Datenbank bereits auf RCT eingeschränkt ist. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Der Prozess zur Selektion geeigneter Studien ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Studienregistersuche soll Studien identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Um alle verfügbaren Studiendaten zu Olaparib für die Zusatznutzenbewertung heranziehen zu können, wurde eine systematische Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gemäß der Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) [22] in den medizinischen Studienregistern ClinicalTrials.gov, World Health Organization (WHO)- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) durchgeführt. Zusätzlich wurde in dem Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers [pU], bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie. Weitere Informationsquellen waren darüber hinaus interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca.

Der Prozess zur Selektion von zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe Olaparib, Lynparza sowie der Synonyme AZD-2281; AZD2281; AZD 2281; AZD-221; AZD221; AZD 221; ku-0059436; ku0059436; ku 0059436; ku-59436; ku59436; ku 59436; mk-7339; mk7339; mk 7339; 763113-22-0 durchsucht. Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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 für das zu bewertende Arzneimittel identifizierten Studien wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von 2 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 2 Personen selektiert. Im Anschluss wurden die als relevant identifizierten 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. Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

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 (CSR), dem Studienprotokoll (CSP) oder dem statistischen Analyseplan (SAP) entnommen.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfo des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurden dabei alle relevanten Aspekte gemäß Modulvorlage bewertet [22].

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der randomisierten und kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie SOLO1 (D0818C00001).

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden berücksichtigt:

Demografie

- Alter (in Jahren und nach Altersgruppen)
- Abstammung (weiß; schwarz oder afroamerikanisch; asiatisch; indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas; hawaiianische Ureinwohner oder Ureinwohner anderer pazifischer Inseln; andere)
- Ethnische Abstammung (hispanisch oder Latino; nicht hispanisch oder Latino)

Krankheitscharakteristika

- *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS) (0; 1; fehlend)
- *BRCA*-Status zuvor bekannt (bekannt; nicht bekannt)
- *gBRCA*-Status gemäß Myriad (*BRCA*-mutiert; *BRCA*-Varianten unklarer Signifikanz (VUS); *BRCA*-Wildtyp; fehlend)
- Tumor-*BRCA* (*tBRCA*)-Mutation-Status gemäß Foundation Medicine (*BRCA*-mutiert; *BRCA*-VUS; *BRCA*-Wildtyp; fehlend)
- Tumordifferenzierungsgrad (G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert), G3 (schlecht differenziert), G4 (undifferenziert), GX (nicht bewertbar))
- Primäre Tumorlokalisation (Eierstock; Eileiter; primäres Bauchfell; andere)
- FIGO-Stadien (Stadium III; Stadium IIIA; Stadium IIIB; Stadium IIIC; Stadium IV)
- Histologischer Typ (serös; endometrioid; gemischt epithelial; andere)
- Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR oder PR)

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

Patientenrelevante Endpunkte

Es wird nicht von den in der Formatvorlage geforderten Vorgaben zur Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, patientenberichtete HRQoL und Sicherheit abgewichen. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie SOLO1 erhoben:

- Mortalität
 - OS
- Morbidität
 - Rezidive (Rezidivrate und RFS)
 - PFS und PFS2
 - TFST bzw. TSST
 - Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS
- Patientenberichtete HRQoL
 - FACT-O Gesamtscore und Subskalen
- Sicherheit
 - UE (Gesamtrate sowie Systemorganklasse (SOC) nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) und bevorzugter Begriff (PT) mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme)
 - Schwere UE (Gesamtrate CTCAE-Grad ≥ 3 sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patientinnen oder mindestens 5% der Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme)
 - SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patientinnen oder mindestens 5% der Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme)
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtrate sowie SOC und PT)
 - Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (UESI) (myelodysplastisches Syndrom [MDS] und akute myeloische Leukämie [AML], neue primäre Malignität (außer MDS/AML), Pneumonitis) (jeweils Gesamtrate, schwere UESI und schwerwiegende UESI)

Alle aufgeführten Endpunkte sind als patientenrelevant anzusehen und werden für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen. Die Ergebnisse der

patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der im Folgenden beschriebenen Operationalisierung für die Studie SOLO1 dargestellt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird für alle Endpunkte jeweils der letzte verfügbare Datenschnitt verwendet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht zu verfügbaren Datenschnitten nach Endpunkt

Endpunkt	Datenschnitt	
	17.05.2018	07.03.2022
Mortalität		
OS	- ^a	x
Morbidität		
Rezidive	- ^a	x
Progressionsfreies Überleben		
PFS	- ^a	x
PFS2	- ^a	x
Zeit bis zur Folgetherapie		
TFST	- ^a	x
TSST	- ^a	x
Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS	x ^b	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-O	x ^b	-
Sicherheit		
UE	- ^a	x
<p>a: Ergebnisse zum Datenschnitt am 17.05.2018 wurden in Modul 4 der Ersteinreichung dieses Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dargestellt [23].</p> <p>b: Die Endpunkte zur patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur bis zum primären Datenschnitt (17.05.2018) erhoben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Das OS erfasst den Zeitraum ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Die Visiten erfolgten in den ersten 4 Behandlungswochen nach Randomisierung wöchentlich (Tag 8, 15, 22 und 29). Anschließend erfolgten die Visiten alle 4 Wochen. Sobald eine Patientin die Studienbehandlung abbrach oder einen Progress hatte, wurden die Visiten auf alle 12 Wochen reduziert. Bei Patientinnen, die die Behandlung nach 2 Jahren ohne den Nachweis einer (Rest-)Erkrankung beendeten, fanden die Visiten im 24-Wochen-Rhythmus statt. Sofern bei diesen Patientinnen ein Rezidiv auftrat, wurde die Visitenfrequenz wieder auf alle 12 Wochen erhöht. Zusätzlich zu den regelmäßigen 12-wöchentlichen Kontakten wurden die Patientinnen in den 7 Tagen nach einem Datenschnitt für die Überlebensanalyse kontaktiert. Die Erhebung des OS erfolgte zu jeder Visite bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse des OS [24].

Validität

Die Interpretation dieses Endpunktes ist objektiv durchführbar und die Validität ist gegeben. Der Endpunkt OS ist eindeutig und objektiv definiert und messbar. Da der Endpunkt OS bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, wird dieser Endpunkt häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen [25].

Patientenrelevanz

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms im vorliegenden AWG stellt die Verlängerung des Überlebens das oberste Therapieziel dar [9]. Das OS ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung von grundlegender Bedeutung für die Patientinnen [14, 15].

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und RFS)

Operationalisierung

Die Endpunktkategorie Rezidive umfasst im vorliegenden Dossier die Rezidivrate und das RFS. Die Analysen basieren auf einer Teilpopulation des FAS, die nach kurativ intendierter Therapie bestehend aus einer OP und einer Platin-basierten Chemotherapie ohne Bevacizumab tumorfrei war (entspricht dem CR zu Studienbeginn gemäß Randomisierung; 81,8% der Gesamtpopulation). Für diese Patientinnen stellt ein Rezidiv das Wiederauftreten der Erkrankung dar. Die Rezidivrate entspricht dem Anteil der Patientinnen mit einem Rezidiv (festgestellte neue Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen gemäß modifizierter *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien Version 1.1, bewertet durch die Prüffärzt:innen) oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat [24, 26]. Das RFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten ersten

Rezidiv nach modifizierten RECIST-Kriterien oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintrat [24, 26]. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne Rezidiv am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Bewertungstermins aus der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Die Untersuchungen auf Rezidive erfolgten zu Beginn der Behandlung und alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zu Woche 156 und danach alle 24 Wochen (± 7 Tage) bis zur objektiven radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien [24]. Mit Inkrafttreten des aktualisierten Studienprotokolls vom 10.12.2019 wurde für alle Patientinnen, für die nach zweijähriger Behandlung kein Nachweis einer (Rest-) Erkrankung bestand, die Bindung an eine Visitenfrequenz aufgehoben [27]. Für diese Patientinnen sollte nur noch bei Bestehen eines Verdachts aufgrund von Symptomatik oder steigendem *Cancer Antigen-125* (CA-125)-Level eine radiologische Untersuchung gemäß RECIST-Kriterien durchgeführt werden.

Validität

Die Erfassung eines Rezidivs ist objektiv und eindeutig feststellbar. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien auf diesen Endpunkt keinen Einfluss, da gemäß Studiendesign kein Wechsel der Therapie vor einem Rezidiv in Betracht kommen kann. Das Auftreten eines Rezidivs ist als valider Endpunkt einzustufen.

Patientenrelevanz

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

Die im Rahmen der Standardtherapie, bestehend aus einer Primäroperation (PDS) 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 [28]. Die Erstlinientherapie verfolgt für diese Patientinnen einen kurativen Ansatz.

Die Patientenrelevanz der Vermeidung von Rezidiven wird aus der Sicht von Patientinnen betont. 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 [29]. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet für die Patientin, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei ist, dass der Versuch der Heilung gescheitert ist. Die nachfolgende Rezidivtherapie verfolgt lediglich noch palliative Therapieziele [9].

Eines der Leitsymptome bei Erstdiagnose, aber auch beim Auftreten eines Rezidivs, ist die Aszites. Diese geht häufig mit Bewegungseinschränkungen, abdominalen Distension und allgemeiner Schwäche einher und wird von den Patientinnen auch als besonders belastend berichtet [30]. Darüber hinaus bedeutet ein Rezidiv das Einleiten einer Folgetherapie, die für die Patientinnen eine zusätzliche Belastung darstellt [17]. Die Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs ist in der Regel eine Chemotherapie, die mit weiteren Komplikationen und Nebenwirkungen einhergeht. Die in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlenen Zytostatika,

die bei einem Rezidiv zum Einsatz kommen, wie z. B. pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin, Paclitaxel oder Carboplatin, weisen vor allem Knochenmark- bzw. Hämatoxizitäten, gastrointestinale Toxizitäten und Neurotoxizitäten auf [9, 31-35]. Nach dem ersten Rezidiv beträgt das mediane Überleben lediglich 17,6 Monate [36].

Entsprechend beeinflusst ein Rezidiv den psychischen und physischen Zustand der Patient:innen. Analysen, die den Einfluss der Diagnose des Erstrezidivs auf die Lebensqualität der Patientinnen untersuchten, zeigten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität durch diese Diagnose [37]. Patientinnen im Rezidivstadium berichten häufiger von Einschränkungen im täglichen Leben (z. B. Arbeiten, Konzentration, Treppensteigen) sowie von einer Beeinträchtigung ihrer emotionalen Verfassung (z. B. Traurigkeit, Energie, Gelassenheit) als rezidivfreie Patientinnen. Letztere blicken außerdem deutlich positiver in die Zukunft [38]. Darüber hinaus ist das Auftreten eines Rezidivs für die Patient:innen ein einschneidendes Ereignis mit Relevanz für die weitere Lebensgestaltung. Die Patientinnen müssen sich dann wieder mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und sich reduzierenden Therapieoptionen auseinandersetzen, wobei der starke psychische und physische Stress die Patientinnen sehr belastet [17]. Erfolgsaussichten einer medikamentösen Intervention mit Antidepressiva für psychische Anpassungsstörungen sind bei fortgeschrittener Tumorerkrankung bzw. damit einhergehenden Komplikationen gering [39]. Ein verlängerter Zeitraum bis zum Wiederauftreten der Erkrankung ist für die Patient:innen somit von hoher Relevanz, weil dadurch das Intervall mit Erhalt der Chance und damit der Hoffnung auf Heilung ohne Krankheitssymptome sowie ohne belastende Nebenwirkungen der Chemotherapie ausgedehnt werden kann.

Das Auftreten von Rezidiven ist daher 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 [14]. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vertreten in ihrem Diskussionspapier zur Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie die Ansicht, dass „ein längeres rezidivfreies Intervall einen hohen patientenrelevanten Nutzen zeigt“ [40]. 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 [41, 42].

G-BA und IQWiG stufen in vorangegangenen Verfahren das Auftreten von Rezidiven bei tumorfreien Patienten, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, als unmittelbar patientenrelevant ein [43-52]. Zusammenfassend bedeutet das Auftreten eines Rezidivs für die Patient:innen eine infauste Prognose und wird daher, insbesondere in einem kurativen Therapieansatz, als unmittelbar patientenrelevant gewertet.

Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)

Operationalisierung

Die Endpunktkategorie progressionsfreies Überleben umfasst im vorliegenden Dossier PFS sowie PFS2.

PFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten ersten Progress nach RECIST-Kriterien oder Eintreten des Todes aus jeglichem Grund (bei fehlender Progression) – unabhängig davon, ob die Patientin die randomisierte Therapie abbricht oder eine andere Antikrebsbehandlung vor der Progression erhält, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist [24, 26]. RECIST 1.1 wurde so modifiziert, dass die Beurteilung der Progression aufgrund neuer Läsionen bei Patientinnen ohne Tumornachweis zu *Baseline* möglich war. Die Bewertung des PFS erfolgte durch die Prüfarzt:innen. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne Progress am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Bewertungstermins aus der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Die Untersuchungen auf einen Progress erfolgten zu Beginn der Behandlung und alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zu Woche 156 und danach alle 24 Wochen (± 7 Tage), bis zur objektiven radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien [24]. Mit Inkrafttreten des aktualisierten Studienprotokolls vom 10.12.2019 wurde für alle Patientinnen, für die nach zweijähriger Behandlung kein Nachweis einer (Rest-)Erkrankung bestand, die Bindung an eine Visitenfrequenz aufgehoben [27]. Für diese Patientinnen sollte nur noch bei Bestehen eines Verdachts aufgrund von Symptomatik oder steigendem CA-125-Level eine radiologische Untersuchung gemäß RECIST-Kriterien durchgeführt werden.

PFS2 ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression (Beurteilung durch die Prüfarzt: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. Die Erhebung von PFS2 erfolgte ab Abbruch der randomisierten Behandlung alle 12 Wochen (± 7 Tage) [24].

Validität

Das PFS ist objektiv und eindeutig quantifizierbar nach den international anerkannten RECIST-Kriterien und erfasst die radiologisch bestimmbare Progression der Tumorerkrankung. PFS wird häufig, wie auch in der Zulassungsbegründenden Studie SOLO1 zu Olaparib, als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet [53]. Die DGHO erkennt PFS als klinisch und somit patientenrelevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht [54, 55]. Des Weiteren bewertete die *Gynecologic Cancer InterGroup* das PFS im Zuge der *Ovarian Cancer Consensus Konferenz* als validen primären Endpunkt und als Surrogat für das OS beim Ovarialkarzinom [56].

Patientenrelevanz

Das primäre Ziel einer Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom ist – unabhängig vom Ausgang der Therapie bestehend aus einer OP und einer Platin-basierten Chemotherapie und

erlangten Tumorfreiheit – das Verhindern bzw. Hinauszögern eines Fortschreitens der Erkrankung. Die Patientenrelevanz von PFS ergibt sich in der Regel aus der Verschlimmerung von tumorassoziierten Symptomen und der Notwendigkeit des Einleitens einer weiteren, oftmals sehr belastenden zytotoxischen Therapie.

Ein Progress kann sich durch eine Verstärkung der Symptome wie Völlegefühl, Blähungen, abdominale Schmerzen, Zunahme der Miktionsfrequenz [9] oder allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung bemerkbar machen. Beim Ovarialkarzinom tritt häufig eine Aszites auf, die sich durch Dyspnoe, Druckempfindlichkeit und Schmerzen im Unterleib, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Fatigue und Bewegungseinschränkungen äußern kann [57]. Patientinnen empfinden dabei Bewegungseinschränkungen, abdominale Distension, Appetitlosigkeit und allgemeine Schwäche als besonders belastende Symptome [30].

Darüber hinaus kommt es nach einem Krankheitsprogress in der Regel zum Einleiten einer Folgetherapie, die beim Ovarialkarzinom meist eine Chemotherapie darstellt, welche weitere Komplikationen und Nebenwirkungen mit sich bringen kann [17].

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 3 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 [58].

Die Bewertung des Endpunktes PFS als eigenständiger und direkt patientenrelevanter primärer Endpunkt entspricht der Einschätzung der EMA [14]. In den Antworten der Gruppe der wissenschaftlichen Berater:innen des Komitees für Humanarzneimittel zur Revision der Krebsbehandlungsleitlinien wird ausgeführt, dass eine Verbesserung des PFS als ein klinisch und patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist [59]. Dies trifft auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des OS zu, unter der Voraussetzung, dass keine Verkürzung des OS vorliegt. Dies beruht aus Sicht der EMA auf der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie. 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 [41, 42]. Weiterhin wurde spezifisch für die Indikation Ovarialkarzinom im Rahmen der „2010 Gynecologic Cancer Intergroup Consensus Conference on Ovarian Cancer“ klargestellt, dass Behandlungen, die das PFS und damit die Zeit ohne zytotoxische Chemotherapien verlängern, bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom von hoher Relevanz seien [60]. In einer Übersichtsarbeit von 2015 zu Endpunkten klinischer Studien in der Indikation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom wird die Ansicht vertreten, dass das PFS als primärer Endpunkt in klinischen Studien zu bevorzugen sei, weil die Interpretation

nicht durch den unbestimmten Einfluss nachfolgender Therapien erschwert wird [61]. Zusätzlich kam eine Meta-Analyse von 37 Studien in der Indikation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom mit einer Gesamtzahl von 15.850 Patientinnen zu dem Ergebnis, dass eine Behandlung, die das PFS verlängert, das OS ebenfalls mit hoher Wahrscheinlichkeit verlängern wird [62].

Das PFS2 ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf.

Zusammenfassend sind die Endpunkte PFS und PFS2 aufgrund des möglichst langen Hinauszögerns der Krankheitsverschlechterung, der Vermeidung von Chemotherapiebedingten Nebenwirkungen sowie des Hinauszögerns der hohen psychischen Belastung der Patient:innen als patientenrelevant zu erachten.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

Operationalisierung

Der Endpunkt TFST bzw. TSST dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Tod nach Abschluss der verblindeten Studienbehandlung, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten und bei denen noch keine Folgetherapie bekannt war, wurden für die statistische Analyse zur letzten verfügbaren Visite zensiert, zu der sie noch keine Folgetherapie erhalten hatten. Die Erhebung der Folgetherapie erfolgte nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation alle 24 Wochen (± 7 Tage) bei Patientinnen ohne Progression, die die Behandlung gemäß Protokoll nach 2 Jahren ohne Anzeichen einer Erkrankung (kein nachweisbarer Tumor [NED] oder CR beendeten bzw. alle 12 Wochen (± 7 Tage) bei Patientinnen, die die Behandlung aus anderen Gründen als Progression beendeten und kein NED oder CR aufwiesen. Für Patientinnen, die die Studienbehandlung aufgrund von Progression abbrachen oder eine Progression nach Ende der Behandlung hatten oder nach einer Progression weiterbehandelt wurden, dann aber die Therapie abbrachen, betrug die Visiten- und damit die Beobachtungsfrequenz alle 12 Wochen (± 7 Tage) [24].

Validität

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 die Patient:innen 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 als Ärzt:in/-Patientinnen-Entscheidung und ohne Protokollvorgaben getroffen und spiegelt somit den Behandlungsalltag wider.

Patientenrelevanz

Bei den Folgetherapien für das rezidierte Ovarialkarzinom handelt es sich entsprechend der Leitlinienempfehlung um eine zytotoxische, chemotherapeutische Behandlung ggf. in Kombination mit Bevacizumab bzw. mit einer nachfolgenden Erhaltungsmonotherapie mit

einem PARP-Inhibitor [9]. Die zur Behandlung eines rezidivierten 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 [9]. Diese Aspekte der Folgetherapien erfahren die Patient:innen direkt. Daher sind sie für die Betroffenen von hoher 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. Die Patient:innen müssen sich außerdem damit auseinandersetzen, dass sich die Therapieoptionen mit jeder erneuten Therapieanwendung reduzieren und die Diagnose lebensbedrohlicher wird.

In der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patient:innen und Ärzt:innen gemeinsam getroffen [9]. Durch das zunehmende Bedürfnis der Patient:innen nach einer partizipativen Entscheidungsfindung bei der Therapie spielt insbesondere die angemessene Aufklärung der Patient:innen über die möglichen Folgetherapien durch ihre Ärzt:innen eine wichtige Rolle [9].

Die TSST ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf sowie auf den Behandlungserfolg der nachfolgenden Therapie.

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

Patientenberichtete Morbidität (EQ-5D VAS)

Operationalisierung

Der standardisierte, generische sowie krankheitsübergreifende Fragebogen (EQ-5D) erfasst die präferenzbasierte Lebensqualität. Der EQ-5D besteht aus einem deskriptiven System und der VAS, mittels der der patientenindividuell wahrgenommene Gesundheitszustand erfasst wird.

Anhand der VAS beurteilte die Patientin ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand). Der EQ-5D-Fragebogen wurde zu *Baseline*, zu Tag 29, dann alle 12 Wochen (± 7 Tage) für 156 Wochen, dann alle 24 Wochen (± 7 Tage) oder bis zum Datenschnitt der primären Analyse ausgefüllt. Zusätzliche Erhebungen erfolgten bei Beendigung der Studienmedikation und 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation. Nach der Krankheitsprogression erfolgte die Erhebung im Rahmen des *Survival Follow-up* alle 12 Wochen. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt.

Für den Gesundheitsstatus basierend auf der VAS werden folgende Analysen durchgeführt:

- Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur Abnahme der VAS des EQ-5D um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu *Baseline*. Für die Analyse wurde ein Ereignis als Verschlechterung gewertet, falls nach der ersten Verschlechterung zur darauffolgenden Visite, im Abstand von mindestens 28 Tagen, eine weitere Verschlechterung dokumentiert wurde oder keine nachfolgende Erhebung bis zum Ende des möglichen Erhebungszeitraumes vorlag. Falls keines der beiden Kriterien erfüllt wurde, erfolgte eine erneute Betrachtung der Kriterien für eine Bestätigung zur zweiten Verschlechterung. Patientinnen, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen bzw. gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D VAS-Erhebung bzw. zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patientinnen, die keine auswertbare Erhebung zu *Baseline* oder keine post-*Baseline*-Erhebung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS.
- Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes 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 Erhebung 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 ohne eine klinisch relevante Verschlechterung im Beobachtungszeitraum verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patientinnen, die keine auswertbare Erhebung zu *Baseline* oder keine post-*Baseline*-Erhebung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS.
 - Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung: Die Analyse erfolgte analog zu der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung, mit der folgenden Ausnahme: Patientinnen, die nach einer klinisch relevanten Verschlechterung keine weitere Erhebung aufwiesen, wurden nicht als Ereignis gewertet, sondern zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert.
- Mittlere Veränderung der VAS des EQ-5D zum Ausgangswert, dargestellt mittels eines *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM) [13]. Die mittlere Veränderung zum Ausgangswert wird in Anhang 4-G präsentiert und nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Entsprechend der 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 betragen [63]. Demzufolge werden

im vorliegenden Dossier Analysen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten gezeigt, um den Anforderungen des G-BA aus der aktuellen Dossiervorlage Rechnung zu tragen.

Validität

Der EQ-5D wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQoL entwickelt. Der EQ-5D ist für die deutsche Bevölkerung validiert [64]. Er besteht aus einer VAS und einem Fragebogen und stellt ein weitverbreitetes und valides Instrument zur Messung der patientenberichteten Lebensqualität dar [65] und wird auch häufig bei onkologischen Indikationen eingesetzt [66].

Patientenrelevanz

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Die Mehrheit der Patient:innen zeigt unspezifische Symptome, die unter Umständen nicht immer zweifelsfrei auf die Erkrankung zurückzuführen sind [9]. Nichtsdestotrotz leiden die Patient:innen unter diesen Symptomen. Am häufigsten weisen die Patient:innen mit Ovarialkarzinom tumorbedingt 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 [67-69]. Bei Ausbreitung der Erkrankung über das Zwerchfell mit pleuralen Ergüssen treten auch Dyspnoe und andere respiratorische Beschwerden auf [70]. Die EQ-5D VAS gibt den patientenberichteten Gesundheitszustand wieder. Es handelt sich also um den individuellen, von den Patient:innen direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand. Daher wird der Endpunkt EQ-5D VAS als patientenrelevant im Rahmen der patientenberichteten Morbidität angesehen.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-O

Operationalisierung

Für die Analyse der patientenberichteten HRQoL wurde der krankheitsspezifische Fragebogen FACT-O verwendet. Der FACT-O ist ein speziell zur Evaluierung der Lebensqualität von Patient:innen mit Ovarialkarzinom entwickelter Fragebogen, der aus dem vollständigen allgemeinen Fragebogen *Functional Assessment of Cancer Therapy - General* (FACT-G) besteht, welcher um einen für das Ovarialkarzinom spezifischen Teil, die sogenannte *Ovarian Cancer-specific Subscale* (OCS), erweitert wurde. Der FACT-G ist eine Zusammenstellung von 27 generellen Fragen, die in 4 Domänen eingeteilt werden: körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden. Das indikationsspezifische Modul umfasst 11 weitere ovarialkarzinomspezifische Fragen.

Die Patientin beurteilte die einzelnen Fragen anhand einer Skala von 0 bis 4 Punkten, womit sich in der Summe 0 bis 152 Punkte ergeben konnten. Dabei zeigen hohe Werte eine hohe Lebensqualität an. Der FACT-O-Fragebogen wurde zu *Baseline*, zu Tag 29, dann alle 12 Wochen (± 7 Tage) für 3 Jahre, dann alle 24 Wochen (± 7 Tage) ausgefüllt. Zusätzliche Erhebungen erfolgten bei Beendigung der Studienmedikation und 30 Tage nach Erhalt der

letzten Dosis der Studienmedikation. Nach der Krankheitsprogression erfolgte die Erhebung im Rahmen des *Survival Follow-up* alle 12 Wochen. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt.

Für den FACT-O wurden folgende Analysen durchgeführt:

- Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur Abnahme des FACT-O-Gesamtscores um $\geq 22,8$ Punkte im Vergleich zu *Baseline*. Für die Analyse wurde ein Ereignis als Verschlechterung gewertet, falls nach der ersten Verschlechterung zur darauffolgenden Visite, im Abstand von mindestens 28 Tagen, eine weitere Verschlechterung dokumentiert wurde oder keine nachfolgende Erhebung bis zum Ende des möglichen Erhebungszeitraumes vorlag. Falls keines der beiden Kriterien erfüllt wurde, erfolgte eine erneute Betrachtung der Kriterien für eine Bestätigung zur zweiten Verschlechterung. Patientinnen, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen bzw. gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der FACT-O-Erhebung bzw. zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patientinnen, die keine auswertbare Erhebung zu *Baseline* oder keine post-*Baseline*-Erhebung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS.
- Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur Abnahme des FACT-O-Gesamtscores um $\geq 22,8$ Punkte im Vergleich zu *Baseline* ohne nachfolgende Erhebung mit einer Veränderung unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu *Baseline*. Patientinnen, die nach einer klinisch relevanten Verschlechterung keine weitere Erhebung 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 vor einer klinisch relevanten Verschlechterung im Beobachtungszeitraum verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patientinnen, die keine auswertbare Erhebung zu *Baseline* oder keine post-*Baseline*-Erhebung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS.
 - Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung: Die Analyse erfolgte analog zu der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung, mit der folgenden Ausnahme: Patientinnen, die nach einer klinisch relevanten Verschlechterung keine weitere Erhebung aufwiesen, wurden nicht als Ereignis gewertet, sondern zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert.
- Mittlere Veränderung des FACT-O zum Ausgangswert, dargestellt mittels eines MMRM [13]. Die mittlere Veränderung wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und daher in Anhang 4-G präsentiert.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten bzw. dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung des Gesamtscores FACT-O werden Analysen mit der Responseschwelle von 22,8 Punkten

(entspricht 15% der Skalenspannweite) dargestellt, um der aktuellen Dossievorlage Rechnung zu tragen [13]. Entsprechende Analysen zu den FACT-O-Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden befinden sich in Anhang 4-G. Diese werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Der FACT-O wurde als Ganzes validiert [71], besteht aus 38 Fragen und gilt als anerkanntes Instrument zur Erhebung der HRQoL in der Indikation Ovarialkarzinom [6, 72]. Der FACT-O-Gesamtscore wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Olaparib vom G-BA als valides Messinstrument zur Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität anerkannt [3, 73].

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete HRQoL erfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden der Patient:innen im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren wird die patientenberichtete HRQoL als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [15, 22]. Auch die EMA gibt Empfehlungen zur Erhebung der Lebensqualität im Rahmen klinischer Studien [74].

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Der Endpunkt UE wurde in der Studie SOLO1 in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Die UESI MDS/AML und neue primäre Malignität (außer MDS/AML) wurden darüber hinaus bis zum Studienende erfasst. Gemäß Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als UE erfasst werden [24]. 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) unterstrichen [75, 76]. Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 24.1) und die Bewertung des Schweregrades gemäß CTCAE-Grad (Version 4.0) [77].

Es werden Ereigniszeitanalysen der folgenden UE dargestellt:

- UE
 - UE (Gesamtrate, SOC und PT)
 - Schwere UE (Gesamtrate CTCAE-Grad ≥ 3 , SOC und PT)
 - SUE (Gesamtrate, SOC und PT)

- Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtrate)
- UESI: MDS und AML, neue primäre Malignität (außer MDS/AML), Pneumonitis (jeweils Gesamtrate, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegend)

Des Weiteren werden diejenigen UE nach SOC und PT deskriptiv (Anzahl, Anteil) dargestellt, die zu einem Therapieabbruch geführt haben.

Ein SUE war definiert als ein UE, welches während der Studienphase auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- führt zum Tod
- ist sofort lebensbedrohlich
- erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit oder zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Fähigkeit normale Tagesabläufe zu bewältigen
- ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler
- ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patientin gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern

Validität

Im Rahmen der Studiendokumentation wurden UE nach international anerkannten Standards erfasst und anhand des MedDRA (Version 24.1) sowie nach CTCAE-Graden (Version 4.0) zusammengefasst [24]. Die Validität der UE ist gegeben.

Patientenrelevanz

Durch das Auftreten von UE kann es neben der Beeinträchtigung der Patient:innen durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen kommen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patient:innen und einer damit einhergehenden reduzierten Therapieadhärenz führen kann. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient:innen 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 [63, 78].

In der Nutzenbewertung berücksichtigte Populationen

Für die Studie SOLO1 liegen 2 separate Kohorten vor, die globale Kohorte und die chinesische Kohorte. Gemäß SAP war eine separate Auswertung der chinesischen Kohorte präspezifiziert, eine gemeinsame gepoolte Auswertung der globalen und chinesischen Kohorte war im SAP

nicht vorgesehen [79]. Letztendlich wurden 5 chinesische Patientinnen sowohl in der globalen als auch in der chinesischen Kohorte berücksichtigt. Für die chinesische Kohorte liegen Daten zum Datenschnitt vom 17.05.2018 vor, diese wurden in einem separaten Studienbericht dargestellt [80]. Aktualisierte Daten für die chinesische Kohorte sind zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht verfügbar, womit sich die medianen Beobachtungsdauern der globalen und der chinesischen Kohorte stark unterscheiden. Dennoch wird aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit eine gepoolte Auswertung aller patientenrelevanten Endpunkte aus beiden Kohorten in Anhang 4-G präsentiert [81]. Für die gepoolte Auswertung wurden dabei die oben genannten 5 chinesischen Patientinnen der globalen Kohorte zugeordnet, um möglichst alle erhobenen Daten bei der Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte zum jeweils letzten verfügbaren Datenschnitt berücksichtigen zu können.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Daten der globalen Kohorte herangezogen. Die Daten der gepoolten Population werden zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da hieraus keine zusätzlich relevanten Informationen, insbesondere in Bezug auf Langzeiteffekte, zu erwarten sind. Dies entspricht dem Vorgehen von IQWiG und G-BA in der ersten Nutzenbewertung von Olaparib im vorliegenden AWG [3, 82].

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS)-Population

Die FAS-Population umfasst alle Patientinnen, die in die globale Kohorte randomisiert wurden. Gemäß des *Intention to treat* (ITT)-Prinzips wurden die Patientinnen entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie erhalten haben und ob sie die Intervention tatsächlich erhalten haben. Demnach entspricht die FAS-Population der ITT-Population. Die FAS-Population wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte mit Ausnahme der Rezidive sowie für alle patientenberichteten Endpunkte (PRO) herangezogen. Für den Endpunkt Rezidive basierte die Analyse auf einer Teilpopulation der FAS-Population, welche nach der kurativ intendierten Therapie aus OP und Platin-haltiger Chemotherapie bei Randomisierung tumorfrei war.

Für die chinesische Kohorte wurde die FAS-Population entsprechend definiert und umfasst alle Patientinnen, die an Zentren in China randomisiert wurden.

Safety Analysis Set (SAS)-Population

Die *Safety Analysis Set* (SAS)-Population umfasst alle Patientinnen der globalen Kohorte, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patientinnen wurden dabei nach der tatsächlich erhaltenen Intervention ausgewertet. Fehlerhaft behandelte Patientinnen (z. B. solche, die randomisiert wurden, um Behandlung A zu erhalten, aber tatsächlich Behandlung B erhalten haben) wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Wenn eine Patientin beide Behandlungen erhalten hat, wurde diese in der Behandlungsgruppe berücksichtigt, deren Behandlung sie zuerst bekommen hat. Das SAS wurde für die Analyse der UE verwendet.

Für die chinesische Kohorte wurde die SAS-Population entsprechend definiert und umfasst alle Patientinnen an Zentren in China, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Auswertung der Endpunkte

Binäranalysen (Rezidivrate)

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmerinnen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und den Anteil (%) der Studienteilnehmerinnen mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch das OR, das RR und die RD mit 95%-KI und p-Wert abgebildet. Der Effektschätzer OR beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, der Effektschätzer RR auf einem Log-Binomial-Modell und der Effektschätzer RD auf einem Binomial-Modell.

Ereigniszeitanalysen (OS, RFS, PFS, PFS2, TFST, TSST, EQ-5D VAS, FACT-O, UE)

Für diese Endpunkte werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Studienteilnehmerinnen mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe und die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive des 95%-KI angegeben. Kaplan-Meier-Kurven sowie Mediane wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt.

Für die Endpunkte OS, PFS, PFS2, TFST, TSST, EQ-5D VAS und FACT-O wurde der Behandlungseffekt (HR) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur mittels einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Das 95%-KI wurde mittels *Profile-Likelihood* berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten *Log-Rank*-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platinbasierte Chemotherapie (CR vs. PR). Grundsätzlich wurden keine Effektschätzer berechnet, wenn in einem Arm keine Ereignisse aufgetreten waren. Lediglich p-Werte wurden in diesen Fällen berechnet.

Für die Endpunkte EQ-5D VAS und FACT-O wurde die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung sowie die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Eine detaillierte Definition dieser Ereigniszeitanalysen ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 und 4.3.1.3.1.6 beschrieben.

Für den Endpunkt RFS wurde eine unadjustierte Cox-Regression verwendet sowie ein unstratifizierter *Log-Rank*-Test, da die Analysepopulation für diesen Endpunkt nur aus Patientinnen mit CR besteht. Auch für die UE wurden aufgrund der teils geringen Ereignisraten auf Ebene der SOC und PT unstratifizierte bzw. unadjustierte Analysen durchgeführt.

Für die gepoolte Auswertung der globalen und der chinesischen Kohorte (siehe Anhang 4-G) wurden für Binäranalysen und Ereigniszeitanalysen dieselben Analysemethoden verwendet wie für die Auswertung der globalen Kohorte.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} 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.

⁵ 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.

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

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

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 SOLO1 nur eine relevante Studie im AWG vorliegt. Daher wurde auf eine Beschreibung der Methodik zu Meta-Analysen verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung wurde eine Operationalisierung gewählt, die eine Zensurierung von Patientinnen ohne weitere Beobachtungen nach der ersten Verschlechterung vorsieht. Diese Operationalisierung einer Sensitivitätsanalyse wurde bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zur Einschätzung der Robustheit von Ergebnissen zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung durch den G-BA herangezogen [83].

Die Sensitivitätsanalyse befindet sich in Anhang 4-G [13].

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 Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend hoher Patienten- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß des Methodenpapiers des IQWiG in jeder der Subgruppen mindestens

10 Patientinnen vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sein [63].

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

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien sowie die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das Methodenpapier 6.1 des IQWiG [63]). Diese Aspekte müssen bei der Bewertung berücksichtigt werden. Eventuelle Effektmodifikationen müssen daher auch hinsichtlich ihrer physiologischen und klinischen Plausibilität diskutiert werden, um sinnvoll eingeordnet werden zu können.

Für die Nutzenbewertung werden folgende Subgruppen für alle Endpunkte betrachtet:

- Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR)
- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- ECOG-PS-Status zu *Baseline* (0 (normale Aktivität) vs. 1 (eingeschränkte Aktivität))
- *Baseline*-CA-125-Wert (\leq oberer Normwertbereich [ULN]) vs. $>ULN$)
- FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose (Stadium III vs. Stadium IV)
- Region (Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)
- *BRCA*-Mutationstyp (*BRCA1* vs. *BRCA2*) (durch *Myriad Companion diagnostic* [CDx] bestätigt)
- Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn (makroskopische Resterkrankung vs. keine makroskopische Resterkrankung)
- Abstammung (weiß vs. andere (schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, hawaiianische Ureinwohner oder Ureinwohner anderer pazifischer Inseln oder andere))

Alle laut VerfO vorgeschriebenen, relevanten Subgruppen werden im Dossier dargestellt. Die Betrachtung einer Subgruppe nach Geschlecht ist in der vorliegenden Studie nicht sinnvoll. 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 der Subgruppenmerkmale FIGO-Stadium und makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn charakterisiert. Darüber hinaus war in der Studie SOLO1 das Subgruppenmerkmal Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie die Stratifizierungsvariable der Randomisierung. Zusätzlich zu den durch die VerFO vorgegebenen Subgruppen werden präspezifizierte Subgruppen dargestellt (siehe Tabelle 4-44).

Für alle präspezifizierten Subgruppenanalysen wurde die im Studienprotokoll festgelegte Kategorisierung verwendet, falls die Trennpunkte für die Nutzenbewertung sinnvoll waren. Für das Subgruppenmerkmal *BRCA*-Mutationstyp (1 vs. 2) wurden, da weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind, die Patientinnen der Subgruppe *BRCA1/2* (beide) von den Subgruppenanalysen ausgeschlossen. Auch die Patientinnen, die im Myriad-Test ein negatives Ergebnis hatten, wurden von den Subgruppenanalysen ausgeschlossen.

Bei der Darstellung der Subgruppenanalysen zur Region wurde auf die präspezifizierten Subgruppenkategorisierungen Nordamerika vs. Rest der Welt sowie Brasilien, Polen, Russland, Japan, Korea vs. Rest der Welt verzichtet. Stattdessen werden die für das Dossier adäquaten Subgruppenkategorien Europa vs. Asien vs. Rest der Welt betrachtet.

Die Subgruppenanalyse bezüglich der Abstammung wurde abweichend von der Präspezifizierung unterteilt in weiß vs. andere. Für die Subgruppe andere erfolgte eine Zusammenlegung der Kategorien schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, indianische Ureinwohnerinnen oder Ureinwohnerinnen Alaskas, hawaiianische Ureinwohnerinnen oder Ureinwohnerinnen anderer pazifischer Inseln oder andere.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem *Likelihood-Ratio*-Test aus einem *Cox-Proportional-Hazard*-Modell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Für die Rezidivrate basierte der p-Wert des Interaktionstests auf einem *Likelihood-Ratio*-Test aus einer Log-Binomial-Regression mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G des vorliegenden Dossiers abgelegt [13].

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

Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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^{13, 14, 15}

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

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

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

¹⁴ 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

¹⁵ 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.*

Ein indirekter Vergleich war nicht notwendig, da eine direkt vergleichende Studie vorlag. 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 4-4: 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
SOLO1 (D0818C00001)	ja	ja	laufend	Start der Studie: 26.08.2013 Datenschnitte: 17.05.2018 (primärer Datenschnitt) 05.03.2020 (5-Jahres-Follow-up) 07.03.2022 (7-Jahres-Follow-up)	Olaparib, Placebo
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 ist auf dem Stand vom 10.01.2023.

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

Tabelle 4-5: 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.

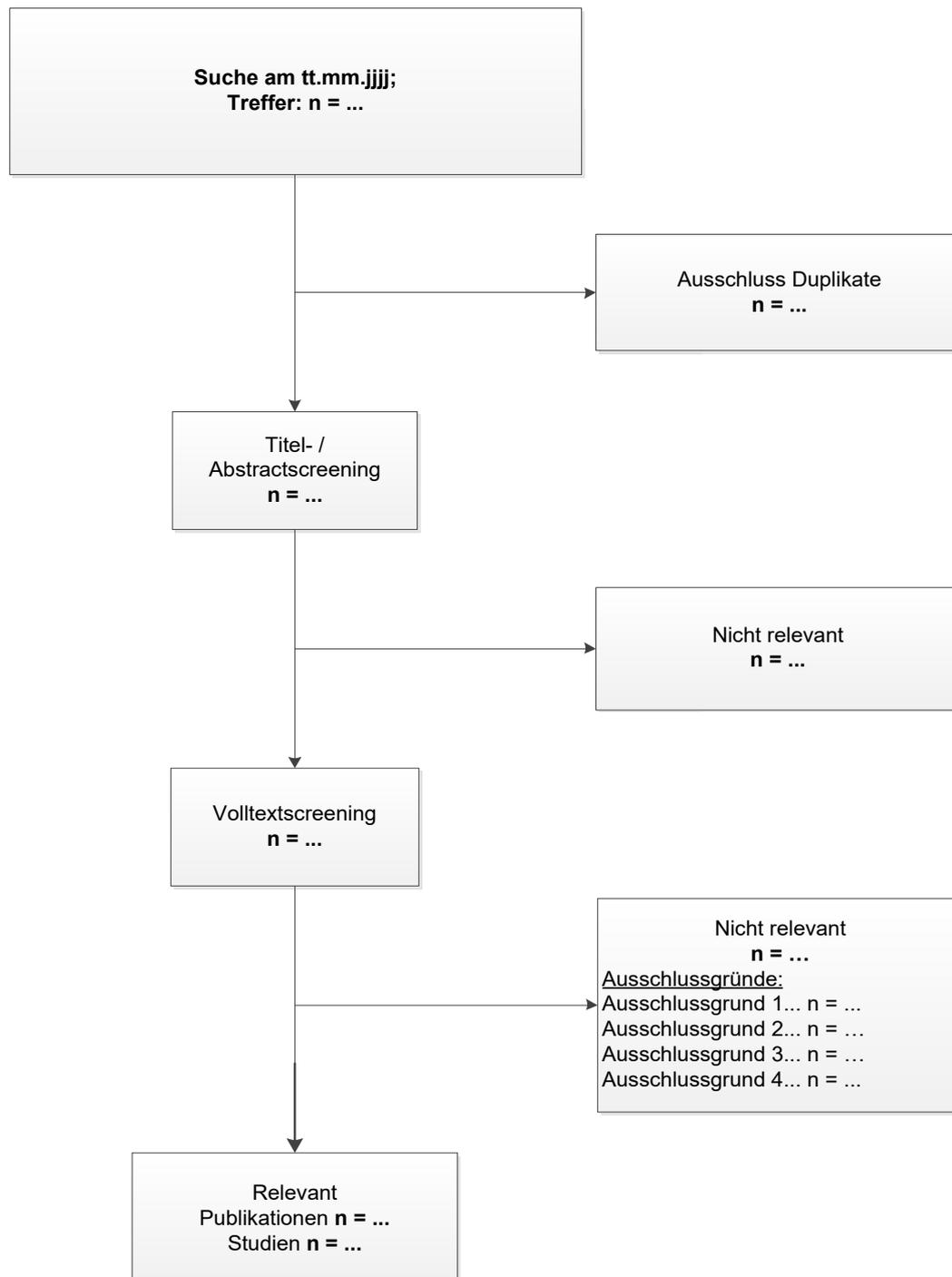


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 10.01.2023 nach randomisierten kontrollierten Studien zu Olaparib ergab insgesamt 1.570 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=397) wurden die verbleibenden 1.173 Treffer von 2 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 1.162 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen (Abbildung 4-2). 11 verbleibende Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Dies führte zum Einschluss von 9 Publikationen, darunter 1 Erratum und 1 Korrektur zu 2 Publikationen (Abbildung 4-2).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche 9 relevante Publikationen zu 1 randomisierten kontrollierten Studie (SOLO1) [84-92]. Für das Dossier werden die Informationen des vorliegenden Studienberichtes verwendet.

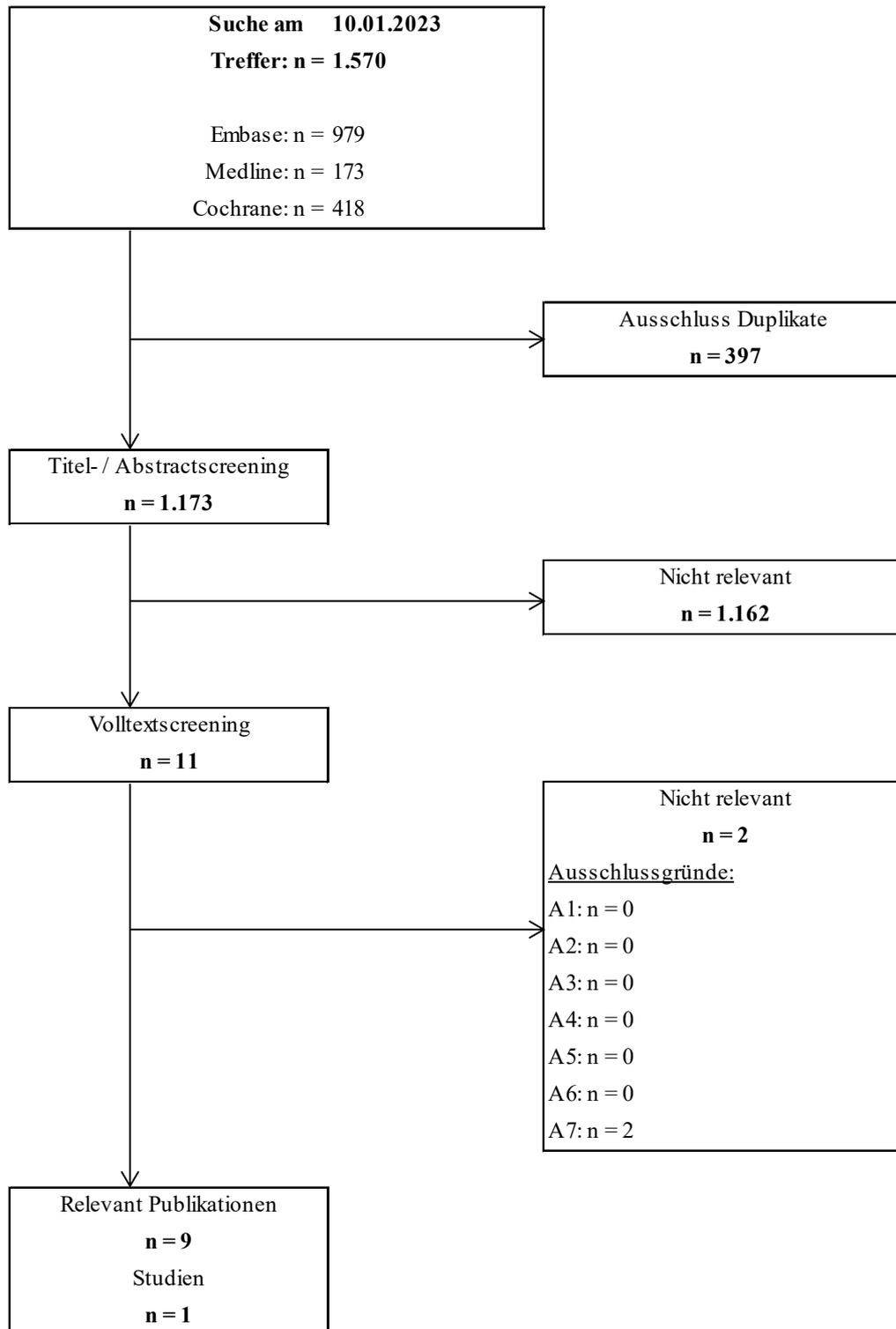


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SOLO1 (D0818C00001)	ClinicalTrials.gov [NCT01844986] [93] EU-CTR [2013-001551-13] [94] WHO-ICTRP [NCT01844986] [95] [JPRN-JapicCTI-132360] [96] AMIce [97]	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Die Tabelle ist auf dem Stand vom 10.01.2023.

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 4-4) 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 4-7: 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)
SOLO1 (D0818C00001)	Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2019-07-15-D-464) [23] IQWiG Nutzenbewertung (A19-56) [82] Tragende Gründe [3]	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 09.01.2023.

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 4-8: 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])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert – Beobachtendes Abwarten						
SOLO1 (D0818 C00001)	ja	ja	nein	ja [53, 98, 99]	ja [93-97]	ja [3, 23, 82, 84-92]
<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. 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 4-9: 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
SOLO1	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Olaparib:Placebo); Cross-Over war nicht erlaubt	Erwachsene Patientinnen mit einem neu diagnostizierten, <i>BRCA1/2</i> -mutierten, fortgeschrittenen, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die auf eine Platinbasierte Chemotherapie ansprechen	<p><u>Globale Kohorte:</u></p> <p><u>Olaparib:</u> 260 Patientinnen</p> <p><u>Placebo:</u> 131 Patientinnen</p> <p><u>Chinesische Kohorte:</u></p> <p><u>Olaparib:</u> 44 Patientinnen</p> <p><u>Placebo:</u> 20 Patientinnen</p>	<p><u>Behandlung:</u></p> <p>Randomisierung innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Chemotherapie</p> <p>Behandlung bis zu 2 Jahre oder bis zur objektiv gemessenen, radiologischen Krankheitsprogression per RECIST^a.</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u></p> <p>Ab Beendigung der Studienbehandlung bis zum OS-Ereignis oder Studienende.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 17.05.2018 (primärer Datenschnitt) 05.03.2020 (5-Jahres-Follow-up) 07.03.2022 (7-Jahres-Follow-up)</p>	<p><u>Ort:</u></p> <p>Primärstudie: 118 Studienzentren in 15 Ländern: Australien, Brasilien, China, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea Großbritannien und USA</p> <p>Chinesische Kohorte: 15 Zentren in China</p> <p><u>Zeitraum:</u></p> <p>Primärstudie: Erste Patientin eingeschlossen: 26.08.2013; laufende Studie</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> PFS</p> <p><u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> OS, PFS2, FACT-O, EQ-5D-5L, TFST, TSST, UE</p>
<p>a: Eine Weiterbehandlung über 2 Jahre hinaus war nur möglich, wenn die Erkrankung weiterhin radiologisch nachweisbar war. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

Studie	Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SOLO1	600 mg Olaparib (300 mg Filmtabletten zweimal täglich) zur oralen Einnahme	Placebo (Filmtabletten zweimal täglich) zur oralen Einnahme	Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie. Patientinnen haben vor Randomisierung mindestens 6 und höchstens 9 Zyklen einer Platin-basierten, Chemotherapie erhalten. Die Behandlung mit Bevacizumab während oder im Anschluss an die Chemotherapie war nicht erlaubt. Falls die Platin-basierte Behandlung aufgrund von Toxizität gegenüber der Platin-Therapie abgebrochen wurde, müssen die Patientinnen mindestens 4 Zyklen der Platin-basierten Behandlung erhalten haben.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen SOLO1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

SOLO1	Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
Angaben zur Demografie		
Alter (in Jahren):		
MW (STD)	53,6 (9,38)	53,4 (9,79)
Median	53,0	53,0
Altersgruppen: n (%)		
<50 Jahre	94 (36,2)	48 (36,6)
≥50-<65 Jahre	131 (50,4)	64 (48,9)
≥65 Jahre	35 (13,5)	19 (14,5)
Abstammung: n (%)		
Weiß	214 (82,3)	106 (80,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (0,8)	2 (1,5)
Asiatisch	39 (15,0)	20 (15,3)
Indianische Ureinwohnerinnen oder Ureinwohnerinnen Alaskas	0	1 (0,8)
Hawaiianische Ureinwohnerinnen oder Ureinwohnerinnen anderer pazifischer Inseln	1 (0,4)	1 (0,8)

SOLO1	Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
Andere	4 (1,5)	1 (0,8)
Ethnische Abstammung: n (%)		
Hispanisch oder Latino	11 (4,2)	7 (5,3)
Nicht hispanisch oder Latino	249 (95,8)	124 (94,7)
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS: n (%)		
0: Normale Aktivität	200 (76,9)	105 (80,2)
1: Eingeschränkte Aktivität	60 (23,1)	25 (19,1)
Fehlend	0	1 (0,8)
gBRCA-Status gemäß Myriad: n (%)		
BRCA-mutiert	253 (97,3)	130 (99,2)
BRCA VUS	1 (0,4)	0
BRCA-Wildtyp	2 (0,8)	0
Fehlend	4 (1,5)	1 (0,8)
tBRCA-Status gemäß Foundation Medicine: n (%)		
BRCA-mutiert	214 (82,3)	110 (84,0)
BRCA VUS	3 (1,2)	2 (1,5)
BRCA-Wildtyp	10 (3,8)	2 (1,5)
Fehlend	33 (12,7)	17 (13,0)
Tumordifferenzierungsgrad: n (%)		
G1 (gut differenziert)	0	0
G2 (mäßig differenziert)	26 (10,0)	12 (9,2)
G3 (schlecht differenziert)	215 (82,7)	105 (80,2)
G4 (undifferenziert)	5 (1,9)	4 (3,1)
GX (nicht bewertbar)	14 (5,4)	10 (7,6)
Primäre Tumorlokalisation: n (%)		
Eierstock	220 (84,6)	113 (86,3)
Eileiter	22 (8,5)	11 (8,4)
Primäres Bauchfell	15 (5,8)	7 (5,3)
Andere	3 (1,2)	0
Eierstock, Eileiter, Bauchfell, Omentum	1 (0,4)	0
Bauchfell und Eierstock betreffend	1 (0,4)	0
Tubo-Ovarial	1 (0,4)	0

SOLO1	Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
FIGO-Stadien: n (%)		
Stadium III	5 (1,9)	2 (1,5)
Stadium IIIA	10 (3,8)	5 (3,8)
Stadium IIIB	27 (10,4)	7 (5,3)
Stadium IIIC	178 (68,5)	91 (69,5)
Stadium IV	40 (15,4)	26 (19,8)
Histologischer Typ: n (%)		
Serös	245 (94,2)	130 (99,2)
Endometrioid	9 (3,5)	0
Gemischt, epithelial	5 (1,9)	1 (0,8)
Andere	1 (0,4)	0
Serös papillär	1 (0,4)	0
Ansprechen auf vorangegangene Platin- basierte Chemotherapie: n (%)		
Gemäß Randomisierung		
Klinisch vollständiges Ansprechen	213 (81,9)	107 (81,7)
Partielles Ansprechen	47 (18,1)	24 (18,3)
Eingetragen im eCRF		
Klinisch vollständiges Ansprechen	189 (72,7)	101 (77,1)
Partielles Ansprechen	71 (27,3)	30 (22,9)
Quelle: [98] Datenschnitt: 18.05.2018 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 SOLO1 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit einem neu diagnostizierten, fortgeschrittenen, *BRCA1/2*-mutierten, *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ohne Bevacizumab ein CR oder PR hatten.

Vor Randomisierung in die Studie mussten die Patientinnen eine zytoreduktive OP und/oder eine Biopsie sowie mindestens 6 und höchstens 9 Behandlungszyklen einer Platin-basierten Chemotherapie erhalten haben und nach Bewertung der Prüfer:innen ein CR oder ein PR erreicht haben. Die Behandlung mit Bevacizumab während oder im Anschluss an die Chemotherapie war nicht erlaubt. Falls die Platin-basierte Behandlung aufgrund einer Toxizität gegenüber der Platin-Therapie abgebrochen wurde, mussten die Patientinnen mindestens 4 Zyklen der Platin-basierten Therapie erhalten haben. Die Randomisierung musste innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der Chemotherapie erfolgen. Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 391 Patientinnen mittels Sprachdiagnosesystem (IVRS)/Web-basiertes Dialogsystem (IWRS) in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert (260 Olaparib und 131 Placebo). Die für die Randomisierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). An jedem Behandlungstag nahmen die Patientinnen oral zweimal täglich (morgens und abends) jeweils 2 Olaparib-Filmtabletten (300 mg) oder 2 Placebo-Filmtabletten ein. 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-Filmtabletten gewährleistet.

Die Studientherapie sollte bis zu 2 Jahre oder bis zu einer objektiv radiologisch bestätigten Progression fortgeführt werden, je nachdem was früher auftrat und so lange die Patientin nach Bewertung der Prüfer:innen von der Therapie profitierte und nicht andere Abbruchkriterien erfüllte. Bei Patientinnen, deren Krankheit weiterhin nachweisbar, aber stabil blieb und bei progredient gewordenen Patientinnen konnte die Behandlung fortgeführt werden, wenn es nach Bewertung der Prüfer:innen im besten Interesse der Patientin lag. Bei Patientinnen, deren Krankheit nach 2 Jahren nicht nachweisbar war, sollte die Behandlung beendet werden.

Eine Entscheidung über ein Fortsetzen der Therapie über die 2 Jahre hinaus wurde erst nach Bestimmung des Krankheitsstatus gemäß RECIST-Kriterien zu Woche 108 und/oder nach Beurteilung der klinischen Konstitution der Patientin gefällt. Ein Fortführen der Behandlung über Woche 108 hinaus, welches lediglich auf der klinischen Progression basierte, war erst nach einer Fall-zu-Fall-Entscheidung mit den Studienärzten:innen des Sponsors (AstraZeneca) erlaubt.

Während der ersten 4 Wochen erfolgte die Studienvisite wöchentlich (zu Tag 1, 8, 15, 22, 29) und danach alle 4 Wochen bis zu Woche 108. Wenn eine Patientin die Studientherapie abbrach oder einen Progress hatte, erfolgte die Studienvisite alle 12 Wochen für bis zu 3 Jahre und danach alle 24 Wochen. Nach Abbruch der Studienbehandlung basierte die weitere Behandlung

auf der Entscheidung der Prüffärzt:innen. Alle weiteren systemischen Anti-Krebsbehandlungen wurden bis zum Tod, bis zum *Loss to Follow-up* oder bis zum Zurückziehen der Einverständniserklärung erfasst. Zusätzlich zu den regulären 12-wöchentlichen Visiten wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Überlebensstatus erfasst.

Die Primärstudie wurde weltweit in 15 Ländern und 118 Studienzentren durchgeführt. Die erste Patientin wurde am 26.08.2013 in die Studie eingeschlossen. Es handelt sich um eine noch laufende Studie. Zusätzlich zu der globalen Rekrutierung wurde in China eine Kohorte von 64 Patientinnen randomisiert. 5 dieser Patientinnen waren bereits während der globalen Rekrutierung randomisiert worden, sodass sie sowohl in der globalen als auch in der chinesischen Kohorte enthalten sind. Die restlichen 59 chinesischen Patientinnen wurden, nachdem die globale Rekrutierung abgeschlossen war, randomisiert und in die chinesische Kohorte einbezogen. Die Daten der chinesischen Kohorte werden zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen, insbesondere in Bezug auf Langzeiteffekte, zu erwarten sind. Dies entspricht dem Vorgehen von IQWiG und G-BA in der ersten Nutzenbewertung von Olaparib im vorliegenden AWG [3, 82]. Aktualisierte Daten sind zum aktuellen Stand nicht verfügbar, womit sich die medianen Beobachtungsdauern der globalen und der chinesischen Kohorte außerdem stark unterscheiden. Die Ergebnisse der gesamten chinesischen Kohorte werden in einem separaten Studienbericht dargestellt [80]. Dennoch wird aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit eine gepoolte Auswertung aller patientenrelevanten Endpunkte mit Patientinnen aus beiden Kohorten in Anhang 4-G präsentiert [81].

Für die Endpunkte OS, Rezidive, PFS, PFS2, TFST, TSST und die Auswertungen zur Sicherheit wird der Datenschnitt vom 07.03.2022 dargestellt. Für die Endpunktkategorien patientenberichtete Morbidität und HRQoL wird der Datenschnitt vom 17.05.2018 herangezogen.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 4-12: Behandlungs- und Beobachtungsdauer Studie SOLO1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Zielpopulation	Olaparib	Placebo
Behandlungsdauer^a (Wochen)		
n	260	130
Median	106,9	60,3
Min; Max	0; 424	1; 265
Beobachtungsdauer für OS^b (Monate)		
n	260	131
Median	85,95	67,42
Min; Max	0,5; 99,4	0,7; 99,5

Studie SOLO1 Zielpopulation	Olaparib	Placebo
Beobachtungsdauer für PFS^b (Monate)		
n	260	131
Median	35,65	11,89
Min; Max	0,0; 96,7	0,0; 87,4
Beobachtungsdauer für PFS2^b (Monate)		
n	260	131
Median	50,81	32,20
Min; Max	0,0; 96,7	0,0; 96,7
Beobachtungsdauer für RFS^b (Monate)		
n	213	107
Median	39,79	14,62
Min; Max	0,0; 94,6	0,0; 87,4
Beobachtungsdauer für TFST^b (Monate)		
n	260	131
Median	50,60	14,82
Min; Max	0,3; 97,5	0,0; 96,9
Beobachtungsdauer für TSST^b (Monate)		
n	260	131
Median	74,66	35,84
Min; Max	0,3; 97,5	0,0; 96,9
Beobachtungsdauer für FACT-O^c (Monate)		
n	260	131
Median	36,07	33,35
Min; Max	0,0; 52,7	0,0; 52,2
Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS^c (Monate)		
n	260	131
Median	36,07	33,35
Min; Max	0,0; 52,7	0,0; 52,2
Beobachtungsdauer für UE^d (Monate)		
Behandelte Patientinnen	260	130
Median	25,56	14,85
Min; Max	1,1; 97,5	1,3; 61,0

Studie SOLO1 Zielpopulation	Olaparib	Placebo
Beobachtungsdauer für UESI^e (Monate)		
Behandelte Patientinnen	260	130
Median	85,80	67,42
Min; Max	0,5; 99,4	4,4; 99,5
<p>Quelle: [13, 53]</p> <p>Datenschnitt: 17.05.2018 (patientenberichtete Morbidität und HRQoL), 07.03.2022 (OS, Rezidive, PFS, PFS2, Rezidive, TFST, TSST und Sicherheit)</p> <p>a: Die Behandlungsdauer (in Tagen) ist definiert als (Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis +1).</p> <p>b: Die Beobachtungsdauer für Ereigniszeitanalysen ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Datum, zu dem für den jeweiligen Endpunkt Daten erhoben wurden.</p> <p>c: Die Beobachtungsdauer für den FACT-O und EQ-5D VAS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten der folgenden Zeitpunkte: letztes Datum, zu dem Daten für den jeweiligen Fragebogen erhoben wurden; Tod oder Datenschnitt.</p> <p>d: Die Beobachtungsdauer für UE ist definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datenschnitt; Abbruch der Studienmedikation +30 Tage oder Tod.</p> <p>e: Für das UESI Pneumonitis wurde die Beobachtungsdauer analog zu der Beobachtungsdauer der UE definiert. Die Beobachtungsdauer für die restlichen UESI ist definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datenschnitt; Tod oder Studienabbruch.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Im Olaparib-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer 106,9 Wochen, im Placebo-Arm war die mediane Behandlungsdauer mit 60,3 Wochen deutlich kürzer.

Die mediane Beobachtungsdauer für das OS betrug unter Olaparib 85,95 Monate, unter Placebo betrug sie 67,42 Monate.

Für das PFS, das PFS2, das RFS, die TFST und die TSST zeigte sich im Olaparib-Arm ebenfalls eine längere mediane Beobachtungsdauer als im Placebo-Arm. Der Unterschied der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen betrug für diese Endpunkte zwischen 18,61 und 38,82 Monate.

Für die Fragebögen FACT-O und EQ-5D VAS betrug die mediane Beobachtungsdauer im Olaparib-Arm 36,07 Monate, im Placebo-Arm waren es 33,35 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für die UE betrug 25,56 Monate im Olaparib-Arm und 14,85 Monate im Placebo-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer für die UESI betrug 85,80 Monate im Olaparib-Arm und 67,42 Monate im Placebo-Arm.

Studienpopulation

Insgesamt 391 Patientinnen wurden in einem Verhältnis von 2:1 der Behandlung mit Olaparib (260 Patientinnen) und Placebo (131 Patientinnen) zugeteilt. Die für die Randomisierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR).

Die demografischen Merkmale und anderen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Patientinnen im Olaparib- und Placebo-Arm insgesamt ausgewogen. Die Patientinnen im Olaparib-Arm waren im Mittel 53,6 Jahre alt und damit etwa gleichaltrig wie die Patientinnen im Placebo-Arm (53,4 Jahre). Die Patientinnen wiesen überwiegend die Abstammung=weiß auf, im Olaparib-Arm zu 82,3% und im Placebo-Arm zu 80,9%. In beiden Behandlungsarmen war die ethnische Abstammung bei etwa 95% der Patientinnen nicht hispanisch oder Latino (Olaparib: 95,8%; Placebo: 94,7%).

Die Patientinnen wiesen überwiegend einen ECOG-PS von 0 auf (Olaparib: 76,9%; Placebo: 80,2%). Bis auf eine Patientin, bei der der ECOG-PS unbekannt ist, wiesen alle weiteren Patientinnen einen ECOG-PS von 1 auf.

Gemäß Myriad-Test wurde bei der Mehrheit der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen eine *gBRCA*-Mutation nachgewiesen (Olaparib: 97,3%; Placebo: 99,2%). Die Mehrheit der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen hatte eine *BRCAl*-Genmutation (Olaparib: 73,5%; Placebo: 69,5%).

Auch hinsichtlich des Tumordifferenzierungsgrades waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die meisten Patientinnen zeigten einen schlecht differenzierten Tumor (G3) (Olaparib-Arm 82,7%; Placebo-Arm 80,2%).

Der Tumor war bei den meisten Patientinnen primär im Eierstock lokalisiert (Olaparib: 84,6%; Placebo: 86,3%). Die meisten Patientinnen in beiden Behandlungsgruppen wiesen das FIGO-Stadium IIIC oder IV (Stadium IIIC: Olaparib: 68,5%; Placebo: 69,5% und Stadium IV: Olaparib: 15,4%; Placebo: 19,8%) auf. In Hinblick auf die Histologie war die Mehrheit der Tumore serös (Olaparib: 94,2%; Placebo: 99,2%).

Die Stratifizierungsvariable Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie war aufgrund der Randomisierung in der Studienpopulation zwischen beiden Behandlungsgruppen gut balanciert. In beiden Behandlungsarmen hatte die Mehrzahl der Patientinnen ein CR bei Randomisierung (über die Bewertung der Prüfer:innen definiert als normales CA-125 und keine über bildgebende Verfahren nachgewiesene Erkrankung), dies waren im Olaparib-Arm 81,9% der Patientinnen, im Placebo-Arm 81,7% der Patientinnen. Ein PR (über die Bewertung der Prüfer:innen definiert als eine Reduktion des Tumolvolumens während der Chemotherapie um $\geq 30\%$ oder keine über bildgebende Verfahren nachgewiesene Erkrankung bei gleichzeitigem nicht normalisiertem CA-125) lag bei 18,1% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 18,3% der Patientinnen im Placebo-Arm vor.

Angaben zur Disposition zu den betrachteten Datenschnitten sind in Anhang 4-E aufgeführt.

Die Charakterisierung der Studienpopulation für die gepoolte Auswertung der globalen und chinesischen Kohorte ist in Anhang 4-G zu finden [81].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die deutsche und europäische Leitlinie für die Therapie des Ovarialkarzinoms sind weitestgehend konform, sodass innerhalb der europäischen Zentren von einer äquivalenten Versorgung der Patientinnen auszugehen ist [9, 70, 100]. Auch in den meisten außereuropäischen Zentren kann aufgrund der weiteren internationalen Leitlinien angenommen werden, dass der dortige Behandlungsstandard der medizinischen Versorgung in Europa entspricht angenommen werden, dass der Behandlungsstandard der medizinischen Versorgung in Europa entspricht [101].

Für das vorliegende AWG erbringt AstraZeneca den Nachweis des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber *Beobachtendem Abwarten* als zVT, welche in der Studie SOLO1 durch den Placebo-Arm hinreichend abgedeckt ist. In der Studie SOLO1 wurde bis zu Woche 156 alle 12 Wochen und danach alle 24 Wochen eine körperliche Untersuchung, eine Bestimmung der Tumormarker und Untersuchungen mittels CT oder MRT durchgeführt. In der aktuellen S3-Leitlinie werden als Therapiemonitoring während der Erhaltungstherapie alle 3 Monate eine körperliche Untersuchung und die Bestimmung von Tumormarkern empfohlen. Zusätzlich kann bei Symptomen bzw. bei Verdacht auf ein Rezidiv/Progression alle 3-6 Monate ein CT/MRT, ggf. PET-CT oder PET-MRT durchgeführt werden. Die S3-Leitlinie weist darauf hin, dass bezüglich der gewählten Zeitintervalle Abweichungen in Form einer Intensivierung oder geringeren Frequenz auch möglich sind [9].

Die Patientencharakteristika aus der Studie SOLO1 wurden mit der Auswertung des Qualitätssicherungsprogramms der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) verglichen. Ziel dieses seit 2004 durchgeführten Programms ist die Erfassung und Analyse der in Deutschland angewandten Therapien des Ovarialkarzinoms und gibt einen umfangreichen Einblick in den deutschen Versorgungsalltag [102]

Die Altersverteilung der Zielpopulation in der Studie SOLO1 deckt sich mit den Angaben aus der QS-OVAR, in der der Großteil der Patientinnen älter als ≥ 50 Jahre war [102]. Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation sind bei Erstdiagnose deutlich jünger als Patientinnen in der Biomarker-unselektierten Population [103].

In die Studie SOLO1 wurden nur Patientinnen mit *high-grade* epitheliale Ovarialkarzinom eingeschlossen. Hierzu werden die serösen, endometrioiden und klarzelligen Karzinome gezählt, wobei seröse Karzinome den häufigsten histologischen Typ darstellen [68, 70, 104, 105]. Entsprechend wies der Großteil der Patientinnen in der Studie SOLO1 ein *high-grade* seröses Karzinom auf. Die Verteilung der histologischen Subtypen entspricht der Verteilung der QS-OVAR [102]. In der Studie SOLO1 waren keine Patientinnen mit klarzelligem Karzinom eingeschlossen. Für Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium der klarzelligen Tumoren ist die Prognose generell schlechter als die der serösen Tumoren, da klarzellige Tumoren zur Resistenzbildung gegen die Standardchemotherapeutika tendieren [70]. Folglich

sprechen diese Patientinnen schlechter auf eine Erstlinien-Chemotherapie an, wodurch sich das Fehlen dieses histologischen Typs in der Studie SOLO1 erklären lässt.

Hinsichtlich des ECOG-PS ist die Studie SOLO1 mit der QS-OVAR vergleichbar. In der QS-OVAR wies die Mehrheit der Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium einen ECOG-PS 0 oder 1 auf [106].

Bezüglich der Vorbehandlung entsprechen die in die Studie SOLO1 eingeschlossenen Patientinnen dem deutschen Versorgungskontext. Durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie war sichergestellt, dass bei nahezu allen Patientinnen eine primäre zytoreduktive OP durchgeführt worden war und sie nachfolgend mit einer Platin-haltigen Chemotherapie vorbehandelt waren. Dies entspricht den Vorgaben der deutschen S3-Leitlinie [9].

Die in der Studie SOLO1 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 QS-OVAR übereinstimmt. Weitere häufig verwendete Arzneimittel im Rahmen der Folgetherapien waren Doxorubicin, Gemcitabin, Bevacizumab oder Taxane, also Therapien, die zur Behandlung des rezidierten Ovarialkarzinoms empfohlen werden [9]. Seit der Verfügbarkeit von PARP-Inhibitoren für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom gewinnen diese Therapien immer mehr an Bedeutung, was sich auch in der Studie SOLO1 in der hohen Rate an Patientinnen, die auf eine PARP-Therapie wechseln, widerspiegelt.

In die Studie SOLO1 wurden größtenteils weiße Patientinnen eingeschlossen. Damit entspricht die Studienpopulation in diesem Punkt ebenfalls dem deutschen Versorgungskontext.

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 monitoriert, es wurden Audits durchgeführt und ein externes unabhängiges Datenüberwachungskomitee überprüfte die Daten zur Patientensicherheit und Wirksamkeit.

Insgesamt kann die Studie SOLO1 hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie und somit der Zusatznutzenbewertung auf den deutschen Versorgungskontext ist daher uneingeschränkt gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SOLO1	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 SOLO1 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 mithilfe eines IWRS/IVRS. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR).

Die Analysen zur Wirksamkeit und zu patientenberichteten Endpunkten wurden wie im SAP präspezifiziert anhand der Randomisierung durchgeführt, unabhängig davon, ob die Patientinnen die zugeordnete Medikation tatsächlich erhalten haben oder nicht (FAS). Dies entspricht der Intention einer Phase-III-Studie, die Patientinnen gemäß ihren zu Studieneinschluss erhobenen Merkmalen und entsprechend ihrer bei Randomisierung zugeteilten Gruppe zu betrachten (ITT). Die Analysen zur Sicherheit wurden an allen randomisierten Patientinnen, welche mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, durchgeführt. Die Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppe erfolgte entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation, unabhängig davon, ob dies die beabsichtigte randomisierte Therapie war oder ob sie die Therapie erhalten haben (SAS). Patientinnen, die mehr als eine Behandlung erhalten haben, wurden basierend auf ihrer anfänglichen 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 erfolgt eine Verblindung der Studientherapie für die Patientinnen und 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. Eine Entblindung war im Falle von unerwarteten SUE,

die im Verdacht standen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Zusammenhang zu stehen, möglich.

Per Protokoll der Studie SOLO1 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 4-14: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				Lebensqualität	Sicherheit
	OS	Rezidivrate, RFS	PFS, PFS2	TFST, TSST	EQ-5D VAS	FACT-O	UE
SOLO1	ja	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 Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
SOLO1	<p>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. Das OS war sekundärer Endpunkt der Studie SOLO1.</p> <p>Die Visiten erfolgten in den ersten 4 Behandlungswochen nach Randomisierung wöchentlich (Tag 8, 15, 22 und 29). Anschließend erfolgten die Visiten alle 4 Wochen. Sobald eine Patientin die Studienbehandlung aufgrund von Progression abbrach oder eine Progression hatte, wurden die Visiten auf alle 12 Wochen reduziert. Für Patientinnen ohne Progression, die die Behandlung gemäß Protokoll nach 2 Jahren ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED oder CR) beendeten, erfolgten die Visiten alle 24 Wochen bis zur ersten Progression. Zusätzlich zu den regelmäßigen Kontakten wurden die Patientinnen in den 7 Tagen nach einem Datenschnitt für jede Überlebensanalyse kontaktiert.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

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

SOLO1 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 Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Versterben unabhängig von der Todesursache. Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der statistischen Analyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Der Endpunkt „Tod“ ist stets objektiv feststellbar.

Die Patientinnen und das Studienpersonal waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen Gründen vorgesehen. Die Studienmedikation wurde bei 39 Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 52 Patientinnen im Placebo-Arm entblindet [13].

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten Studie SOLO1 erfolgte 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 liegen nicht vor. Unter Einbezug der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial 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 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
OS	260	84 (32,3)	NE [NE; NE]	131	65 (49,6)	75,2 [65,4; NE]	0,55 [0,40; 0,76]; 0,0004

Datenquellen: [13].
Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: FAS.
a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). HR<1 zugunsten von Olaparib.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Olaparib-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 32,3% der Patientinnen (84 von 260) im Vergleich zu 49,6% (65 von 131) im Placebo-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde im Olaparib-Arm nicht erreicht. Im Placebo-Arm lag die mediane Überlebenszeit bei 75,2 Monaten. Unter der Behandlung mit Olaparib zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 0,55 [0,40; 0,76]; p=0,0004).

In Abbildung 4-3 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben dargestellt. Spätestens ab Monat 48 zeigt sich eine deutliche und anhaltende Separierung der Kurven zugunsten von Olaparib. Nach 60 Monaten bzw. 5 Jahren betrug der geschätzte Anteil noch lebender Patientinnen im Olaparib-Arm 73,1%, im Placebo-Arm 63,4%. Nach 84 Monaten bzw. 7 Jahren betrug der geschätzte Anteil noch lebender Patientinnen im Olaparib-Arm noch 67%, während im Placebo-Arm lediglich 46,5% der Patientinnen am Leben waren [53].

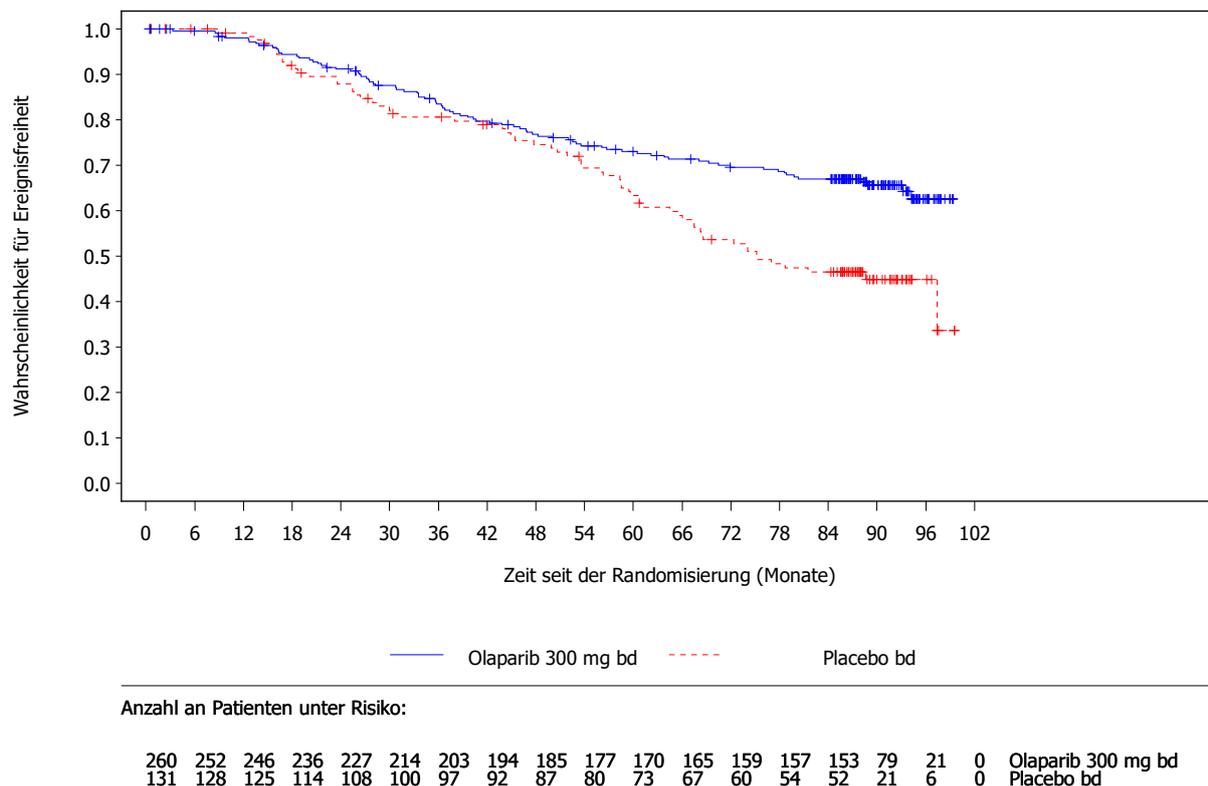


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für OS (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

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 AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Rezidive

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Rezidiven

Studie	Operationalisierung
SOLO1	<p>Die Analyse dieser Endpunkte basierte auf einer Teilpopulation des FAS, welche nach der kurativ intendierten Therapie aus OP und Platin-haltiger Chemotherapie bei Randomisierung tumorfrei waren (entspricht dem vollständigen Ansprechen zu Studienbeginn gemäß Randomisierung; 81,8% der Gesamtpopulation).</p> <p>Bei Patientinnen in beiden Behandlungsarmen wurden Tumoruntersuchungen zu Beginn der Behandlung und alle 12 Wochen (± 1 Woche) bis zu Woche 156 und danach alle 24 Wochen (± 1 Woche) durchgeführt, bis zur objektiven radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST.</p> <p>Rezidivrate</p> <p>Anteil der Patientinnen mit einem Rezidiv (festgestellte neue Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen gemäß modifizierter RECIST-Kriterien Version 1.1, bewertet durch die Prüffärzt:innen) oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat.</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>Rezidivfreies Überleben (RFS)</p> <p>RFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: Rezidiv (festgestellte neue Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen gemäß modifizierter RECIST-Kriterien Version 1.1, bewertet durch die Prüffärzt:innen) oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne Rezidiv am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Bewertungstermins aus der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Eine Patientin wurde zu Tag 1 zensiert, wenn für diese Patientin keine auswertbaren Befunde zu <i>Baseline</i> bzw. Folgevisiten vorlagen (außer die Patientin verstarb innerhalb von 2 Visiten nach <i>Baseline</i>). Wenn eine Patientin nach 2 oder mehr verpassten Visiten ein Rezidiv hatte oder verstarb, wurde diese Patientin zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive

SOLO1 Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Rezidivrate	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RFS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Auftreten von Rezidiven stellt insbesondere in einem kurativen Setting einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Hierzu wurden diejenigen Patientinnen, für die nach einer Platin-basierten Chemotherapie ohne Bevacizumab bei Studienbeginn kein Nachweis einer Erkrankung, entsprechend eines vollständigen Ansprechens bei Randomisierung, vorlag (keine Ziel- oder nicht-Zielläsionen bestimmt durch eine radiologische Untersuchung und ein normaler CA-125-Wert) hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven (Auftreten einer neuen Ziel- oder nicht-Zielläsion, bewertet mittels modifizierten RECIST-Kriterien Version 1.1 durch die Prüfer:innen) oder des Todes ungeachtet der Ursache untersucht. Es werden die Rezidivrate und das RFS dargestellt.

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für Patientinnen und Prüfer:innen. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Es wurden 5 Patientinnen im Olaparib-Arm und 1 Patientin im Placebo-Arm vor Progress entblindet [13]. Das Studiendesign hat somit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Endpunktkategorie Rezidive erfolgte eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt, Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Rezidive (Rezidivrate und rezidivfreies Überleben) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Rezidivrate	213	92 (43,2)	NC	107	78 (72,9)	NC	OR ^a : 0,28 [0,17; 0,46] RR ^a : 0,59 [0,49; 0,72] RD ^a : -0,30 [-0,40; -0,19]	<0,0001 <0,0001 <0,0001
RFS	213	92 (43,2)	77,5 [44,8; NE]	107	78 (72,9)	16,6 [11,8; 24,7]	HR ^b : 0,40 [0,29; 0,54]	<0,0001

Datenquellen: [13].
 Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: Teilpopulation des FAS, Patientinnen, welche zu *Baseline* tumorfrei waren (entspricht dem vollständigen Ansprechen (CR) zu Studienbeginn; 81,8% der Gesamtpopulation).
 a: OR, RR und RD wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells und die dazugehörigen 95%-KI mittels *Profile-Likelihood* berechnet. Der p-Wert basiert auf einem *Likelihood-Ratio*-Test. OR und RR <1 und RD <0 zugunsten von Olaparib.
 b: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer unadjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten *Log-Rank*-Test. HR <1 zugunsten von Olaparib.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Rezidivrate

Im Placebo-Arm (72,9%) war der Anteil an Patientinnen mit Rezidiv oder Tod deutlich höher als im Olaparib-Arm (43,2%). Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 0,59 [0,49; 0,72]; p<0,0001).

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Das mediane RFS lag im Olaparib-Arm bei 77,5 Monaten, im Placebo-Arm betrug dieses 16,6 Monate. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,40 [0,29; 0,54]; p<0,0001) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für ein Rezidiv oder Tod von 60%.

Die Kaplan-Meier-Kurven illustrieren den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich des Endpunktes RFS (Abbildung 4-4). Hier zeigt sich ein deutlicher und anhaltender Effekt zugunsten von Olaparib schon mit Beginn der Therapie.

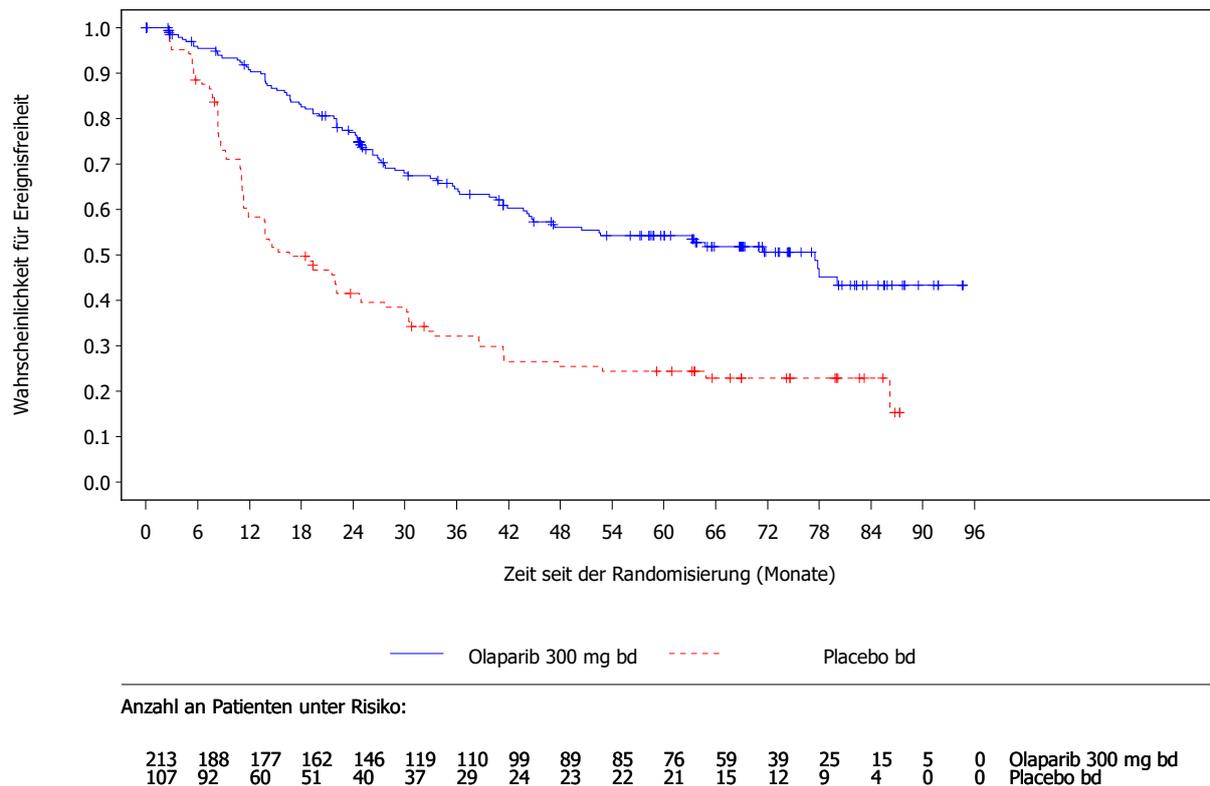


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für rezidivfreies Überleben (Teilpopulation des FAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

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 AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-21: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
SOLO1	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>PFS war 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 die Patientin die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere Antikrebsbehandlung vor der Progression erhielt. RECIST 1.1 wurde so modifiziert, dass die Beurteilung der Progression aufgrund neuer Läsionen bei Patientinnen ohne Tumornachweis zu <i>Baseline</i> möglich war. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne Progress am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Bewertungstermins aus der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Wenn eine Patientin nach 2 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 <i>Baseline</i> bzw. Folgevisiten vorlagen (außer die Patientin verstarb innerhalb von 2 Visiten nach <i>Baseline</i>). Wenn eine Patientin nach 2 oder mehr verpassten Visiten einen Progress hatte oder verstarb, wurde diese Patientin zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Die primäre Analyse des PFS basierte auf der Evaluierung des Tumorstatus durch die jeweiligen Prüfärzt:innen.</p> <p>Bei Patientinnen in beiden Behandlungsarmen wurden Tumoruntersuchungen zu Beginn der Behandlung und alle 12 Wochen (± 1 Woche) bis zu Woche 156 und danach alle 24 Wochen (± 1 Woche) durchgeführt, bis zur objektiven radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)</p> <p>PFS2 war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: Zweite Progression (Beurteilung durch die Prüfärzt:innen mittels jeweiliger Routinemethode; beinhaltete radiologische Verfahren, CA-125 oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod aus jeglichem Grund. Bei der Beurteilung eines PFS2 war den behandelnden Ärzt:innen die Wahl der Diagnosemethode freigestellt. Die Ärzt:innen beurteilten demnach den Progress gemäß dem üblichen Vorgehen. 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>Die Tumoruntersuchungen erfolgten nach der ersten Krankheitsprogression alle 12 Wochen bis zur zweiten Krankheitsprogression.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOLO1 Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PFS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

PFS war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten objektiv festgestellten Krankheitsprogression (gemäß modifizierter RECIST-Kriterien Version 1.1) oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache).

Bei der Studie SOLO1 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. Es wurden 5 Patientinnen im Olaparib-Arm und 1 Patientin im Placebo-Arm vor Progress entblindet [13]. Das Studiendesign hat somit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für den Endpunkt PFS erfolgte 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 liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS daher als niedrig bewertet.

Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

PFS2 war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der objektiv festgestellten zweiten Krankheitsprogression oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache).

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für die Patientinnen und für die Prüfärzt:innen. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Die Studienmedikation wurde bei 34 Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 51 Patientinnen im Placebo-Arm nach dem ersten Progress entblindet [13]. Für die Analyse des PFS2 wurde ein Progress durch die Prüfärzt:innen radiologisch, anhand der Symptomatik oder nach CA-125 beurteilt und entspricht der jeweiligen Routinemethode im Zentrum. Somit spiegelt die Erhebung das jeweilige Standardvorgehen bei der Behandlung wider.

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

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS2 als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
PFS	260	127 (48,8)	56,0 [41,9; 78,0]	131	102 (77,9)	13,8 [11,1; 18,2]	0,34 [0,26; 0,44]; <0,0001
PFS2	260	93 (35,8)	88,0 [77,9; NE]	131	62 (47,3)	47,7 [35,5; 61,0]	0,51 [0,37; 0,71]; 0,0001

Datenquellen: [13].
Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: FAS.
a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). HR <1 zugunsten von Olaparib.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt PFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib vor (HR [95%-KI]: 0,34 [0,26; 0,44]; p<0,0001). Dies entsprach einer

klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod von 66%. Für Patientinnen im Olaparib-Arm wurde das mediane PFS nach 56,0 Monaten erreicht, für Patientinnen im Placebo-Arm wurde das mediane PFS bereits nach 13,8 Monaten erreicht.

Die Kaplan-Meier-Kurven illustrieren den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich des PFS (Abbildung 4-5). Der Effekt einer Olaparib-Therapie zeigt sich bereits sehr früh und anhaltend.

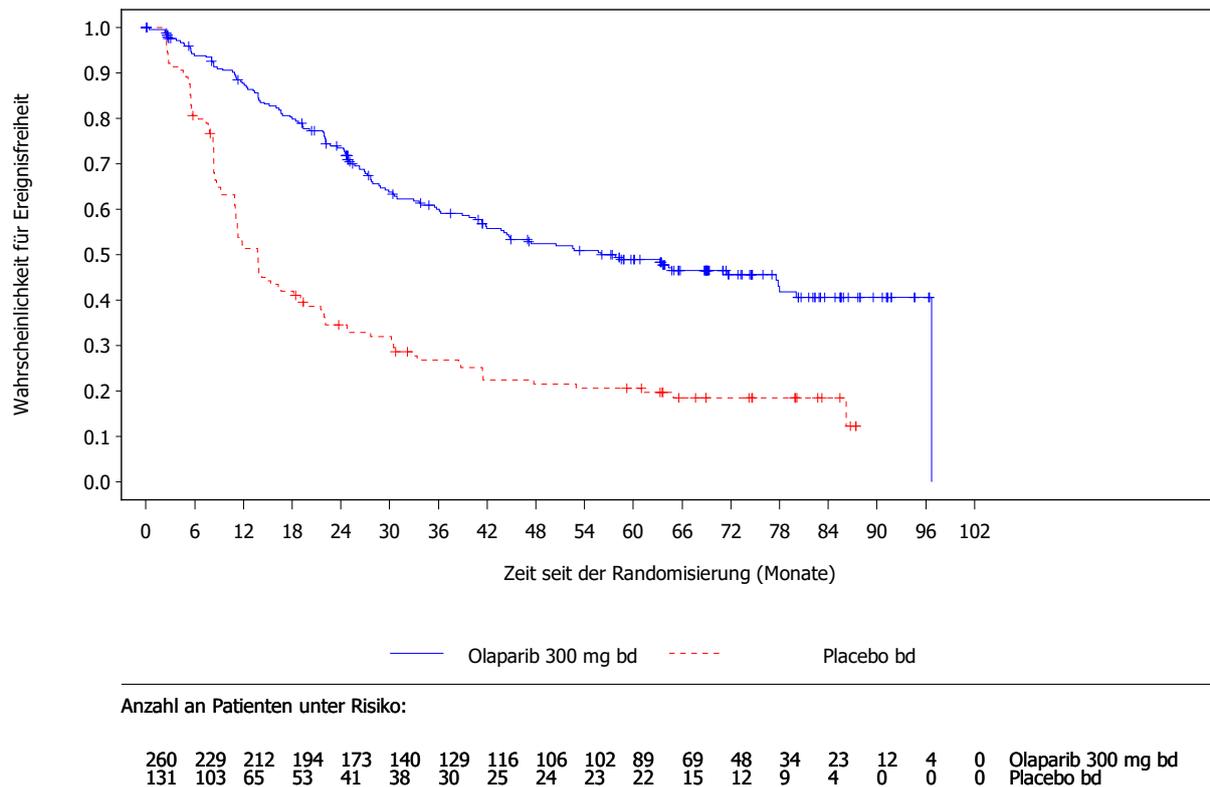


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

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. Das mediane PFS2 wurde im Olaparib-Arm nach 88,0 Monaten erreicht, im Placebo-Arm betrug dieses 47,7 Monate. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,51 [0,37; 0,71]; $p=0,0001$) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen zweiten Progress oder Tod von 49%.

Die Kaplan-Meier-Kurven illustrieren den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich des Endpunktes PFS2 (Abbildung 4-6).

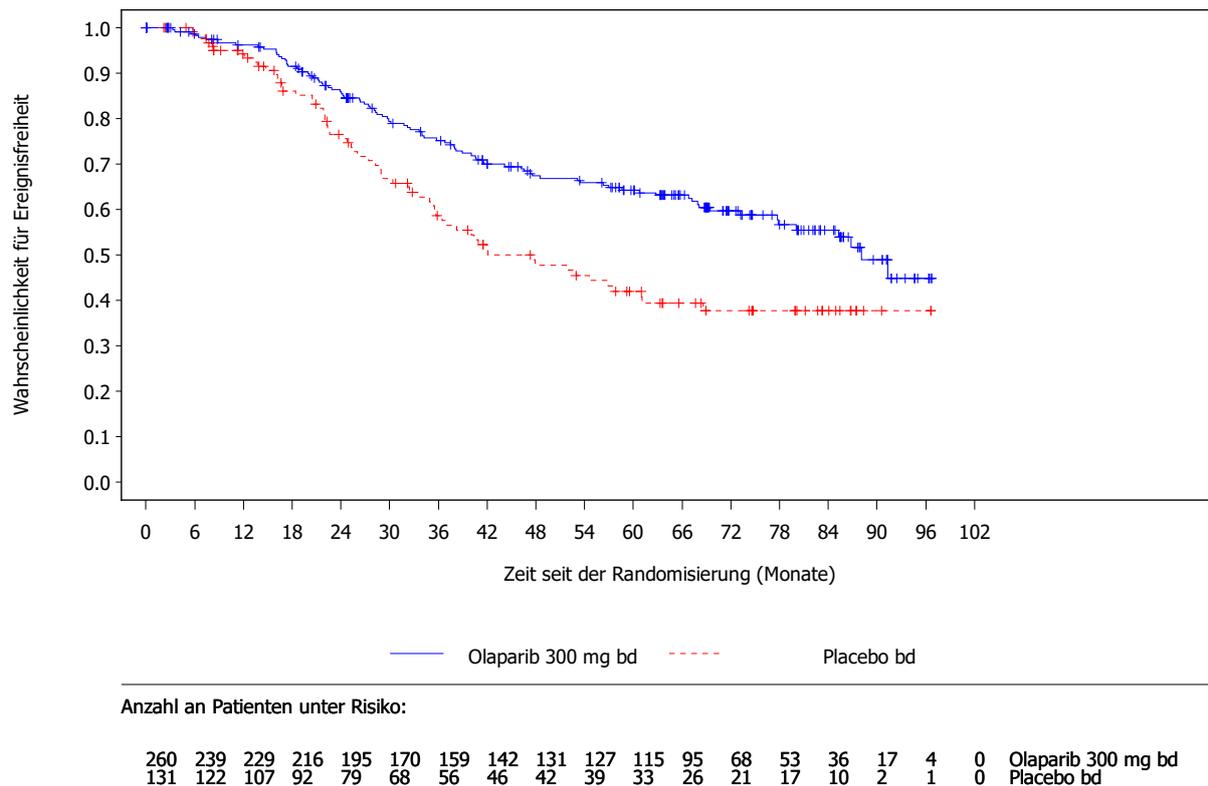


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für PFS2 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

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 AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
SOLO1	<p>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)</p> <p>Die TFST war 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 bei denen noch keine Folgetherapie bekannt war, wurden für die statistische Analyse zur letzten bekannten Visite zensiert, zu der sie noch keine Folgetherapie erhalten hatten.</p> <p>Die Erhebung der Folgetherapie erfolgte nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation alle 24 Wochen (bei Patientinnen ohne Progression, die die Behandlung gemäß Protokoll nach 2 Jahren ohne Anzeichen einer Erkrankung [NED oder CR] beendeten) bzw. alle 12 Wochen (bei Patientinnen, die die Behandlung aus anderen Gründen als Progression beendeten und kein NED oder CR aufwiesen) bis zur ersten Progression. Sobald eine Patientin die Studienbehandlung aufgrund von Progression abbrach oder eine Progression nach Ende der Behandlung hatte, oder nach einer Progression weiterbehandelt wurde, dann aber die Therapie abbrach, wurden die Erhebung der Folgetherapie alle 12 Wochen durchgeführt.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)</p> <p>Die TSST war 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 bei denen noch keine zweite Folgetherapie bekannt war, wurden für die statistische Analyse zur letzten bekannten Visite zensiert, zu der sie noch keine zweite Folgetherapie erhalten hatten.</p> <p>Die Erhebung der Folgetherapie erfolgte alle 24 Wochen bzw. alle 12 Wochen (siehe Abschnitt zu TFST).</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOLO1 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)

Die TFST erfasst die Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress mit der Notwendigkeit für eine Folgetherapie.

Die TFST war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben. Die Initiierung einer Folgetherapie erfolgte immer in der Gesamtschau der aktuellen Krankheitssituation. Die Prüfarzt:innen legten die Folgetherapie anhand objektiver Kriterien unter Berücksichtigung von Leitlinienempfehlungen fest, um der Patientin die jeweils optimale Behandlung nach Versagen der vorherigen Therapie zukommen zu lassen.

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für die Patientinnen und für die Prüfarzt:innen. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Es wurden 5 Patientinnen im Olaparib-Arm und 1 Patientin im Placebo-Arm vor Progress entblindet [13]. Das Studiendesign hat somit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

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

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

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Die TSST war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben. Auch die zweite Folgetherapie wurde unter

Berücksichtigung von objektiven Entscheidungsfaktoren zwischen Ärzt:innen und Patientinnen festgelegt.

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für die Patientinnen und für die Prüfärzt:innen. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Die Studienmedikation wurde bei 34 Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 51 Patientinnen im Placebo-Arm nach Progress entblindet [13].

Für den Endpunkt TSST erfolgte eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TSST daher 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 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
TFST	260	135 (51,9)	64,0 [47,7; 93,2]	131	98 (74,8)	15,1 [12,7; 20,5]	0,37 [0,28; 0,48]; <0,0001
TSST	260	110 (42,3)	93,2 [84,2; NE]	131	80 (61,1)	40,7 [32,9; 54,4]	0,50 [0,37; 0,67]; <0,0001

Datenquellen: [13].

Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: FAS.

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). HR <1 zugunsten von Olaparib.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Die mediane TFST betrug unter Olaparib 64,0 Monate im Vergleich zu 15,1 Monaten unter Placebo. Dies entsprach einer Verlängerung der medianen TFST um mehr als 4 Jahre

(48,9 Monate) im Vergleich zum Placebo-Arm. Das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib klinisch relevant und statistisch signifikant um 63% reduziert (HR [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,48]; $p < 0,0001$). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 51,9% der Patientinnen eine erste Folgetherapie oder verstarben zuvor, im Placebo-Arm waren es 74,8% der Patientinnen. Die am häufigsten verordnete erste Folgetherapie war Carboplatin (Tabelle 4-27).

Die Kaplan-Meier-Kurven illustrieren den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich der TFST (Abbildung 4-7). Die Kurven des Olaparib- und Placebo-Arms separieren sich sehr schnell und der Vorteil im Olaparib-Arm bleibt über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

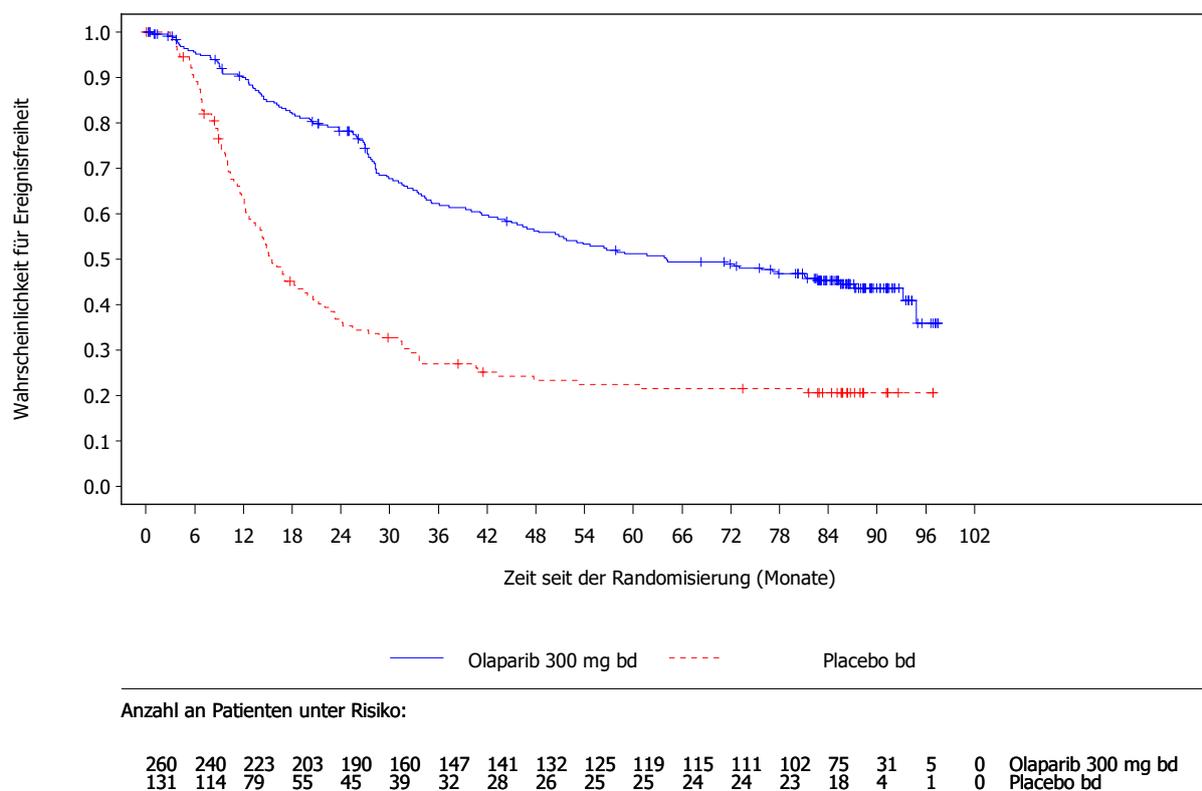


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der TFST bleibt auch für TSST erhalten. Die mediane TSST betrug unter Olaparib 93,2 Monate im Vergleich zu 40,7 Monaten unter Placebo. Das Risiko eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib klinisch relevant und statistisch signifikant um 50% reduziert (HR [95%-KI]:

0,50 [0,37; 0,67]; $p < 0,0001$). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 42,3% der Patientinnen eine zweite Folgetherapie oder verstarben zuvor, im Placebo-Arm waren es 61,1% der Patientinnen. Die am häufigsten verordneten zweiten Folgetherapien waren Carboplatin und Paclitaxel (Tabelle 4-27).

Die Kaplan-Meier-Kurven illustrieren den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich der TSST (Abbildung 4-8).

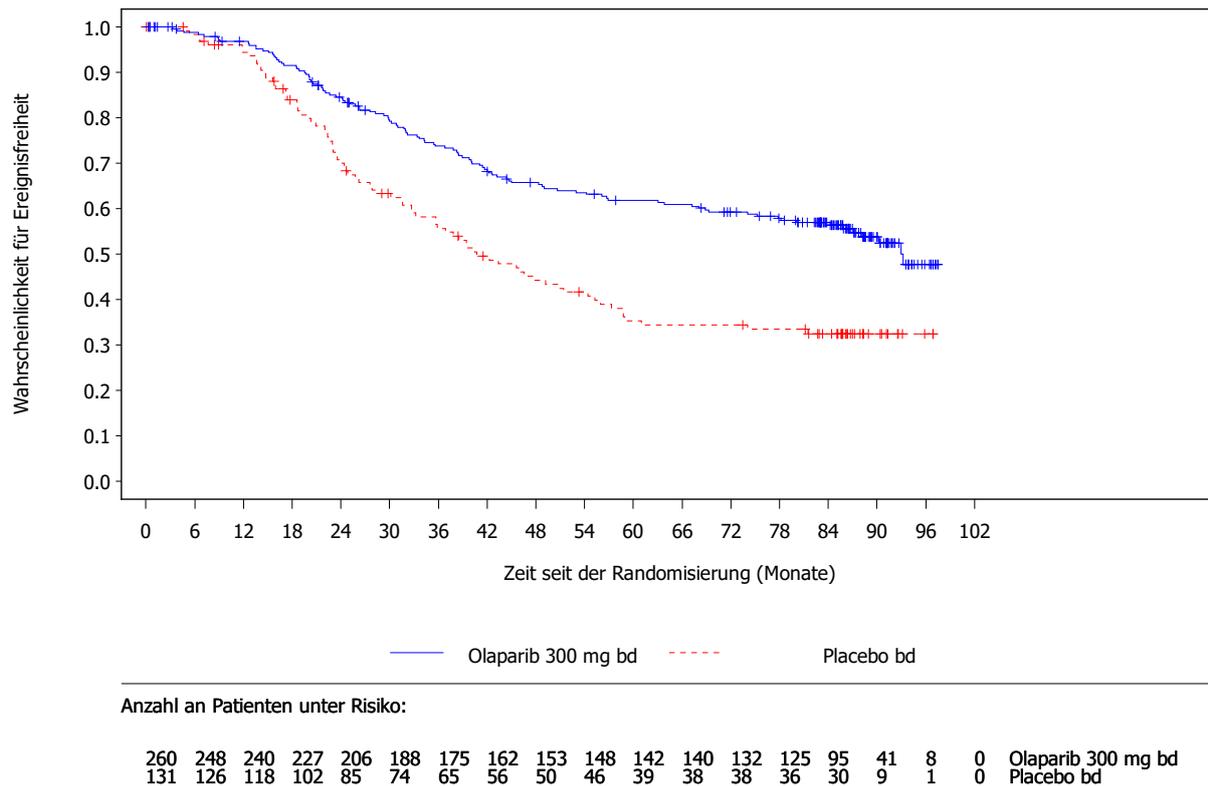


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Eine genaue Darstellung der ersten und zweiten Folgetherapien ist in Tabelle 4-27 gegeben.

Tabelle 4-27: Auflistung der Wirkstoffe der ersten und zweiten Folgetherapie aus RCT

Folgetherapien	Olaparib (N=260) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
Erste Folgetherapie		
<i>Anzahl der Patientinnen mit einer ersten Folgetherapie^a</i>	<i>122 (46,9)</i>	<i>95 (72,5)</i>
Anastrozol	1 (0,4)	1 (0,8)
Antineoplastische Arzneimittel	1 (0,4)	1 (0,8)
Avelumab	1 (0,4)	0
Azacitidin	1 (0,4)	0
Bevacizumab	30 (11,5)	15 (11,5)
Verblindete Therapie	3 (1,2)	0
Calciumfolinat; Fluorouracil; Irinotecanhydrochlorid	1 (0,4)	0
Carboplatin	96 (36,9)	72 (55,0)
Carboplatin; Paclitaxel	1 (0,4)	0
Cediranib	0	1 (0,8)
Chlorambucil	0	1 (0,8)
Cisplatin	11 (4,2)	11 (8,4)
Cyclophosphamid	0	2 (1,5)
Cytarabin	2 (0,8)	0
Daunorubicin	2 (0,8)	0
Docetaxel	3 (1,2)	0
Doxorubicin	6 (2,3)	5 (3,8)
Doxorubicin-Hydrochlorid	12 (4,6)	9 (6,9)
Epirubicin	1 (0,4)	0
Etoposid	1 (0,4)	0
Fludarabin	1 (0,4)	0
Fluorouracil	0	1 (0,8)
Gemcitabin	28 (10,8)	22 (16,8)
Gemcitabin-Hydrochlorid	6 (2,3)	8 (6,1)
Ifosfamid	1 (0,4)	0
Immuntherapie	1 (0,4)	0
Letrozol	1 (0,4)	2 (1,5)
Liposomales Doxorubicin	1 (0,4)	2 (1,5)
Megestrol	0	1 (0,8)
Niraparib	3 (1,2)	2 (1,5)
Niraparib-Tosylat-Monohydrat	2 (0,8)	2 (1,5)
Olaparib	15 (5,8)	32 (24,4)

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

Folgetherapien	Olaparib (N=260) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
Andere antineoplastische Arzneimittel	1 (0,4)	0
Oxaliplatin	1 (0,4)	0
Paclitaxel	32 (12,3)	13 (9,9)
Paclitaxel-Albumin	1 (0,4)	0
Pegyliertes Liposomales Doxorubicin	2 (0,8)	1 (0,8)
Pegyliertes Liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	13 (5,0)	22 (16,8)
Rucaparib-Camsylat	2 (0,8)	0
Tamoxifen	1 (0,4)	3 (2,3)
Topotecan	2 (0,8)	1 (0,8)
Trabectedin	1 (0,4)	3 (2,3)
Zweite Folgetherapie		
<i>Anzahl der Patientinnen mit einer zweiten Folgetherapie^a</i>	<i>68 (26,2)</i>	<i>59 (45,0)</i>
Acalabrutinib	0	1 (0,8)
Anastrozol	1 (0,4)	1 (0,8)
Atorvastatin	0	1 (0,8)
Avelumab	0	1 (0,8)
Belotecan	1 (0,4)	0
Bevacizumab	10 (3,8)	11 (8,4)
Verblindete Therapie	1 (0,4)	2 (1,5)
Carboplatin	21 (8,1)	24 (18,3)
Cisplatin	4 (1,5)	4 (3,1)
Cyclophosphamid	2 (0,8)	0
Docetaxel	4 (1,5)	0
Doxorubicin	4 (1,5)	2 (1,5)
Doxorubicin-Hydrochlorid	6 (2,3)	5 (3,8)
Doxycyclin	0	1 (0,8)
Durvalumab	1 (0,4)	0
Epacadostat	1 (0,4)	0
Etoposid	1 (0,4)	0
Gemcitabin	5 (1,9)	8 (6,1)
Gemcitabin-Hydrochlorid	1 (0,4)	3 (2,3)
Andere antineoplastische Arzneimittel	1 (0,4)	0
Liposomales Doxorubicin	3 (1,2)	0
Liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	1 (0,4)	1 (0,8)
Mebendazol	0	1 (0,8)

Folgetherapien	Olaparib (N=260) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
Metformin	0	1 (0,8)
Mirvetuximab Soravtansin	2 (0,8)	0
Niraparib	2 (0,8)	1 (0,8)
Olaparib	6 (2,3)	15 (11,5)
Oxaliplatin	1 (0,4)	1 (0,8)
Paclitaxel	14 (5,4)	12 (9,2)
Pazopanib	1 (0,4)	0
Pegyliertes Liposomales Doxorubicin	1 (0,4)	3 (2,3)
Pegyliertes Liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	8 (3,1)	9 (6,9)
Pembrolizumab	3 (1,2)	1 (0,8)
Rucaparib-Camsylat	1 (0,4)	0
Tamoxifen	0	3 (2,3)
Topotecan	2 (0,8)	3 (2,3)
Trabectedin	4 (1,5)	3 (2,3)
Tremelimumab	1 (0,4)	0
Datenquellen: [53]. Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: FAS. a: Anzahl der Patientinnen mit einer ersten/zweiten Folgetherapie; Todesfälle wurden nicht dargestellt. 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 AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS

Tabelle 4-28: Operationalisierung von patientenberichteter Morbidität

Studie	Operationalisierung
SOLO1	<p data-bbox="363 380 512 409">EQ-5D VAS</p> <p data-bbox="363 421 1410 573">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 VAS. Die Werte der VAS-Skala reichen von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand), dabei spiegelt die VAS des EQ-5D den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin wider.</p> <p data-bbox="363 584 1410 792">Der EQ-5D-Fragebogen wurde zu <i>Baseline</i>, zu Tag 29, dann alle 12 Wochen (± 7 Tage) für 156 Wochen, dann alle 24 Wochen (± 7 Tage) oder bis zum Datenschnitt der primären Analyse ausgefüllt. Zusätzliche Erhebungen erfolgten bei Beendigung der Studienmedikation und 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation. Nach der Krankheitsprogression erfolgte die Erhebung im Rahmen des <i>Survival Follow-up</i> alle 12 Wochen. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt.</p> <p data-bbox="363 804 1082 833">Für die VAS des EQ-5D wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="416 844 1410 1240">• Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur Abnahme der VAS des EQ-5D um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu <i>Baseline</i>. Für die Analyse wurde ein Ereignis als Verschlechterung gewertet, falls nach der ersten Verschlechterung zur darauffolgenden Visite, im Abstand von mindestens 28 Tagen, eine weitere Verschlechterung dokumentiert wurde oder keine nachfolgende Erhebung bis zum Ende des möglichen Erhebungszeitraumes vorlag. Falls keines der beiden Kriterien erfüllt wurde, erfolgte eine erneute Betrachtung der Kriterien für eine Bestätigung zur zweiten Verschlechterung. Patientinnen, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen bzw. gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D VAS-Erhebung bzw. zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patientinnen, die keine auswertbare Erhebung zu <i>Baseline</i> oder keine post-<i>Baseline</i>-Erhebung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS. <p data-bbox="459 1252 1410 1404">Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="416 1415 1410 2002">• Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes für die EQ-5D VAS (Abnahme um ≥ 15 Punkte) im Vergleich zu <i>Baseline</i> ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu <i>Baseline</i>. Patientinnen, die nach einer klinisch relevanten Verschlechterung keine weitere Erhebung 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 ohne eine klinisch relevante Verschlechterung im Beobachtungszeitraum verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patientinnen, die keine auswertbare Erhebung zu <i>Baseline</i> oder keine post-<i>Baseline</i>-Erhebung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS. <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="512 1818 1410 2002">○ Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung: Die Analyse erfolgte analog zu der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung, mit der folgenden Ausnahme: Patientinnen, die nach einer klinisch relevanten Verschlechterung keine weitere Erhebung aufwiesen, wurden nicht als Ereignis gewertet, sondern zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). Eine Auflistung der Zensierungsgründe für die Analyse der ersten bestätigten Verschlechterung (inkl. Häufigkeiten) ist in Anhang 4-G dargestellt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Form von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der VAS des EQ-5D von <i>Baseline</i> über alle Visiten mittels eines MMRM-Modells. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS, für die eine <i>Baseline</i>- und mindestens eine <i>Post-Baseline</i>-Erhebung vorlag. Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM-Modell, das Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als erklärende Variablen beinhaltet und den <i>Baseline</i>-Wert und die Interaktion aus <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Feste Effekte sind Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzstruktur nicht konvergierte, wurden Modelle mit Kovarianzstrukturen in der folgenden Reihenfolge getestet: Kovarianzmatrix nach Toeplitz mit Heterogenität, autoregressive Kovarianzmatrix mit Heterogenität, Kovarianzmatrix nach Toeplitz und autoregressive Kovarianzmatrix. Die Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G. • Außerdem erfolgte eine grafische Darstellung der Mittelwerte (+/-SD) im Zeitverlauf. Eine tabellarische Darstellung der Mittelwerte (+/-SD) im Zeitverlauf ist in Anhang 4-G zu finden.
<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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOLO1 Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die patientenberichtete Morbidität wurde mittels des Patientenfragebogens EQ-5D VAS bewertet. Hierbei handelt es sich um ein validiertes, patientenrelevantes und weltweit eingesetztes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes von Patient:innen.

Der Fragebogen war in der Studie SOLO1 immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patientinnen in der persönlichen Einschätzung ihrer Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Die Rücklaufquote der EQ-5D-VAS-Fragebögen war hoch und betrug in beiden Studienarmen zu *Baseline* und zu den verschiedenen Erfassungszeitpunkten nach *Baseline* bis Woche 61 über 70%.

Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung, wie der Einschätzung der Lebensqualität durch die Patientinnen, auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Bis zum Auswertungszeitpunkt der EQ-5D VAS (17.05.2018) sind im Olaparib-Arm vor Progression 4 Therapieentblindungen durchgeführt worden. Im Placebo-Arm wurde die Therapie bei einer Patientin entblindet, für die noch keine Progression dokumentiert war [98].

Für den beschriebenen Endpunkt der verblindeten Studie SOLO1 erfolgte 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 wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den EQ-5D VAS (FAS)

Studie SOLO1 Mess- instrument Zeitpunkt ^a	Olaparib (N=260)			Placebo (N=131)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)
EQ-5D						
<i>Baseline</i>	258	244	94,6	130	128	98,5
Woche 5 (Tag 29)	258	233	90,3	130	119	91,5
Woche 13 (Tag 85)	252	220	87,3	129	117	90,7
Woche 25 (Tag 169)	249	214	85,9	128	113	88,3

Studie SOLO1 Mess- instrument Zeitpunkt ^a	Olaparib (N=260)			Placebo (N=131)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)
Woche 37 (Tag 253)	245	211	86,1	124	102	82,3
Woche 49 (Tag 337)	238	200	84,0	122	96	78,7
Woche 61 (Tag 421)	235	192	81,7	112	84	75,0
Woche 73 (Tag 505)	229	177	77,3	111	75	67,6
Woche 85 (Tag 589)	226	182	80,5	108	75	69,4
Woche 97 (Tag 673)	218	168	77,1	100	65	65,0
Woche 109 (Tag 757)	209	170	81,3	102	65	63,7
Woche 121 (Tag 841)	200	132	66,0	95	56	58,9
Woche 133 (Tag 925)	191	126	66,0	91	54	59,3
Woche 145 (Tag 1009)	190	134	70,5	86	52	60,5
Woche 157 (Tag 1093)	180	125	69,4	86	47	54,7
Woche 169 (Tag 1177)	178	80	44,9	84	43	51,2
Woche 193 (Tag 1345)	117	70	59,8	54	30	55,6
Woche 217 (Tag 1513)	49	30	61,2	17	10	58,8
Woche 241 (Tag 1681)	3	2	66,7	-	-	-

Datenquellen: [13].
a: Um dem nicht-linearen Verlauf der geplanten Erhebungen zu begegnen und Rücklaufquoten durchgehend darstellen zu können, wurden Visiten, die zum bzw. nach Abbruch der Behandlung stattfanden und einem eigenen Rhythmus folgten, entsprechend der Ausführungen im SAP, Kapitel 3.3.3, durch Einführung von Visiten-Fenstern neu zugeordnet [79].
Datenschnitt: 18.05.2018; Analyse-Set: FAS.

Die grafische Darstellung der Mittelwerte (\pm SD) der EQ-5D VAS im zeitlichen Verlauf erfolgt in Abbildung 4-9.

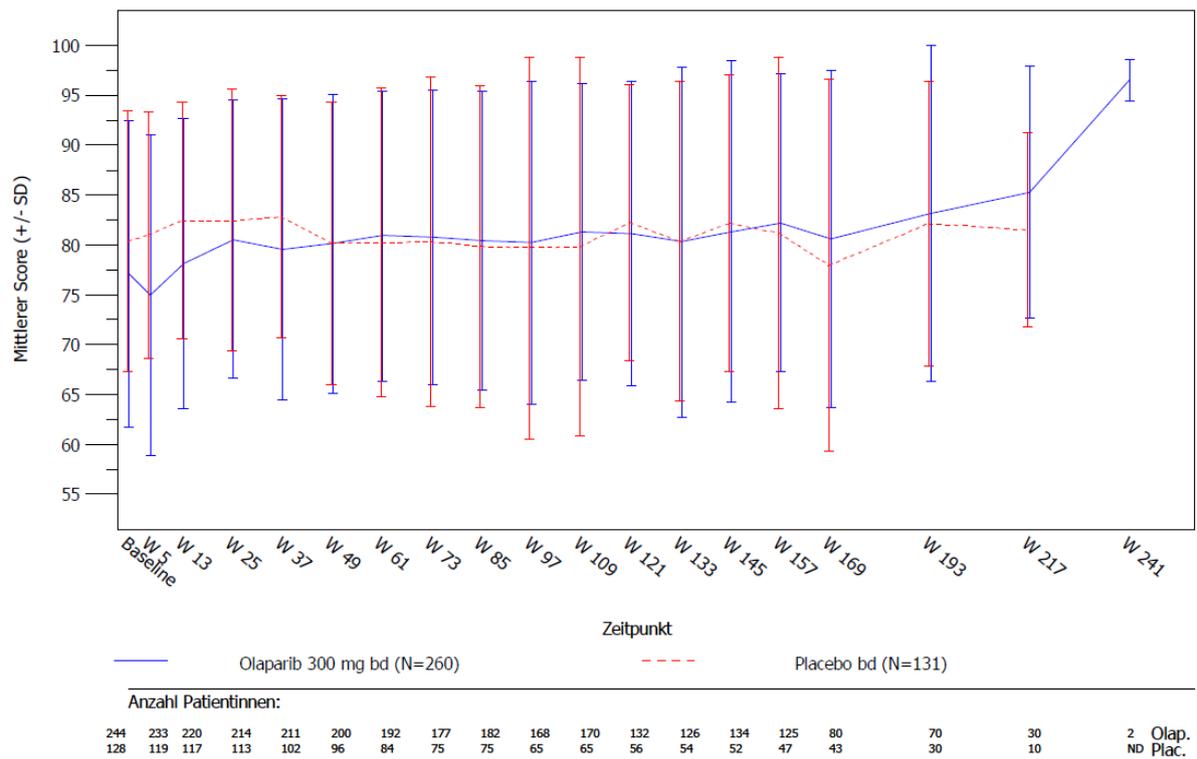


Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte (\pm SD) der EQ-5D VAS (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungs effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
EQ-5D VAS							
Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	260	41 (15,8)	NE [NE; NE]	131	33 (25,2)	NE [NE; NE]	0,63 [0,40; 0,996]; 0,0365
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	260	28 (10,8)	NE [NE; NE]	131	32 (24,4)	49,2 [44,7; NE]	0,38 [0,22; 0,63]; 0,0001
Datenquellen: [13]. Datenschnitt: 17.05.2018 Analyse-Set: FAS. a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs.PR). HR <1 zugunsten von Olaparib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung

Weder unter der Therapie mit Olaparib noch unter der Therapie mit Placebo wurde die mediane Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte erreicht, es zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Olaparib (HR [95%-KI]: 0,63 [0,40; 0,996]; p=0,0365).

In Abbildung 4-10 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte dargestellt. Ab Monat 9 trennen sich die Kurven deutlich und bleiben durchgehend bis zum Ende separiert.

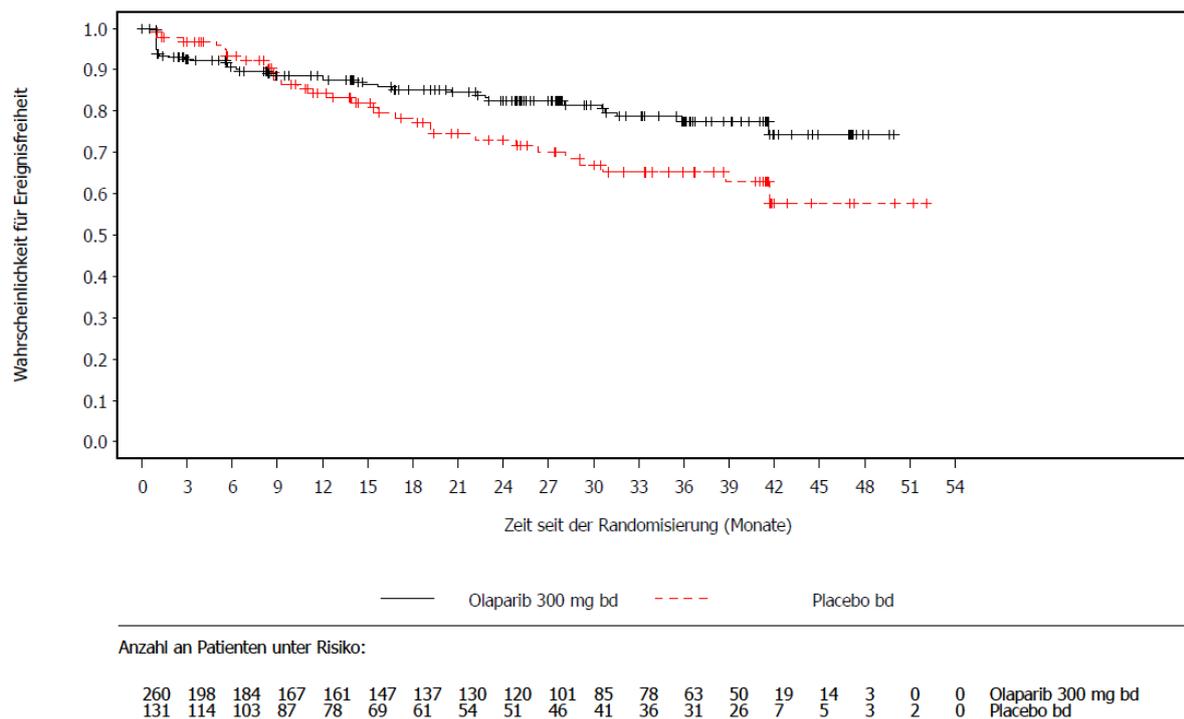


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung

In der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Olaparib (HR [95%-KI]: 0,38 [0,22; 0,63]; $p=0,0001$). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS betrug im Placebo-Arm 49,2 Monate, im Olaparib-Arm wurde sie nicht erreicht. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-G) [13].

In Abbildung 4-11 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte dargestellt. Auch hier zeigt sich ab dem 9. Monat nach Randomisierung eine deutliche und durchgehende Separierung.

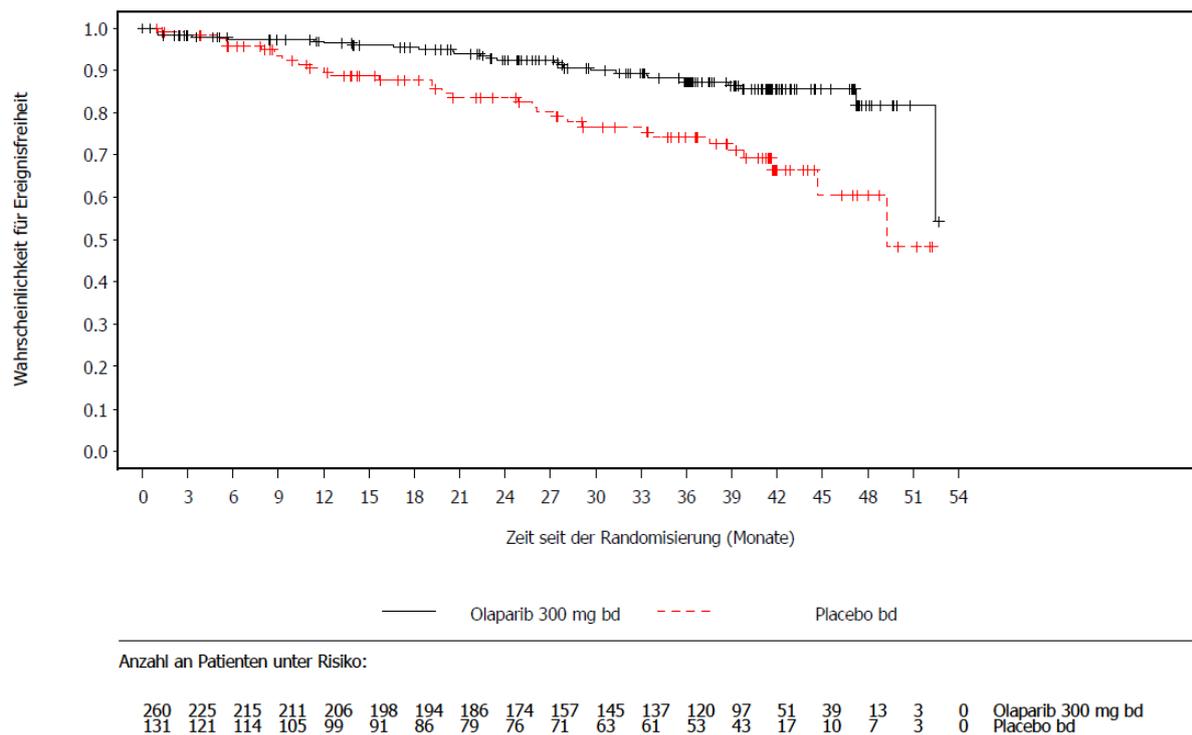


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)

Quelle: [13]

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 AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-O

Tabelle 4-32: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
SOLO1	<p>FACT-O</p> <p>FACT-O ist ein speziell zur Evaluierung der Lebensqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelter Fragebogen, der aus dem vollständigen allgemeinen Fragebogen <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> (FACT-G) besteht, welcher um einen für das Ovarialkarzinom spezifischen Teil, der sog. <i>Ovarian Cancer-specific Subscale</i> (OCS), erweitert wurde.</p> <p>Der FACT-G ist eine Zusammenstellung von 27 generellen Fragen, die in 4 Domänen eingeteilt werden: körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden. Das indikationsspezifische Modul umfasst 11 weitere ovarialkarzinomspezifische Fragen.</p> <p>Niedrige Werte geben keine Übereinstimmung mit den Fragen, hohe Werte eine hohe Übereinstimmung mit den Fragen wieder (0 = gar nicht; 1 = ein bisschen; 2 = etwas; 3 = ziemlich viel; 4 = sehr viel). Einige der Fragen müssen vor der Addition umgerechnet werden (Subtraktion des Ergebnisses von „4“).</p> <p>Der FACT-O-Gesamtscore hat einen Wertebereich von 0 bis 152 Punkte. Dabei zeigen hohe Werte eine hohe Lebensqualität an.</p> <p>Der FACT-O-Fragebogen wurde zu <i>Baseline</i>, zu Tag 29, dann alle 12 Wochen (± 7 Tage) für 3 Jahre, dann alle 24 Wochen (± 7 Tage) ausgefüllt. Zusätzliche Erhebungen erfolgten bei Beendigung der Studienmedikation und 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation. Nach der Krankheitsprogression erfolgte die Erhebung im Rahmen des <i>Survival Follow-up</i> alle 12 Wochen. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt.</p> <p>Für den FACT-O wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur Abnahme des FACT-O-Gesamtscores um $\geq 22,8$ Punkte im Vergleich zu <i>Baseline</i>. Für die Analyse wurde ein Ereignis als Verschlechterung gewertet, falls nach der ersten Verschlechterung zur darauffolgenden Visite, im Abstand von mindestens 28 Tagen, eine weitere Verschlechterung dokumentiert wurde oder keine nachfolgende Erhebung bis zum Ende des möglichen Erhebungszeitraumes vorlag. Falls keines der beiden Kriterien erfüllt wurde, erfolgte eine erneute Betrachtung der Kriterien für eine Bestätigung zur zweiten Verschlechterung. Patientinnen, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen bzw. gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der FACT-O-Erhebung bzw. zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patientinnen, die keine auswertbare Erhebung zu <i>Baseline</i> oder keine post-<i>Baseline</i>-Erhebung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS.

Studie	Operationalisierung
	<p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR).</p> <p>Entsprechende Analysen zu den FACT-O-Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden befinden sich in Anhang 4-G.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur Abnahme des FACT-O-Gesamtscores um $\geq 22,8$ Punkte im Vergleich zu <i>Baseline</i> ohne nachfolgende Erhebung mit einer Veränderung unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu <i>Baseline</i>. Patientinnen, die nach einer klinisch relevanten Verschlechterung keine weitere Erhebung 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 vor einer klinisch relevanten Verschlechterung im Beobachtungszeitraum verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patientinnen, die keine auswertbare Erhebung zu <i>Baseline</i> oder keine <i>Post-Baseline</i>-Erhebung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patientinnen des FAS. <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung: Die Analyse erfolgte analog zu der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung, mit der folgenden Ausnahme: Patientinnen, die nach einer klinisch relevanten Verschlechterung keine weitere Erhebung aufwiesen, wurden nicht als Ereignis gewertet, sondern zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert. <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). Eine Auflistung der Zensierungsgründe für die Analyse der ersten bestätigten Verschlechterung (inkl. Häufigkeiten) ist in Anhang 4-G dargestellt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Form von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Entsprechende Analysen zu den FACT-O-Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden befinden sich in Anhang 4-G.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des FACT-O-Gesamtscore im Vergleich zu <i>Baseline</i> unter Berücksichtigung aller verfügbaren Visiten. Die Analyse basierte auf alle Patientinnen des FAS, für die eine <i>Baseline</i>- und mindestens eine <i>Post-Baseline</i>-Erhebung vorlagen. Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM, welches Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als erklärende Variablen beinhaltet und den <i>Baseline</i>-Wert und die Interaktion aus <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Feste Effekte sind Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzstruktur nicht konvergierte, wurden Modelle mit Kovarianzstrukturen in der folgenden Reihenfolge getestet: Kovarianzmatrix nach Toeplitz mit Heterogenität, autoregressive Kovarianzmatrix mit Heterogenität, Kovarianzmatrix nach Toeplitz und autoregressive Kovarianzmatrix. Die Ergebnisse befinden sich ausschließlich in Anhang 4-G. • Außerdem erfolgte eine grafische Darstellung der Mittelwerte (+/-SD) im Zeitverlauf. Eine tabellarische Darstellung der Mittelwerte (+/-SD) im Zeitverlauf ist in Anhang 4-G zu finden.

Studie	Operationalisierung
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

SOLO1 Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FACT-O	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die patientenberichtete HRQoL wurde mittels des Patientenfragebogens FACT-O bewertet. Hierbei handelt es sich um ein validiertes, patientenrelevantes und weltweit eingesetztes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

In der Studie SOLO1 war der Fragebogen immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patientinnen in der persönlichen Einschätzung ihrer Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Die Rücklaufquote der FACT-O-Fragebögen war hoch und betrug in beiden Studienarmen zu *Baseline* und zu den verschiedenen Erfassungszeitpunkten nach *Baseline* bis Woche 61 über 70%.

Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung, wie der Einschätzung der Lebensqualität durch die Patientinnen, auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Es wurden 4 Patientinnen im Olaparib-Arm und 1 Patientin im Placebo-Arm vor Progress entblindet [98].

Für den beschriebenen Endpunkt der verblindeten Studie SOLO1 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 wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den FACT-O (FAS)

Studie SOLO1 Mess- instrument Zeitpunkt ^a	Olaparib (N=260)			Placebo (N=131)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)
FACT-O						
Baseline	258	246	95,3	130	125	96,2
Woche 5 (Tag 29)	258	230	89,1	130	118	90,8
Woche 13 (Tag 85)	252	219	86,9	129	116	89,9
Woche 25 (Tag 169)	249	209	83,9	128	111	86,7
Woche 37 (Tag 253)	245	206	84,1	124	97	78,2
Woche 49 (Tag 337)	238	200	84,0	122	90	73,8
Woche 61 (Tag 421)	235	189	80,4	112	80	71,4
Woche 73 (Tag 505)	229	172	75,1	111	74	66,7
Woche 85 (Tag 589)	226	176	77,9	108	74	68,5
Woche 97 (Tag 673)	218	168	77,1	100	65	65,0
Woche 109 (Tag 757)	209	168	80,4	102	64	62,7
Woche 121 (Tag 841)	200	134	67,0	95	55	57,9
Woche 133 (Tag 925)	191	122	63,9	91	54	59,3

Studie SOLO1 Mess- instrument Zeitpunkt ^a	Olaparib (N=260)			Placebo (N=131)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf- quote (%)
Woche 145 (Tag 1009)	190	129	67,9	86	50	58,1
Woche 157 (Tag 1093)	180	120	66,7	86	46	53,5
Woche 169 (Tag 1177)	178	77	43,3	84	43	51,2
Woche 193 (Tag 1345)	117	71	60,7	54	31	57,4
Woche 217 (Tag 1513)	49	28	57,1	17	9	52,9
Woche 241 (Tag 1681)	3	2	66,7	-	-	-

Datenquellen: [13].
a: Um dem nicht-linearen Verlauf der geplanten Erhebungen zu begegnen und Rücklaufquoten durchgehend darstellen zu können, wurden Visiten, die zum bzw. nach Abbruch der Behandlung stattfanden und einem eigenen Rhythmus folgten, entsprechend der Ausführungen im SAP, Kapitel 3.3.3, durch Einführung von Visiten-Fenstern neu zugeordnet [79].
Datenschnitt: 18.05.2018; Analyse-Set: FAS.

Die grafische Darstellung der Mittelwerte (\pm SD) des FACT-O im zeitlichen Verlauf erfolgt in Abbildung 4-12.

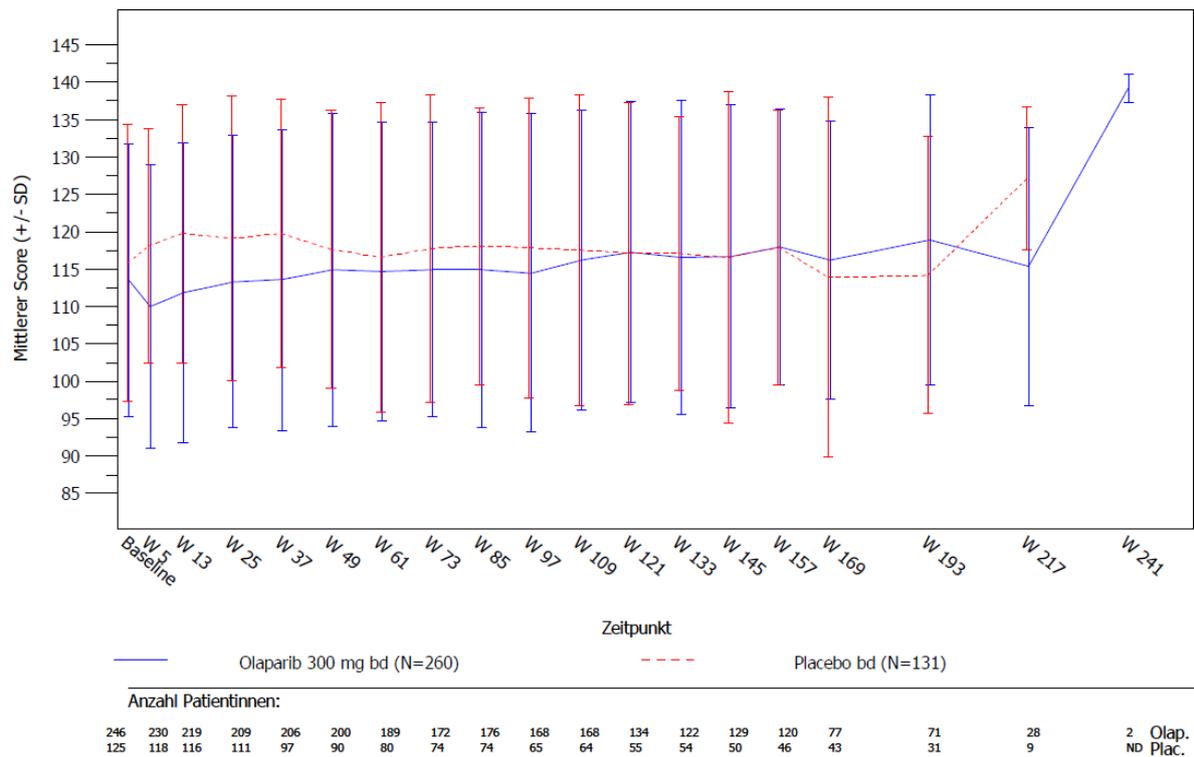


Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte (\pm SD) des FACT-O (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität FACT-O (Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 22,8$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
FACT-O							
Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um $\geq 22,8$ Punkte	260	34 (13,1)	NE [NE; NE]	131	19 (14,5)	NE [NE; NE]	0,89 [0,51; 1,61]; 0,7409
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 22,8$ Punkte	260	35 (13,5)	NE [NE; NE]	131	17 (13,0)	NE [NE; NE]	0,94 [0,53; 1,72]; 0,9837
Datenquellen: [13]. Datenschnitt: 17.05.2018; Analyse-Set: FAS. a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten 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 Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR). HR <1 zugunsten von Olaparib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung

Weder unter der Therapie mit Olaparib noch unter der Therapie mit Placebo wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-O um $\geq 22,8$ Punkte erreicht, zudem zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,89 [0,51; 1,61]; p=0,7409).

Ergebnisse zu den Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden sind in Anhang 4-G dargestellt [13].

In Abbildung 4-13 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung des FACT-O dargestellt.

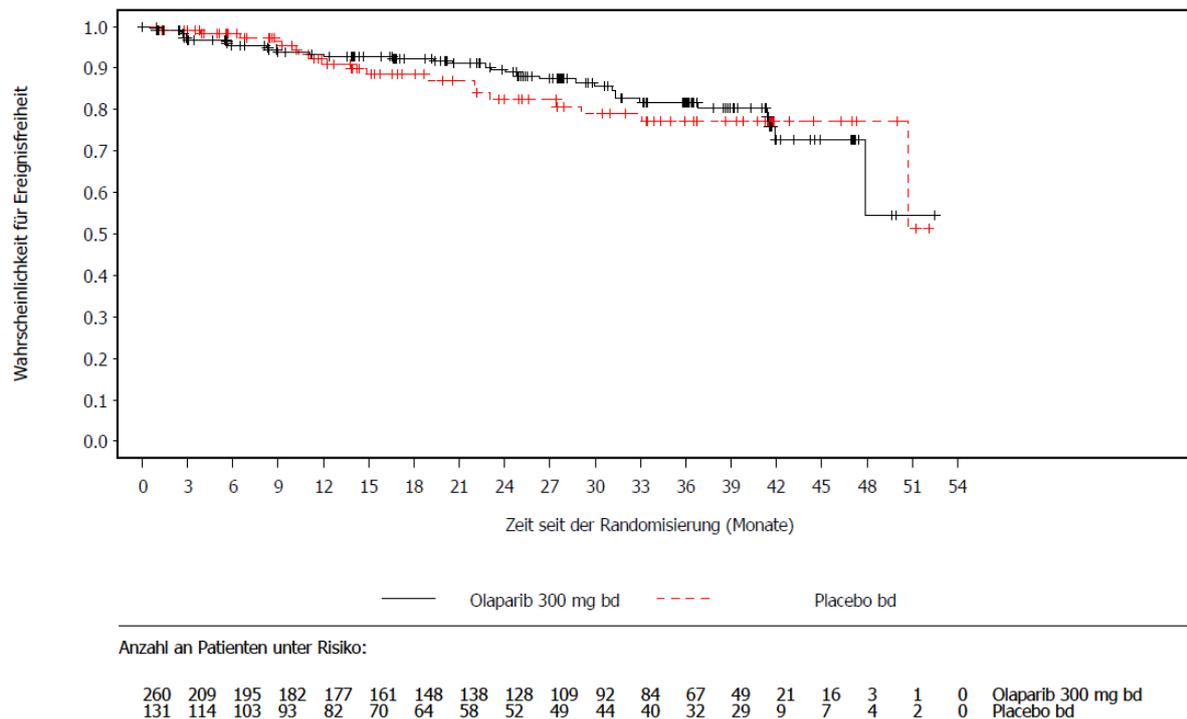


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung des FACT-O (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung

Weder unter der Therapie mit Olaparib noch unter der Therapie mit Placebo wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-O um $\geq 22,8$ Punkte erreicht, zudem zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,94 [0,53; 1,72]; $p=0,9837$). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-G) [13].

Ergebnisse zu den Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden sind in Anhang 4-G dargestellt [13].

In Abbildung 4-14 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-O um $\geq 22,8$ Punkte dargestellt.

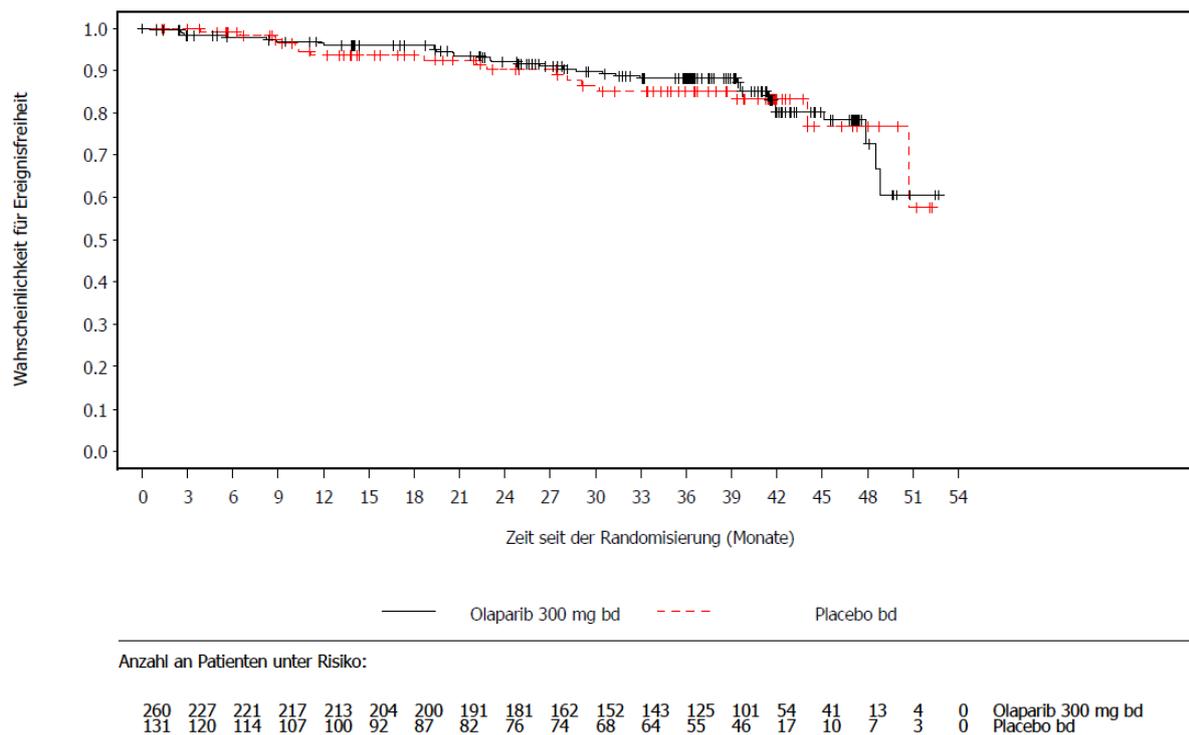


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-O um $\geq 22,8$ Punkte (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 17.05.2018)

Quelle: [13]

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 AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-36: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
SOLO1	<p>Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: Anzahl an Patientinnen mit mindestens einem UE • Schwere UE: Anzahl an Patientinnen mit mindestens einem UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 • SUE: Anzahl an Patientinnen mit mindestens einem SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE: 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 Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwere UE: Darstellung für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei mindestens 10 Patientinnen in einem Studienarm oder bei mindestens 5% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind. • SUE: Darstellung für SUE, die bei mindestens 10 Patientinnen in einem Studienarm oder bei mindestens 5% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind. • Therapieabbrüche aufgrund von UE: deskriptive Darstellung unabhängig der Häufigkeiten ohne Angabe von Effektschätzern. <p>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse^a</p> <ul style="list-style-type: none"> • UESI unabhängig vom Schweregrad • Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UESI <p>Dargestellt wurden statistisch signifikante Ergebnisse. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des p-Wertes des Behandlungseffekts von Olaparib vs. Placebo. Analysen zu den SOC und PT, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis 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>Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst mit Ausnahme der UESI MDS/AML und neue primäre Malignität (außer MDS/AML), welche bis zum Studienende bzw. Tod erfasst wurden. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 24.1) und CTCAE-Grad (Version 4.0).</p> <p>Aufgrund stark unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib-Arm und dem Placebo-Arm wird die Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten eines UE dargestellt.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels eines <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem SAS.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Die Kaplan-Meier-Kurven nach SOC und PT werden in Anhang 4-G dargestellt.</p>
	<p>a: Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, neue primäre Malignität, Pneumonitis. 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

SOLO1 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 SAS umfasst alle Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patientinnen des SAS wurden nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studientherapie, sondern entsprechend der ersten, tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen (Olaparib oder Placebo) zugeordnet. Berichtet und dementsprechend ausgewertet wurden alle Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation auftraten. Lediglich die UESI MDS/AML und neue primäre Malignität wurden bis zum Studienende erhoben und dementsprechend ausgewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Es wurden 5 Patientinnen im Olaparib-Arm und 1 Patientin im Placebo-Arm vor Progress entblindet [13]. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der UE liegt für diesen Aspekt somit nicht vor.

Um die stark unterschiedliche Behandlungs- und damit auch Beobachtungsdauer methodisch zu berücksichtigen, wird ausschließlich das HR als Effektschätzer für die Beurteilung der beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen herangezogen.

Für den Endpunkt UE erfolgte eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt, und Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren sind für die Analysen der UE die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu

nennen, während derer UE einheitlich erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung durch Verwendung von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt.

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

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

4.3.1.3.1.7.1 Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
UE	260	256 (98,5)	0,1 [0,1; 0,1]	130	120 (92,3)	0,3 [0,2; 0,4]	1,69 [1,36; 2,11]; <0,0001
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	260	103 (39,6)	42,1 [41,2; NE]	130	26 (20,0)	61,0 [NE; NE]	2,08 [1,38; 3,28]; 0,0007
SUE	260	55 (21,2)	NE [NE; NE]	130	18 (13,8)	61,0 [NE; NE]	1,39 [0,83; 2,43]; 0,2319
Therapieabbrüche aufgrund von UE	260	31 (11,9)	NE [NE; NE]	130	4 (3,1)	61,0 [NE; NE]	3,51 [1,38; 11,85]; 0,0122
Datenquellen: [13]. Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: SAS. a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten <i>Log-Rank-Test</i> unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. HR <1 zugunsten von Olaparib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

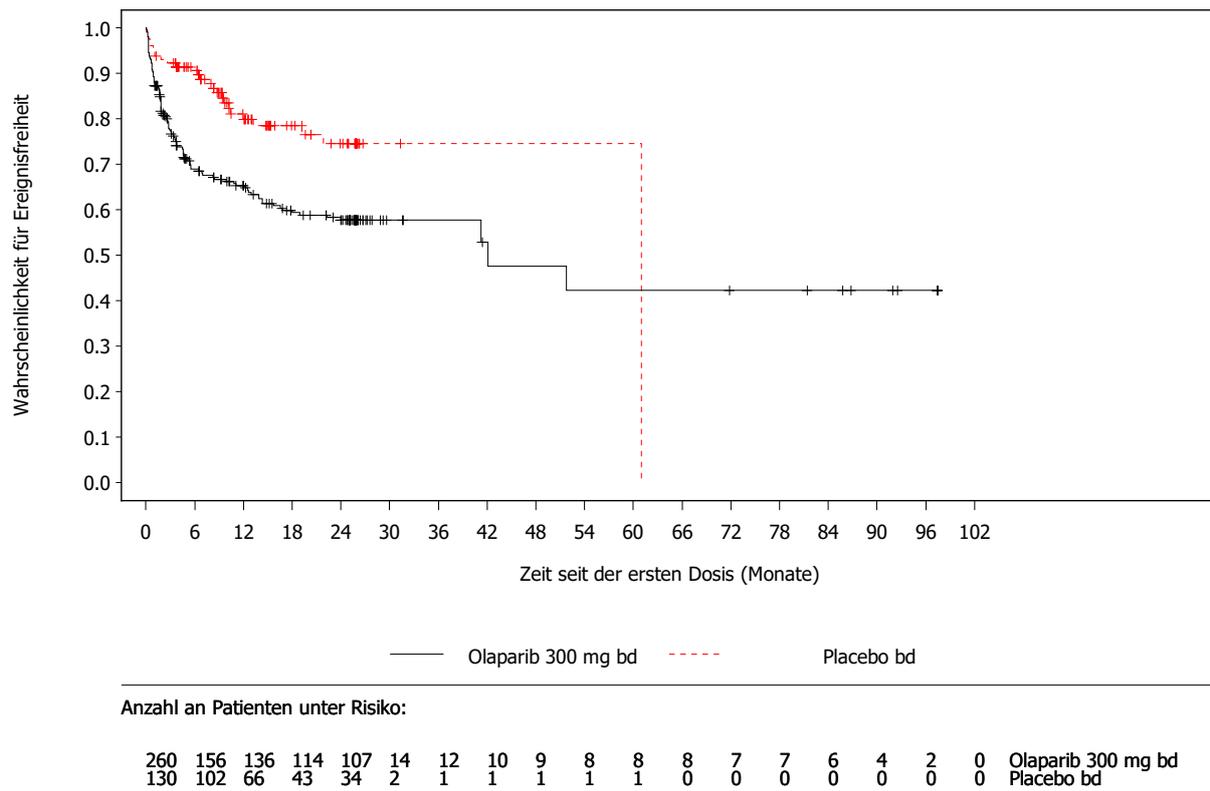


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamttrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

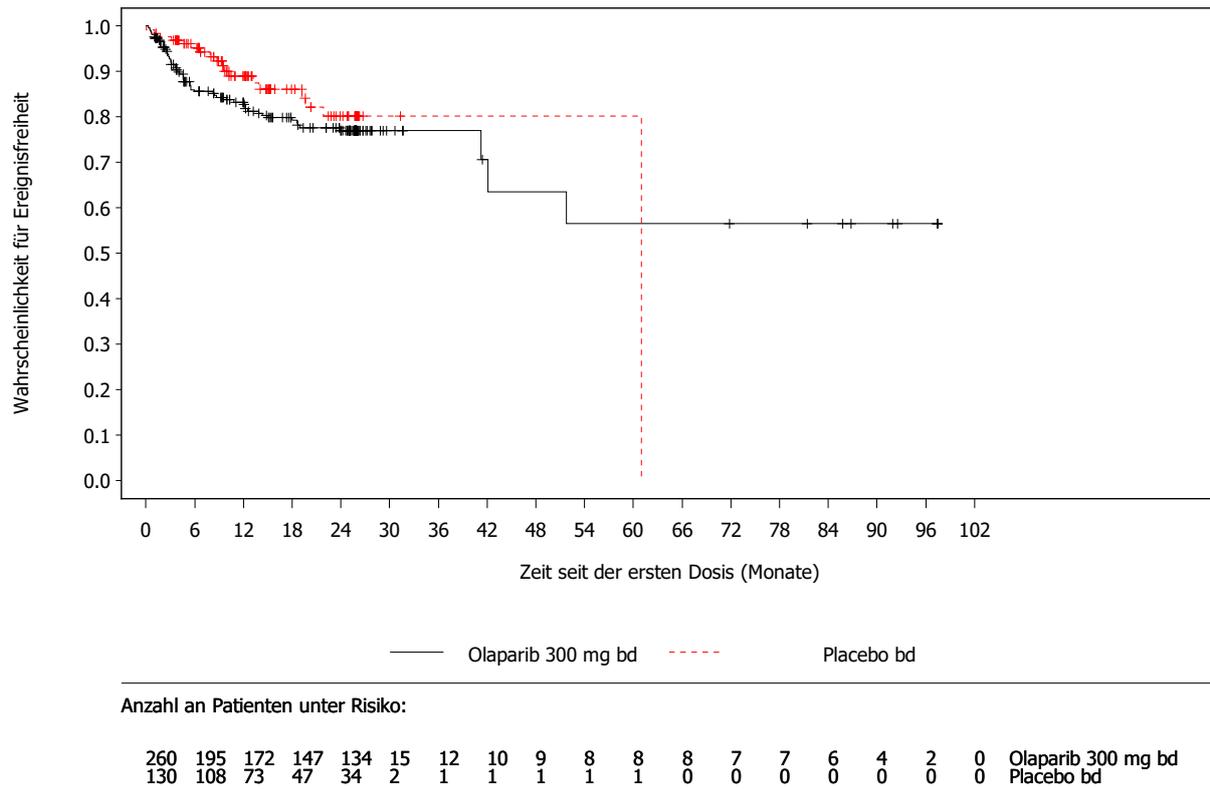


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate SUE (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

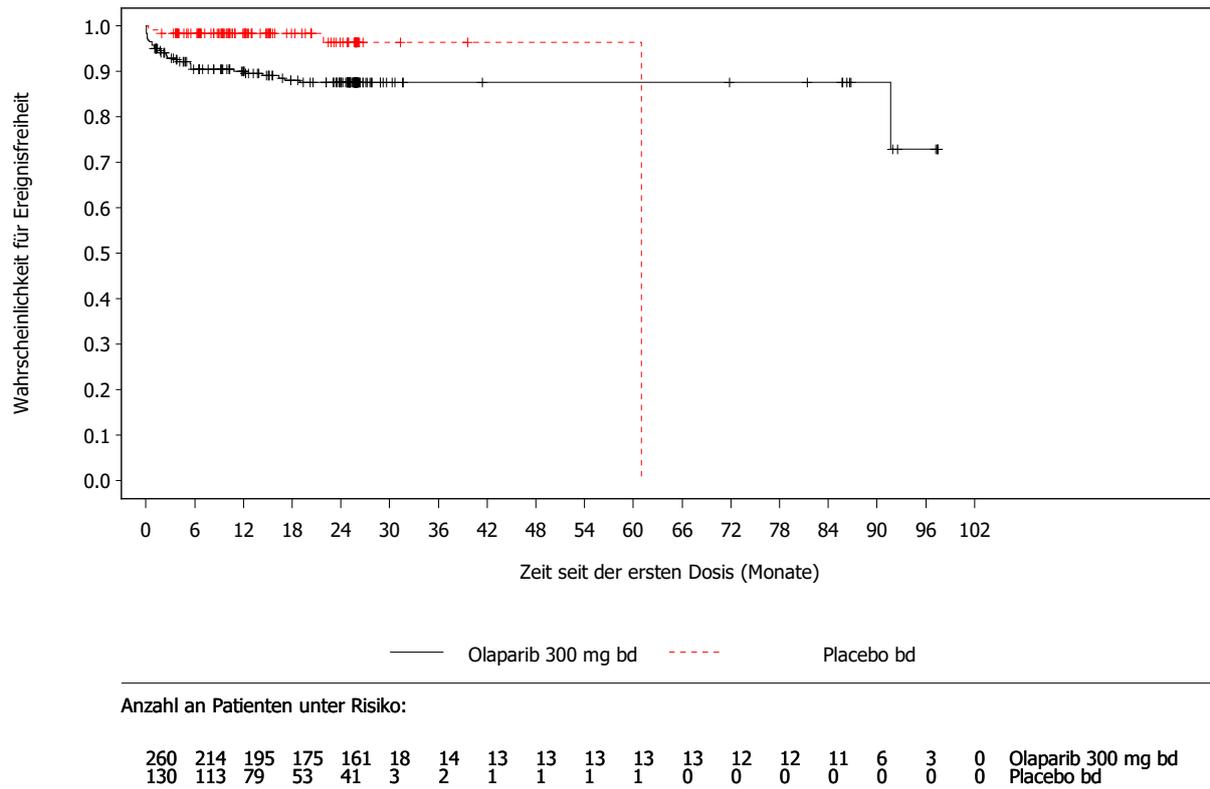


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1.7.2 Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad

Tabelle 4-39: Statistisch signifikante Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	260	199 (76,5)	1,9 [1,0; 3,1]	130	73 (56,2)	12,5 [5,5; 15,7]	1,75 [1,34; 2,31]; <0,0001
Asthenie	260	63 (24,2)	NE [NE; NE]	130	16 (12,3)	NE [NE; NE]	2,05 [1,21; 3,67]; 0,0090
Ermüdung	260	108 (41,5)	33,9 [33,9; NE]	130	39 (30,0)	NE [NE; NE]	1,46 [1,02; 2,13]; 0,0436
Schleimhautentzündung	260	18 (6,9)	NE [NE; NE]	130	1 (0,8)	NE [NE; NE]	7,88 [1,62; 142,01]; 0,0174
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Dyspnoe	260	41 (15,8)	NE [NE; NE]	130	7 (5,4)	NE [NE; NE]	2,56 [1,22; 6,26]; 0,0178
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege Dysurie	260	10 (3,8)	NE [NE; NE]	130	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0333

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	260	129 (49,6)	16,6 [7,3; 51,7]	130	24 (18,5)	NE [NE; NE]	3,12 [2,06; 4,94]; <0,0001
Anämie	260	102 (39,2)	49,7 [44,5; NE]	130	12 (9,2)	NE [NE; NE]	4,87 [2,79; 9,35]; <0,0001
Neutropenie	260	41 (15,8)	NE [NE; NE]	130	9 (6,9)	NE [NE; NE]	2,27 [1,16; 4,99]; 0,0221
Thrombozytopenie	260	21 (8,1)	NE [NE; NE]	130	2 (1,5)	NE [NE; NE]	5,13 [1,50; 32,05]; 0,0139
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	260	240 (92,3)	0,2 [0,1; 0,2]	130	97 (74,6)	3,1 [1,9; 4,6]	2,28 [1,80; 2,90]; <0,0001
Erbrechen	260	104 (40,0)	NE [NE; NE]	130	19 (14,6)	NE [NE; NE]	3,06 [1,92; 5,14]; <0,0001
Hämorrhoiden	260	11 (4,2)	NE [NE; NE]	130	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0323
Stomatitis	260	23 (8,8)	NE [NE; NE]	130	3 (2,3)	NE [NE; NE]	3,67 [1,28; 15,50]; 0,0234
Übelkeit	260	202 (77,7)	0,3 [0,2; 0,3]	130	49 (37,7)	NE [NE; NE]	3,32 [2,45; 4,60]; <0,0001

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	260	158 (60,8)	6,0 [3,1; 8,2]	130	62 (47,7)	18,4 [7,1; NE]	1,44 [1,08; 1,94]; 0,0165
Dysgeusie	260	56 (21,5)	NE [NE; NE]	130	5 (3,8)	NE [NE; NE]	5,97 [2,64; 17,13]; <0,0001
Somnolenz	260	10 (3,8)	NE [NE; NE]	130	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0242
SOC: Gefäßerkrankungen Hypertonie	260	9 (3,5)	NE [NE; NE]	130	12 (9,2)	NE [NE; NE]	0,30 [0,12; 0,73]; 0,0051
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen Bronchitis	260	13 (5,0)	NE [NE; NE]	130	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0268
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen Muskelspasmen	260	18 (6,9)	NE [NE; NE]	130	1 (0,8)	NE [NE; NE]	7,58 [1,55; 136,62]; 0,0206
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	260	90 (34,6)	52,5 [28,3; NE]	130	29 (22,3)	NE [NE; NE]	1,54 [1,03; 2,39]; 0,0428
Appetit vermindert	260	53 (20,4)	NE [NE; NE]	130	13 (10,0)	NE [NE; NE]	2,03 [1,14; 3,89]; 0,0201

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
SOC: Untersuchungen Alaninaminotransferase erhöht	260	12 (4,6)	NE [NE; NE]	130	10 (7,7)	41,6 [NE; NE]	0,32 [0,13; 0,82]; 0,0119
SOC: Untersuchungen Kreatinin im Blut erhöht	260	22 (8,5)	NE [NE; NE]	130	2 (1,5)	NE [NE; NE]	4,61 [1,35; 28,86]; 0,0237
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Bänderzerrung	260	10 (3,8)	NE [NE; NE]	130	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0437
Datenquellen: [13]. Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: SAS. a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. HR <1 zugunsten von Olaparib. Dargestellt werden statistisch signifikante Ergebnisse. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des p-Wertes des Behandlungseffekts von Olaparib vs. Placebo. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrades (Häufigkeit von mindestens 10 Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme) lagen bei den folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor:

UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 76,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 56,2% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,75 [1,34; 2,31]; $p < 0,0001$). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf den 2 PT Asthenie und Ermüdung sowie auf dem PT Schleimhautentzündung.

Asthenie berichteten 24,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 12,3% der Patientinnen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 2,05 [1,21; 3,67]; $p = 0,0090$).

Insgesamt wurde für 41,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 30,0% der Patientinnen im Placebo-Arm Ermüdung als UE dokumentiert (HR [95%-KI]: 1,46 [1,02; 2,13]; $p = 0,0436$).

Schleimhautentzündung berichteten 6,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 0,8% der Patientinnen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 7,88 [1,62; 142,01]; $p = 0,0174$).

Insgesamt berichteten 15,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 5,4% der Patientinnen im Placebo-Arm über Dyspnoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (HR [95%-KI]: 2,56 [1,22; 6,26]; $p = 0,0178$).

Dysurie (SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege) berichteten 3,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm und keine Patientin im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p = 0,0333$).

UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten bei 49,6% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 18,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 3,12 [2,06; 4,94]; $p < 0,0001$). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf den PT Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie.

Eine Anämie wurde bei 39,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 9,2% der Patientinnen im Placebo-Arm festgestellt (HR [95%-KI]: 4,87 [2,79; 9,35]; $p < 0,0001$).

Neutropenie wurde für 15,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm und für 6,9% der Patientinnen im Placebo-Arm dokumentiert (HR [95%-KI]: 2,27 [1,16; 4,99]; $p = 0,0221$).

Eine Thrombozytopenie wurde bei 8,1% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 1,5% der Patientinnen im Placebo-Arm festgestellt (HR [95%-KI]: 5,13 [1,50; 32,05]; $p = 0,0139$).

UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren in beiden Behandlungsarmen sehr häufig und traten bei 92,3% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 74,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 2,28 [1,80; 2,90]; $p < 0,0001$). Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und Hämorrhoiden waren die PT, die im Wesentlichen zu diesem Unterschied beigetragen haben.

Erbrechen wurde für 40,0% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 14,6% der Patientinnen im Placebo-Arm dokumentiert (HR [95%-KI]: 3,06 [1,92; 5,14]; $p < 0,0001$).

Hämorrhoiden berichteten 4,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm und keine Patientin im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p = 0,0323$).

Stomatitis wurde bei 8,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 2,3% der Patientinnen im Placebo-Arm beobachtet (HR [95%-KI]: 3,67 [1,28; 15,50]; $p = 0,0234$).

Über Übelkeit berichteten insgesamt 77,7% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 37,7% der Patientinnen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 3,32 [2,45; 4,60]; $p < 0,0001$).

UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems wurden bei 60,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 47,7% der Patientinnen im Placebo-Arm berichtet (HR [95%-KI]: 1,44 [1,08; 1,94]; $p = 0,0165$). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf den PT Dysgeusie und Somnolenz.

Eine Dysgeusie hatten 21,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 3,8% der Patientinnen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 5,97 [2,64; 17,13]; $p < 0,0001$).

Somnolenz berichteten 3,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm und keine Patientin im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p = 0,0242$).

Bronchitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) trat bei 5,0% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei keiner Patientin im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p = 0,0268$).

Muskelspasmen (SOC Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) hatten 6,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 0,8% der Patientinnen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 7,58 [1,55; 136,62]; $p = 0,0206$).

UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden bei 34,6% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 22,3% der Patientinnen im Placebo-Arm berichtet (HR [95%-KI]: 1,54 [1,03; 2,39]; $p = 0,0428$). Der beobachtete Effekt beruhte auf dem PT Appetit vermindert.

Ein verminderter Appetit trat bei 20,4% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 10,0% im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 2,03 [1,14; 3,89]; $p = 0,0201$).

Erhöhte Kreatininwerte im Blut (SOC Untersuchungen) traten bei 8,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 1,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 4,61 [1,35; 28,86]; $p = 0,0237$).

Eine Bänderzerrung (SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen) trat bei 3,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei keiner Patientin im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p = 0,0437$).

Bei folgenden PT traten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olaparib auf, wobei sich in den zugehörigen SOC keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten:

Hypertonie (SOC Gefäßerkrankungen) hatten 3,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 9,2% der Patientinnen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 0,30 [0,12; 0,73]; p=0,0051).

Erhöhte Alaninaminotransferase (ALT)-Werte (SOC Untersuchungen) traten bei 4,6% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 7,7% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 0,32 [0,13; 0,82]; p=0,0119).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie sämtliche SOC und PT ohne statistisch signifikante Behandlungsunterschiede befinden sich in Anhang 4-G [13].

4.3.1.3.1.7.3 Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-40: Statistisch signifikante Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit von mindestens 10 Patientinnen oder mindestens 5% der Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	260	64 (24,6)	NE [NE; NE]	130	8 (6,2)	NE [NE; NE]	4,31 [2,19; 9,75]; <0,0001
Anämie	260	56 (21,5)	NE [NE; NE]	130	2 (1,5)	NE [NE; NE]	15,45 [4,82; 94,32]; <0,0001

Datenquellen: [13]
 Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: SAS.
 a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten *Log-Rank-Test* unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. HR <1 zugunsten von Olaparib. Dargestellt wurden statistisch signifikante Ergebnisse. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des p-Wertes des Behandlungseffekts von Olaparib vs. Placebo.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Häufigkeit 10 Patientinnen oder mindestens 5% der Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme) lagen bei folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor:

UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 24,6% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 6,2% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 4,31 [2,19; 9,75]; $p < 0,0001$). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Anämie.

Eine Anämie mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurde bei 21,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 1,5% der Patientinnen im Placebo-Arm festgestellt (HR [95%-KI]: 15,45 [4,82; 94,32]; $p < 0,0001$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie sämtliche SOC und PT ohne statistisch signifikante Behandlungsunterschiede befinden sich in Anhang 4-G [13].

4.3.1.3.1.7.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-41: Statistisch signifikante Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patientinnen oder mindestens 5% der Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	260	22 (8,5)	NE [NE; NE]	130	1 (0,8)	NE [NE; NE]	10,68 [2,24; 191,65]; 0,0038
Anämie	260	18 (6,9)	NE [NE; NE]	130	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,0025

Datenquellen: [13]
 Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: SAS.
 a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten *Log-Rank*-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. HR <1 zugunsten von Olaparib. Dargestellt wurden statistisch signifikante Ergebnisse. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgt anhand des p-Wertes des Behandlungseffekts von Olaparib vs. Placebo.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen SUE (Häufigkeit von mindestens 10 Patientinnen oder mindestens 5% der Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme) lagen bei folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor:

SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten bei 8,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 0,8% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 10,68 [2,24; 191,65]; $p=0,0038$). Der beobachtete Effekt beruhte im Wesentlichen auf dem PT Anämie.

Eine schwerwiegende Anämie wurde bei 6,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei keiner Patientin im Placebo-Arm festgestellt (HR [95%-KI]: NC [NC]; $p=0,0025$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie sämtliche SOC und PT ohne statistisch signifikante Behandlungsunterschiede befinden sich in Anhang 4-G [13].

4.3.1.3.1.7.5 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt	Olaparib		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	260	1 (0,4)	130	0
Infektion der oberen Atemwege	260	1 (0,4)	130	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	260	4 (1,5)	130	1 (0,8)
Brustkrebs	260	1 (0,4)	130	0
Brustkrebs der Frau	260	0	130	1 (0,8)
Adenokarzinom der Gallenblase	260	1 (0,4)	130	0
Invasives duktales Mammakarzinom	260	1 (0,4)	130	0
Karzinom der Lippe und/oder der Mundhöhle	260	1 (0,4)	130	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	260	7 (2,7)	130	0
Anämie	260	6 (2,3)	130	0
Lymphopenie	260	1 (0,4)	130	0
Neutropenie	260	1 (0,4)	130	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	260	1 (0,4)	130	0
Appetit vermindert	260	1 (0,4)	130	0
Psychiatrische Erkrankungen	260	1 (0,4)	130	0
Depression	260	1 (0,4)	130	0
Schlaflosigkeit	260	1 (0,4)	130	0
Erkrankungen des Nervensystems	260	2 (0,8)	130	0
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	260	1 (0,4)	130	0
Periphere Neuropathie	260	1 (0,4)	130	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	260	3 (1,2)	130	0
Dyspnoe	260	1 (0,4)	130	0
Interstitielle Lungenerkrankung	260	1 (0,4)	130	0
Pneumonitis	260	1 (0,4)	130	0

Studie SOLO1 Endpunkt	Olaparib		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	260	6 (2,3)	130	1 (0,8)
Dyspepsie	260	1 (0,4)	130	0
Übelkeit	260	6 (2,3)	130	1 (0,8)
Erbrechen	260	2 (0,8)	130	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	260	10 (3,8)	130	2 (1,5)
Asthenie	260	2 (0,8)	130	0
Tod	260	0	130	1 (0,8)
Ermüdung	260	4 (1,5)	130	1 (0,8)
Inkarzerierte Hernie	260	1 (0,4)	130	0
Unwohlsein	260	2 (0,8)	130	0
Fieber	260	1 (0,4)	130	0
Untersuchungen	260	2 (0,8)	130	1 (0,8)
Alaninaminotransferase erhöht	260	0	130	1 (0,8)
Aspartataminotransferase erhöht	260	0	130	1 (0,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	260	0	130	1 (0,8)
Thrombozytenzahl vermindert	260	1 (0,4)	130	0
Leukozytenzahl erniedrigt	260	1 (0,4)	130	0
Datenquellen: [53] Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: SAS. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei 11,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 3,1% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Im Olaparib-Arm waren die PT, die bei mehr als einer Patientin zum Therapieabbruch führten, Anämie (2,3%), Übelkeit (2,3%), Erbrechen (0,8%), Asthenie (0,8%), Ermüdung (1,5%) und Unwohlsein (0,8%). Im Placebo-Arm führte kein PT bei mehr als einer Patientin zu einem Therapieabbruch.

4.3.1.3.1.7.6 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI unabhängig vom Schweregrad, schwere UESI und schwerwiegende UESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert
UESI: Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie	260	4 (1,5)	NE [NE; NE]	130	1 (0,8)	NE [NE; NE]	1,72 [0,25; 33,72]; 0,6234
UESI: Neue primäre Malignität (außer MDS/AML)	260	14 (5,4)	NE [NE; NE]	130	8 (6,2)	NE [NE; NE]	0,76 [0,33; 1,92]; 0,5420
UESI: Pneumonitis	260	5 (1,9)	NE [NE; NE]	130	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,1026
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3): Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie	260	4 (1,5)	NE [NE; NE]	130	1 (0,8)	NE [NE; NE]	1,72 [0,25; 33,72]; 0,6234
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3): Neue primäre Malignität (außer MDS/AML)	260	13 (5,0)	NE [NE; NE]	130	6 (4,6)	NE [NE; NE]	0,94 [0,37; 2,68]; 0,8960
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3): Pneumonitis	260	1 (0,4)	NE [NE; NE]	130	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,4671

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo HR ^a [95%-KI]; p-Wert
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	
Schwerwiegende UESI: Myelodysplas- tisches Syndrom und akute myeloische Leukämie	260	4 (1,5)	NE [NE; NE]	130	1 (0,8)	NE [NE; NE]	1,72 [0,25; 33,72]; 0,6234
Schwerwiegende UESI: Neue primäre Malignität (außer MDS/AML)	260	14 (5,4)	NE [NE; NE]	130	8 (6,2)	NE [NE; NE]	0,76 [0,33; 1,92]; 0,5420
Schwerwiegende UESI: Pneumonitis	260	2 (0,8)	NE [NE; NE]	130	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC]; 0,3032
Datenquellen: [13]. Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: SAS. a: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. HR <1 zugunsten von Olaparib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für UESI (MDS und AML, neue primäre Malignität, Pneumonitis) wurden bei den Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Bei den schweren und schwerwiegenden UESI zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Olaparib-Arm und dem Placebo-Arm.

Die Auswertungen der oben beschriebenen UESI werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-19 bis Abbildung 4-27) veranschaulicht.

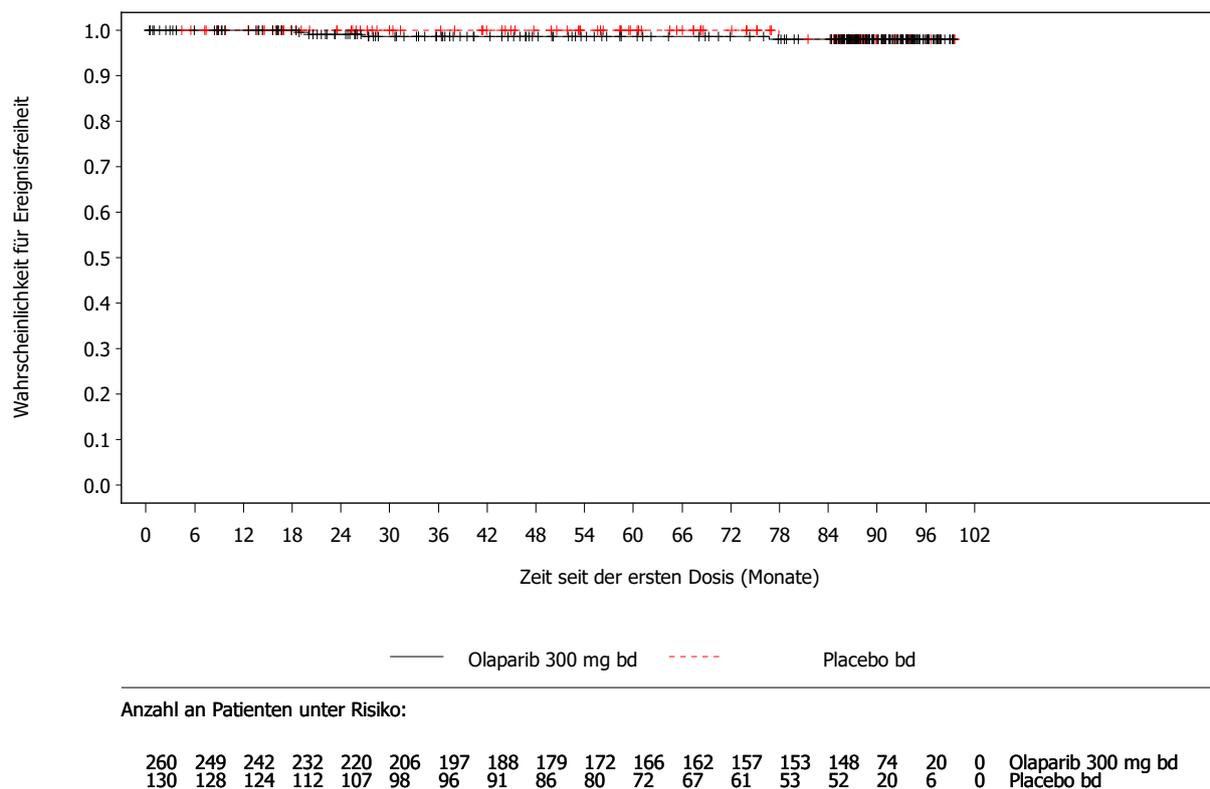
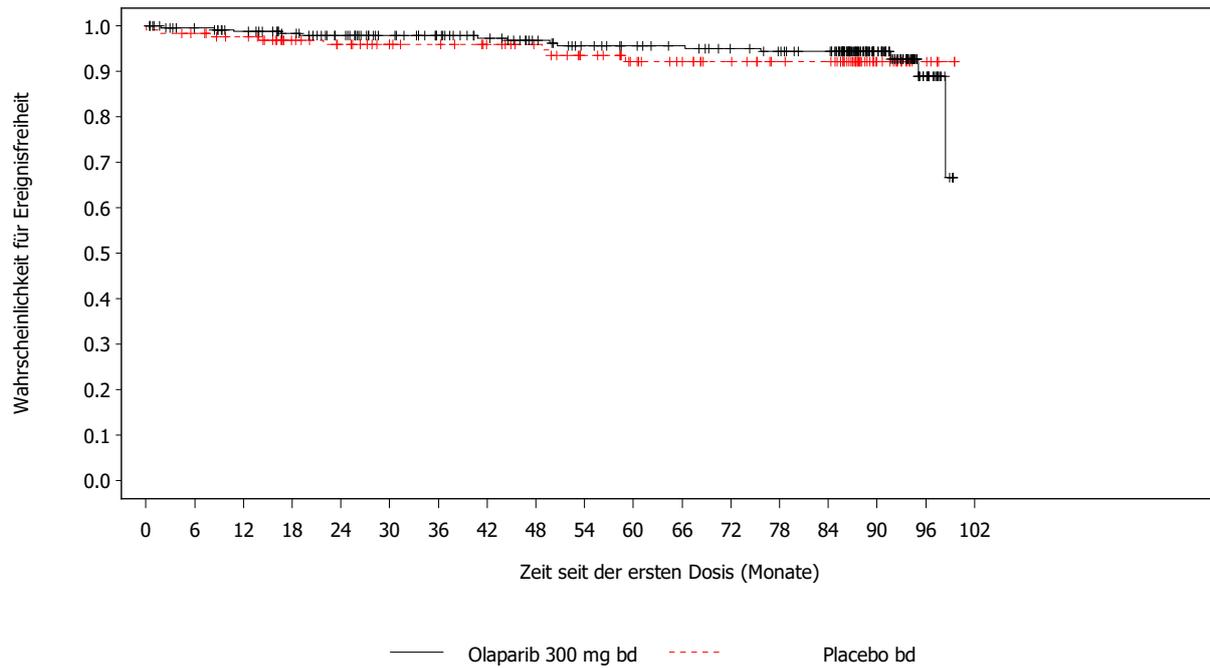


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate UESI: Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Anzahl an Patienten unter Risiko:

260	248	240	230	219	204	194	184	174	165	160	156	150	146	141	71	18	0	Olaparib 300 mg bd
130	126	121	108	102	94	92	87	82	74	66	61	55	49	48	19	6	0	Placebo bd

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate UESI: Neue primäre Malignität (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

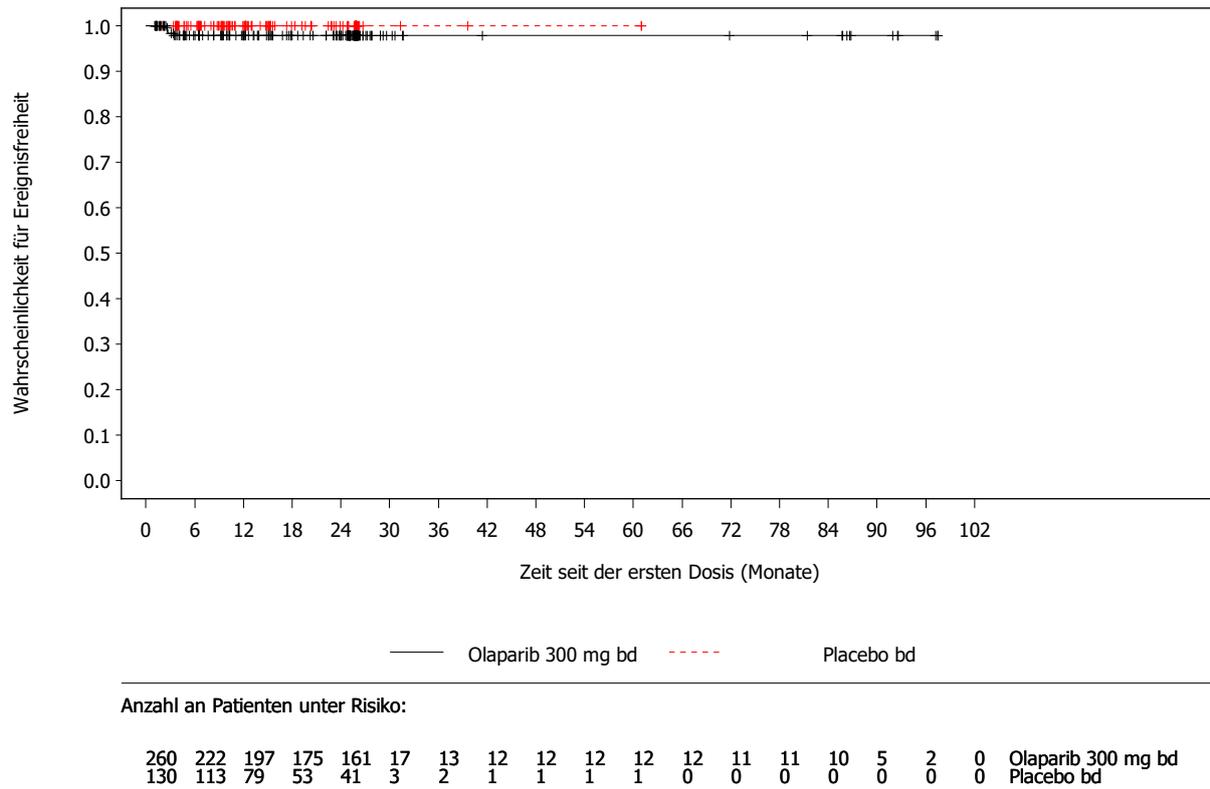


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate UESI: Pneumonitis (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

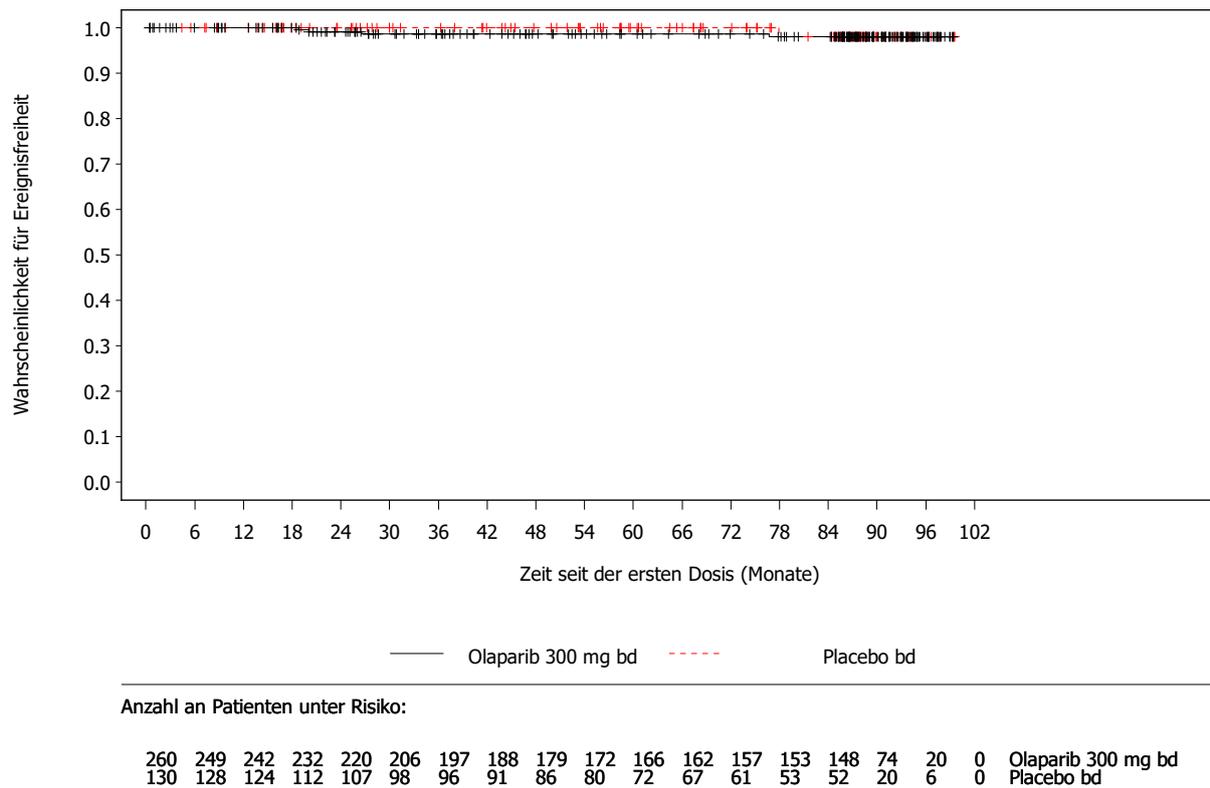


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamttrate schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3): Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

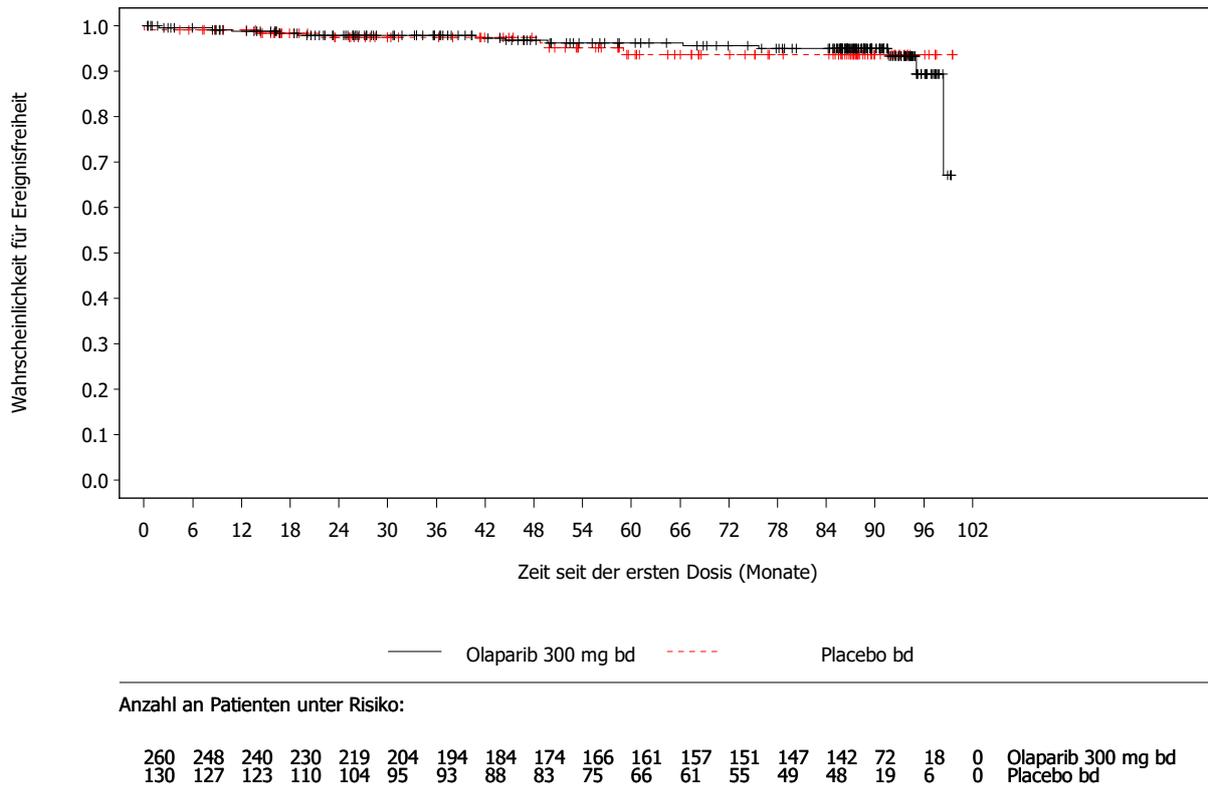


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3):
Neue primäre Malignität (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

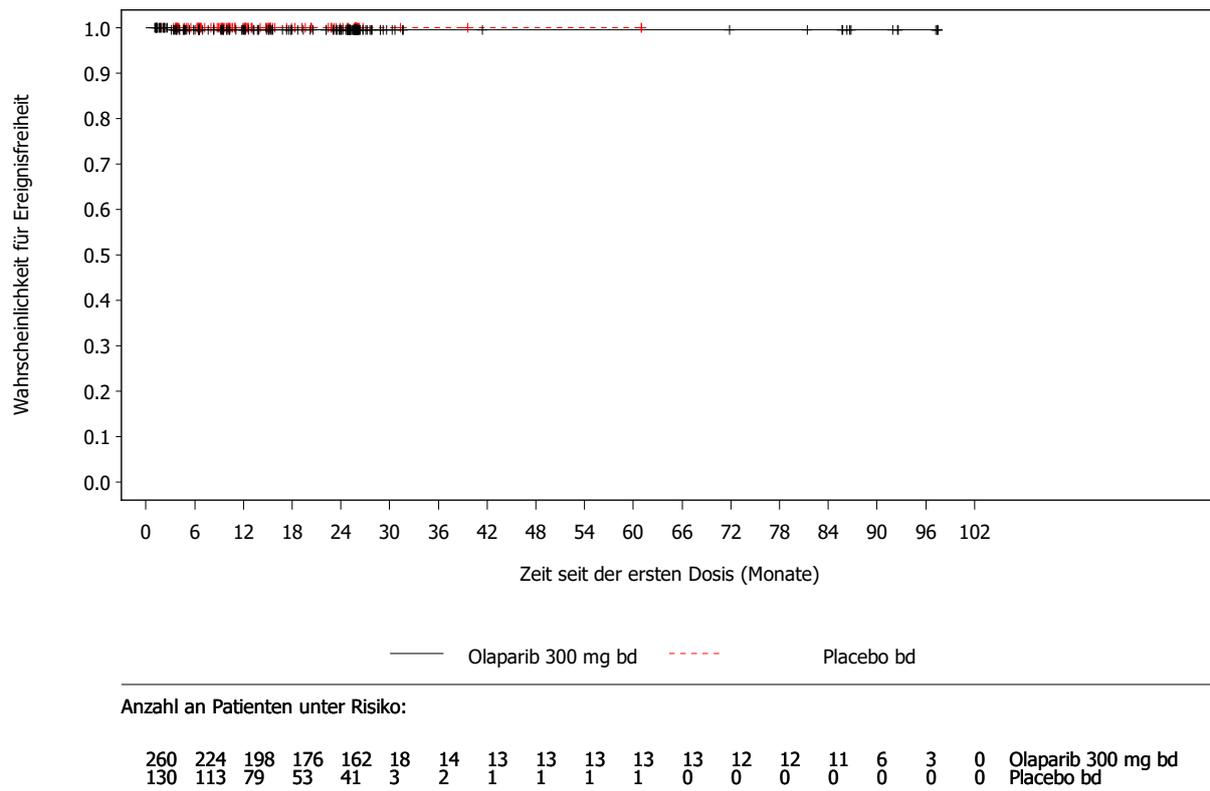


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3): Pneumonitis (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

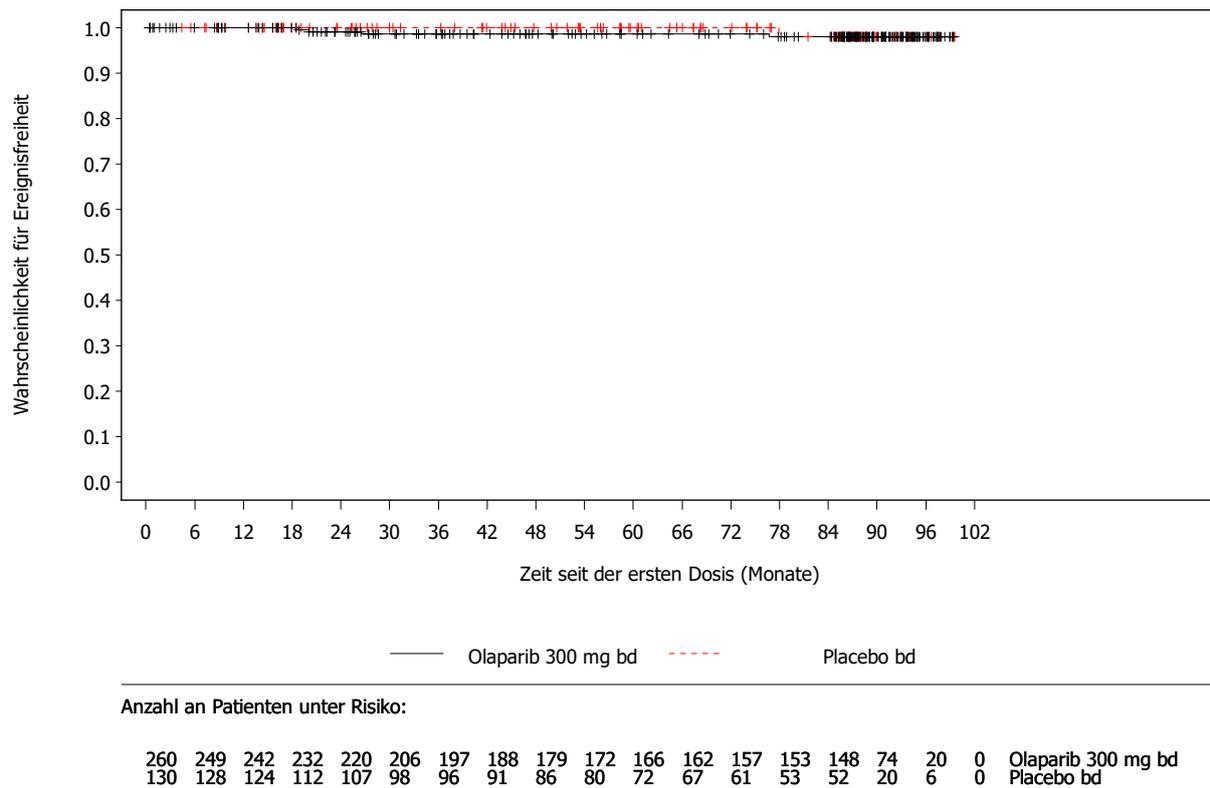


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwerwiegende UESI: Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

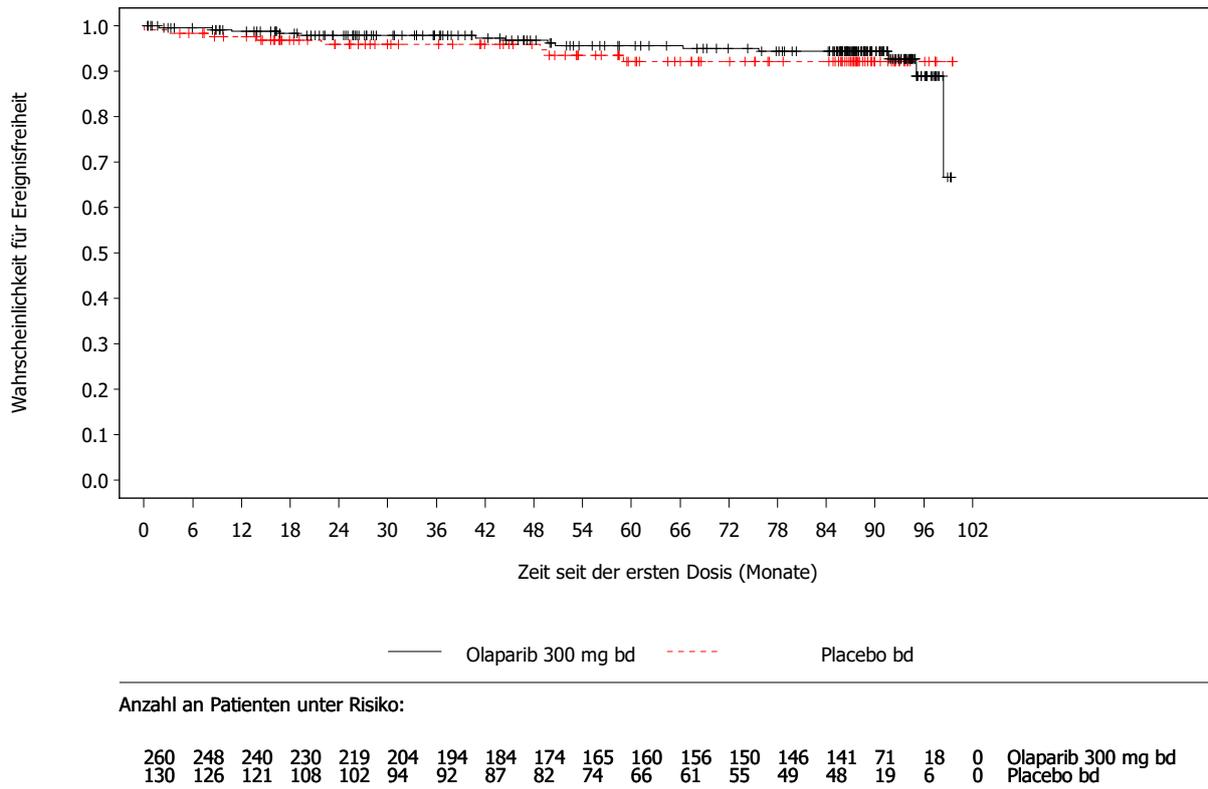


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwerwiegende UESI: Neue primäre Malignität (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

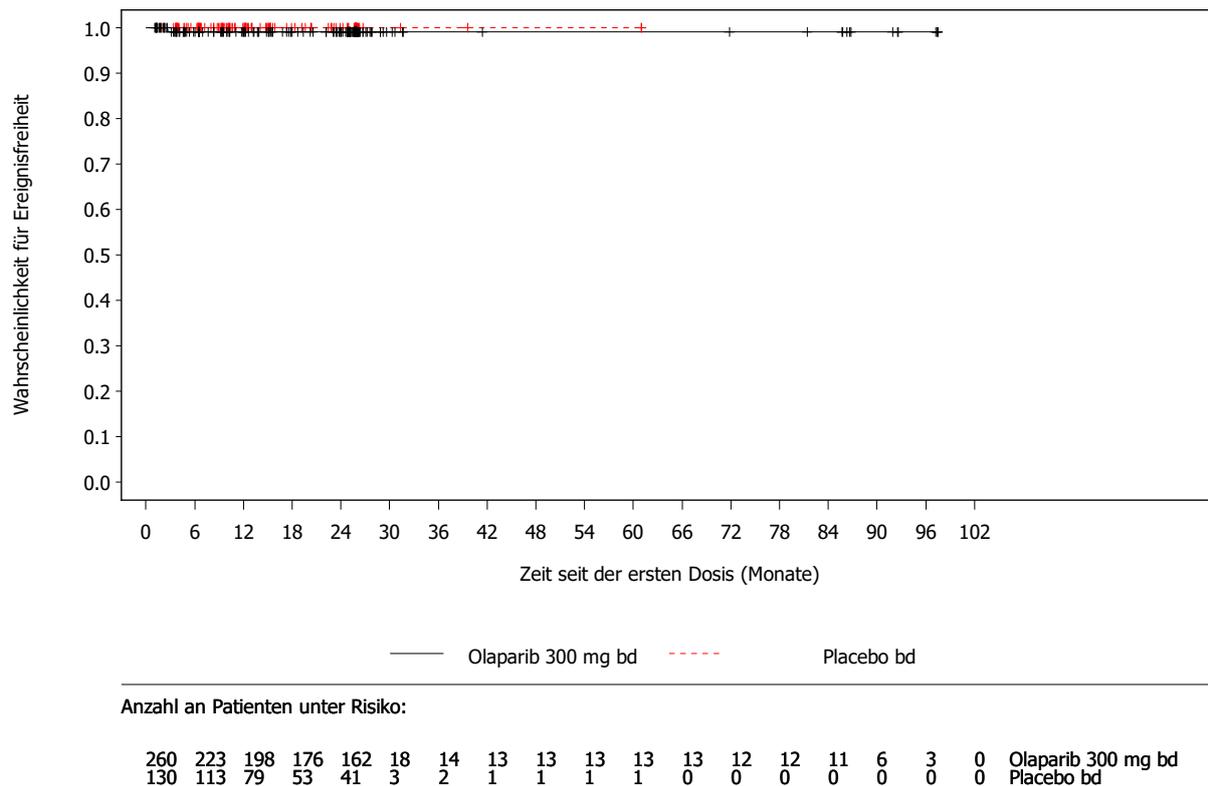


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtrate schwerwiegende UESI: Pneumonitis (Gesamtpopulation, SAS, Datenschnitt: 07.03.2022)

Quelle: [13]

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 AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

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.

¹⁶ 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 [63]. 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 werden nur bei ausreichend hoher Patient:innen- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß des aktuellen IQWiG-Methodenpapiers in jeder der Subgruppen mindestens 10 Patient:innen vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sein [63]. Interaktionstests wurden daher nur dann als sinnvoll erachtet, wenn pro Subgruppe mindestens 10 Patientinnen (addiert über beide Studienarme) vorhanden waren und in einer der Subgruppen mindestens 10 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 *Cox-Proportional-Hazard-Modell* mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppenmerkmal* als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

In der Studie SOLO1 waren im SAP Subgruppenanalysen nur für das PFS präspezifiziert [79]. Diese umfassen das Stratifizierungsmerkmal (Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie) sowie das Alter bei Randomisierung, ECOG-PS-Status, *Baseline-CA-125*-Wert, FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, Region, *BRCA*-Mutationstyp, makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn und Abstammung. Anstelle der durch die VerFO vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wird die Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Die Betrachtung einer Subgruppe nach Geschlecht war in der vorliegenden Studie nicht sinnvoll. Für das präspezifizierte Subgruppenmerkmal *gBRCA*-Status wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da nur bei 8 Patientinnen der *gBRCA* Status VUS, Wildtyp oder fehlend war.

Damit umfassen die Subgruppenanalysen für die Studie SOLO1 folgende Merkmale:

- Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR vs. PR)
- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- ECOG-PS-Status zu *Baseline* (0 [normale Aktivität] vs. 1 [eingeschränkte Aktivität])
- *Baseline* CA-125-Wert (≤ULN vs. >ULN)
- FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose (Stadium III vs. Stadium IV)
- Region (Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)
- *BRCA*-Mutationstyp (*BRCA1* vs. *BRCA2*) (durch Myriad CDx bestätigt)
- Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn (makroskopische Resterkrankung vs. keine makroskopische Resterkrankung)
- Abstammung (weiß vs. andere [schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, hawaiianische Ureinwohner oder Ureinwohner anderer pazifischer Inseln oder andere])

Wahl von Trennpunkten und Subgruppen

Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie

Die Subgruppenanalysen der Stratifizierungsvariablen Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie erfolgten nach der präspezifizierten Einteilung in CR vs. PR.

Alter

Als Trennpunkt für das Alter wird – wie präspezifiziert und allgemein üblich – 65 Jahre verwendet.

Baseline-CA-125-Wert

Die Subgruppenanalyse bezüglich des Tumormarker-CA-125-Wertes zu *Baseline*, unterhalb vs. oberhalb des ULN (≤ULN vs. >ULN), war in der Studie SOLO1 präspezifiziert und wird daher mit diesem Trennpunkt dargestellt.

ECOG-PS-Status

Für das Merkmal ECOG-PS-Status wurde die präspezifizierte Einteilung in ECOG-PS-Status 0 und ECOG-PS-Status 1 gewählt. Für 1 Patientin im Placebo-Arm lag kein ECOG-Status vor, diese Patientin wurde aus der Subgruppenanalyse ausgeschlossen.

Region

Bei der Darstellung der Subgruppenanalysen zur Region wurde auf die präspezifizierten Subgruppenkategorisierungen Nordamerika vs. Rest der Welt sowie Brasilien, Polen, Russland, Japan, Korea vs. Rest der Welt verzichtet. Stattdessen wurden die für das Dossier adäquaten Subgruppenkategorien Europa vs. Asien vs. Rest der Welt betrachtet. Weil nicht nur in Europa, Asien und Nordeuropa Patientinnen in die Studie rekrutiert wurden, wird im Rahmen der

Subgruppenanalysen anstatt der präspezifizierten Kategorie Nordamerika die Kategorie Rest der Welt gewählt.

FIGO-Stadien zum Zeitpunkt der initialen Diagnose

Die Subgruppenanalyse bezüglich des FIGO-Stadiums, FIGO-Stadium III vs. FIGO-Stadium IV, war in der Studie SOLO1 präspezifiziert und wird daher mit diesem Trennpunkt dargestellt.

BRCA-Mutationstyp

In dieser Subgruppenanalyse wurden die Patientinnen betrachtet, bei welchen eine Mutation entweder in den *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genen durch Myriad nachgewiesen wurde. Da nur 3 Patientinnen eine Mutation in beiden Genen aufwiesen, wurde die Subgruppe *BRCA1/2* von den Subgruppenanalysen ausgeschlossen. Auch die 8 Patientinnen, die im Myriad-Test ein negatives Ergebnis hatten, wurden von den Subgruppenanalysen ausgeschlossen.

Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn

Die Subgruppenanalysen des Merkmals makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn erfolgten nach der präspezifizierten Einteilung in makroskopische Resterkrankung vs. keine makroskopische Resterkrankung.

Abstammung

Die Subgruppenanalyse bezüglich der Abstammung wurde abweichend von der Präspezifizierung unterteilt in weiß vs. andere. Für die Subgruppe andere erfolgte eine Zusammenlegung der Kategorien schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, indianische Ureinwohnerinnen oder Ureinwohnerinnen Alaskas, hawaiianische Ureinwohnerinnen oder Ureinwohnerinnen anderer pazifischer Inseln oder andere.

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Zunächst wird in Tabelle 4-44 die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. In Tabelle 4-45 sind die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte dargestellt. Die Ergebnisse eines Endpunktes wurden nur dann getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn sich ein p-Wert des Interaktionstests $<0,05$ ergab. Diese Einzelergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.9 gegliedert nach den Subgruppen.

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 letzte verfügbare Datenschnitt verwendet (siehe Tabelle 4-3).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G abgelegt [13].

Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie SOLO1 Endpunkt	Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie	Alter bei Randomisierung	ECOG-PS-Status zu <i>Baseline</i>	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	Region	<i>BRCA</i> -Mutationstyp	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	Abstammung
Mortalität									
OS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Rezidive									
Rezidivrate	-	○	○	○	○	○	○	○	○
RFS	-	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Progressionsfreies Überleben									
PFS	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PFS2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie									
TFST	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TSST	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Patientenberichtete Morbidität									
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
FACT-O	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse									
Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse									
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Therapieabbrüche aufgrund von UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT									
UE unabhängig vom Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Studie SOLO1 Endpunkt	Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie	Alter bei Randomisierung	ECOG-PS-Status zu <i>Baseline</i>	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	Region	<i>BRC</i> A-Mutationstyp	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	Abstammung
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse									
UESI unabhängig vom Schweregrad	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwere UESI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwerwiegende UESI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<ul style="list-style-type: none"> ●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-45 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.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SOLO1 und Effektmodifikatoren

Studie SOLO1 Endpunkt	Ansprechen auf vorangegangene Platin- basierte Chemotherapie	Alter bei Randomisierung	ECOG-PS-Status zu <i>Baseline</i>	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	Region	<i>BRCA</i> -Mutationstyp	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	Abstammung
Mortalität									
OS	0,4002	0,3066	0,7736	0,8472	0,1896	0,8482	0,1574	0,4223	0,9188
Morbidität: Rezidive									
Rezidivrate	-	0,0650	0,3497	ID	0,1689	0,9236	0,5626	0,9724	0,9638
RFS	-	0,0492	0,4267	NC	0,1586	0,8644	0,3451	0,9729	0,8456
Morbidität: Progressionsfreies Überleben									
PFS	0,0157	0,1322	0,4436	0,0739	0,3321	0,7998	0,2489	0,6443	0,8010
PFS2	0,0602	0,2176	0,4449	0,0334	0,4933	0,9844	0,2745	0,6303	0,6303

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Ansprechen auf vorangegangene Platin- basierte Chemotherapie	Alter bei Randomisierung	ECOG-PS-Status zu <i>Baseline</i>	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	Region	<i>BRCA</i> -Mutationstyp	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	Abstammung
Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie									
TFST	0,0248	0,1074	0,8898	0,0556	0,2920	0,5700	0,1907	0,2997	0,5941
TSST	0,0644	0,1001	0,1754	0,2514	0,0251	0,9642	0,4938	0,9002	0,6970
Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS									
Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥15 Punkte	0,2935	0,6677	0,5812	NC	0,4979	0,0484	0,2611	0,8456	0,0395
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥15 Punkte	0,6600	0,3392	0,6521	0,5267	0,7092	0,1012	0,1950	0,6666	0,0488

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Ansprechen auf vorangegangene Platin- basierte Chemotherapie	Alter bei Randomisierung	ECOG-PS-Status zu <i>Baseline</i>	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	Region	<i>BRCA</i> -Mutationstyp	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	Abstammung
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-O									
Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um $\geq 22,8$ Punkte	0,6779	0,6023	0,0080	NC	0,3804	0,7108	0,0623	0,4818	0,9183
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 22,8$ Punkte	0,8998	0,3228	0,0515	NC	0,9337	0,6430	0,1937	0,6053	0,9987
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse									
Gesamtraten für UE									
UE	0,7118	0,7138	0,1476	0,0704	0,0937	0,0798	0,8276	0,7550	0,1001
Schwere UE	0,5437	0,8578	0,0417	0,7835	0,3901	0,7838	0,5444	0,3108	0,2753
SUE	0,4819	0,2449	0,1184	0,7581	0,5231	0,8834	0,8140	0,5674	0,9089
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,4537	NC	0,9901	NC	0,9293	0,2240	0,4410	0,6322	0,1247

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Ansprechen auf vorangegangene Platin- basierte Chemotherapie	Alter bei Randomisierung	ECOG-PS-Status zu <i>Baseline</i>	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	Region	<i>BRCA</i> -Mutationstyp	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	Abstammung
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^a									
UE unabhängig vom Schweregrad									
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,5322	0,8554	0,2841	0,3146	0,6679	0,2336	0,5063	0,6786	0,7285
PT Asthenie	0,3250	0,4778	0,3279	0,4893	0,5704	0,6429	0,9830	0,3112	NC
PT Ermüdung	0,6144	0,9529	0,8033	0,3756	0,7629	0,3097	0,3938	0,0389	0,2344
PT Schleimhautentzündung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT Dyspnoe	0,4779	0,1542	0,4458	0,3312	0,7304	0,6973	0,0693	0,3388	NC
PT Dysurie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,9979	0,1892	0,3642	0,8886	0,8516	0,2496	0,2139	0,8430	0,1422

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Ansprechen auf vorangegangene Platin- basierte Chemotherapie	Alter bei Randomisierung	ECOG-PS-Status zu <i>Baseline</i>	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	Region	<i>BRCA</i>-Mutationstyp	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	Abstammung
PT Anämie	0,5780	0,3235	0,4157	0,3758	0,1464	0,1763	0,8782	0,8022	0,0984
PT Neutropenie	0,9513	0,5480	0,7063	NC	0,1609	0,6081	0,1043	0,2549	0,9604
PT Thrombozytopenie	0,2996	0,3829	0,1346	NC	NC	0,7439	NC	NC	NC
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,5961	0,3067	0,9947	0,0754	0,1645	0,1028	0,0890	0,5451	0,0023
PT Erbrechen	0,7426	0,1288	0,8156	NC	0,3536	0,9772	0,9825	0,9025	0,7852
PT Hämorrhoiden	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT Stomatitis	NC	NC	NC	NC	0,8581	0,7822	0,8859	NC	0,8691
PT Übelkeit	0,4231	0,6672	0,9198	0,2964	0,4616	0,4689	0,1609	0,8552	0,1365
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,2621	0,3405	0,6057	0,9572	0,7629	0,4726	0,8236	0,4375	0,8827
PT Dysgeusie	0,6874	NC	0,8785	NC	0,6463	0,2299	0,9884	NC	0,8721

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Ansprechen auf vorangegangene Platin- basierte Chemotherapie	Alter bei Randomisierung	ECOG-PS-Status zu <i>Baseline</i>	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	Region	<i>BRCA</i> -Mutationstyp	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	Abstammung
PT Somnolenz	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT Hypertonie	0,8384	0,7200	0,3480	0,9615	NC	0,4808	0,2379	0,9190	0,3073
PT Bronchitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT Muskelspasmen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	NC	0,9737	0,8564	NC	0,2268	0,2051	0,1248	0,0184	0,3804
PT Appetit vermindert	NC	0,8075	0,8278	NC	0,8876	0,2649	0,3236	0,3386	NC
PT Alaninaminotransferase erhöht	0,3073	0,9232	0,1900	NC	0,7384	NC	0,5111	0,1087	0,5280
PT Kreatinin im Blut erhöht	NC	NC	0,7323	NC	0,6197	NC	NC	NC	0,3474
PT Bänderzerrung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Ansprechen auf vorangegangene Platin- basierte Chemotherapie	Alter bei Randomisierung	ECOG-PS-Status zu <i>Baseline</i>	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	Region	<i>BRCA</i>-Mutationstyp	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	Abstammung
Schwere UE									
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	NC	NC	0,1733	NC	0,9079	0,8550	0,7672	0,5724	0,2330
PT Anämie	NC	NC	0,3358	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUE									
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT Anämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse									
UESI unabhängig vom Schweregrad									
Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Ansprechen auf vorangegangene Platin- basierte Chemotherapie	Alter bei Randomisierung	ECOG-PS-Status zu <i>Baseline</i>	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	Region	<i>BRCA</i>-Mutationstyp	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	Abstammung
Neue primäre Malignität (außer MDS/AML)	0,7776	NC	0,1989	0,6682	0,3080	0,3291	0,3089	0,8287	0,8818
Pneumonitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Schwere UESI									
Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Neue primäre Malignität (außer MDS/AML)	NC	NC	0,3811	NC	0,6421	0,5187	0,6429	0,7559	0,9641
Pneumonitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Schwerwiegende UESI									
Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Studie SOLO1 Endpunkt	Ansprechen auf vorangegangene Platin- basierte Chemotherapie	Alter bei Randomisierung	ECOG-PS-Status zu <i>Baseline</i>	<i>Baseline</i> CA-125-Wert	FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose	Region	<i>BRCA</i>-Mutationstyp	Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn	Abstammung
Neue primäre Malignität (außer MDS/AML)	0,7784	NC	0,1996	0,6677	0,3086	0,3289	0,3100	0,8277	0,8826
Pneumonitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<p>Datenquellen: [13] Datenschnitte: 17.05.2018 (patientenberichtete Morbidität und HRQoL), 07.03.2022 (OS, Rezidive, PFS, PFS2, TFST, TSST und Sicherheit); Analyse-Set: FAS für Mortalität, Morbidität und HRQoL; Teilpopulation des FAS für Rezidivrate und RFS; SAS für Sicherheit. Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an. a: Gemäß Dossievorlage 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 Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie

Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse nach Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
PFS							
<i>Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (Interaktionstest^c: p=0,0157)</i>							
Klinisch vollständiges Ansprechen	213	92 (43,2)	77,5 [44,8; NE]	107	78 (72,9)	16,6 [11,8; 24,7]	0,40 [0,30; 0,55]; <0,0001
Partielles Ansprechen	47	35 (74,5)	28,6 [19,3; 55,7]	24	24 (100)	5,6 [4,2; 8,4]	0,19 [0,11; 0,32]; <0,0001
TFST							
<i>Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (Interaktionstest^c: p=0,0248)</i>							
Klinisch vollständiges Ansprechen	213	101 (47,4)	81,2 [54,6; NE]	107	76 (71,0)	19,8 [14,8; 25,5]	0,42 [0,31; 0,57]; <0,0001
Partielles Ansprechen	47	34 (72,3)	32,2 [23,7; 48,4]	24	22 (91,7)	8,7 [5,8; 11,6]	0,21 [0,12; 0,36]; <0,0001
Datenquellen: [13] Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: FAS. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem <i>Likelihood-Ratio</i> -Test aus einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm <i>Behandlung*Subgruppe</i> als Kovariablen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie ergab sich für die Endpunkte PFS und TFST eine Effektmodifikation.

Für den Endpunkt PFS zeigte sich sowohl für Patientinnen mit einem CR als auch für Patientinnen mit einem PR ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib.

Auch für den Endpunkt TFST zeigte sich sowohl für Patientinnen mit einem CR als auch für Patientinnen mit einem PR ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G [13].

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie lediglich gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Alter bei Randomisierung

Tabelle 4-47: Subgruppenergebnisse nach Alter bei Randomisierung je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
RFS							
<i>Alter bei Randomisierung (Interaktionstest^c: p=0,0492)</i>							
<65 Jahre	185	76 (41,1)	78,0 [50,5; NE]	94	70 (74,5)	16,6 [11,3; 22,1]	0,35 [0,25; 0,49]; <0,0001
≥65 Jahre	28	16 (57,1)	40,6 [25,0; 77,9]	13	8 (61,5)	30,4 [5,4; NE]	0,86 [0,38; 2,11]; 0,7221
Datenquellen:[13] Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set RFS: Teilpopulation des FAS. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem <i>Likelihood-Ratio</i> -Test aus einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Subgruppenanalyse nach Alter bei Randomisierung ergab sich für den Endpunkt RFS eine Effektmodifikation.

Für den Endpunkt RFS zeigte sich für Patientinnen <65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patientinnen ≥65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G [13].

Es konnte für das Subgruppenmerkmal Alter bei Randomisierung lediglich ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Alter bei Randomisierung ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 ECOG-PS zu *Baseline*

Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse nach ECOG-PS zu *Baseline* je Endpunkt für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
FACT-O: Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um $\geq 22,8$ Punkte							
<i>ECOG-PS zu Baseline (Interaktionstest^c: $p=0,0080$)</i>							
0: Normale Aktivität	200	29 (14,5)	47,9 [47,9; NE]	105	11 (10,5)	NE [NE; NE]	1,42 [0,73; 3,01]; 0,3141
1: Einge- schränkte Aktivität	60	5 (8,3)	NE [NE; NE]	25	8 (32,0)	NE [NE; NE]	0,25 [0,07; 0,74]; 0,0128
Datenquellen: [13] Datenschnitt: 17.05.2018; Analyse-Set: FAS. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem <i>Likelihood-Ratio</i> -Test aus einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse nach ECOG-PS zu *Baseline* je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
Gesamtrate schwere UE							
<i>ECOG-PS zu Baseline (Interaktionstest^c: p=0,0417)</i>							
0: Normale Aktivität	200	77 (38,5)	51,7 [42,1; NE]	105	15 (14,3)	NE [NE; NE]	2,80 [1,66; 5,07]; <0,0001
1: Einge- schränkte Aktivität	60	26 (43,3)	41,2 [11,1; NE]	25	11 (44,0)	19,2 [8,8; NE]	1,08 [0,55; 2,29]; 0,8250
Datenquellen: [13] Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: SAS. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem <i>Likelihood-Ratio</i> -Test aus einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm <i>Behandlung*Subgruppe</i> als Kovariablen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG-PS zu *Baseline* ergab sich für die Endpunkte Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um $\geq 22,8$ Punkte des FACT-O und Gesamtrate schwere UE eine Effektmodifikation.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um $\geq 22,8$ Punkte des FACT-O zeigte sich für Patientinnen mit einem ECOG-PS von 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Gesamtrate schwere UE zeigte sich für Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patientinnen mit einem ECOG-PS von 1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G [13].

Es konnten für das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu *Baseline* ein gleichgerichteter Effekt und ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht

gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu *Baseline* ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 *Baseline* CA-125-Wert

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse nach *Baseline* CA-125-Wert je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
PFS2							
<i>Baseline</i> CA-125-Wert (Interaktionstest ^c : $p=0,0334$)							
≤ULN	247	84 (34,0)	91,3 [80,1; NE]	123	57 (46,3)	47,9 [36,5; 68,6]	0,57 [0,41; 0,80]; 0,0014
>ULN	13	9 (69,2)	20,3 [11,1; NE]	7	5 (71,4)	8,2 [5,8; NE]	0,14 [0,05; 0,49]; 0,0030
Datenquellen: [13] Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: FAS. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem <i>Likelihood-Ratio</i> -Test aus einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Subgruppenanalyse nach *Baseline* CA-125-Wert ergab sich für den Endpunkt PFS2 eine Effektmodifikation.

Für den Endpunkt PFS2 zeigte sich sowohl für Patientinnen mit einem *Baseline* CA-125-Wert <ULN als auch für Patientinnen mit einem *Baseline* CA-125-Wert ≥ULN ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G [13].

Es konnte für das Subgruppenmerkmal *Baseline* CA-125-Wert lediglich ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal *Baseline* CA-125-Wert ausgegangen.

4.3.1.3.2.5 FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse nach FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
TSST							
<i>FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose (Interaktionstest^c: p=0,0251)</i>							
Stadium III	220	86 (39,1)	NE [NE; NE]	105	68 (64,8)	40,7 [33,2; 50,9]	0,45 [0,33; 0,63]; <0,0001
Stadium IV	40	24 (60,0)	63,8 [32,2; NE]	26	12 (46,2)	NE [NE; NE]	1,07 [0,54; 2,21]; 0,8553
Datenquellen: [13] Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: FAS. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem <i>Likelihood-Ratio</i> -Test aus einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Subgruppenanalyse nach FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose ergab sich für den Endpunkt TSST eine Effektmodifikation.

Für den Endpunkt TSST zeigte sich für Patientinnen in FIGO-Stadium III ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patientinnen in FIGO-Stadium IV zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G [13].

Es konnte für das Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Region

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse nach Region je Endpunkt für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
EQ-5D VAS: Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte							
Region (Interaktionstest^c: $p=0,0484$)							
Europa	101	9 (8,9)	NE [NE; NE]	53	16 (30,2)	30,6 [18,0; NE]	0,28 [0,12; 0,62]; 0,0018
Asien	33	13 (39,4)	NE [NE; NE]	14	5 (35,7)	41,7 [8,7; NE]	1,16 [0,44; 3,60]; 0,7806
Rest der Welt	126	19 (15,1)	NE [NE; NE]	64	12 (18,8)	NE [NE; NE]	0,85 [0,42; 1,80]; 0,6584
Datenquellen: [13] Datenschnitt: 17.05.2018; Analyse-Set: FAS. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem <i>Likelihood-Ratio</i> -Test aus einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Subgruppenanalyse nach Region ergab sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der EQ-5D VAS eine Effektmodifikation.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der EQ-5D VAS zeigte sich für Patientinnen aus Europa ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patientinnen aus Asien und für Patientinnen aus dem Rest der Welt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G [13].

Es konnte für das Subgruppenmerkmal Region ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Region ausgegangen.

4.3.1.3.2.7 *BRCA*-Mutationstyp

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen durch das Subgruppenmerkmal *BRCA*-Mutationstyp ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.8 Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse nach Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
UE nach PT Ermüdung							
<i>Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn (Interaktionstest: p=0,0389)</i>							
Makroskopische Resterkrankung	55	29 (52,7)	17,5 [1,9; NE]	29	6 (20,7)	NE [NE; NE]	2,98 [1,33; 7,97]; 0,0067
Keine makroskopische Resterkrankung	200	76 (38,0)	33,9 [33,9; NE]	97	33 (34,0)	NE [NE; NE]	1,14 [0,76; 1,74]; 0,5284
UE nach SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
<i>Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn (Interaktionstest: p=0,0184)</i>							
Makroskopische Resterkrankung	55	21 (38,2)	44,2 [17,6; NE]	29	2 (6,9)	NE [NE; NE]	5,59 [1,64; 34,95]; 0,0035
Keine makroskopische Resterkrankung	200	66 (33,0)	52,5 [28,3; NE]	97	27 (27,8)	NE [NE; NE]	1,18 [0,76; 1,88]; 0,4603
Datenquellen: [13] Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: SAS. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem <i>Likelihood-Ratio</i> -Test aus einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Subgruppenanalyse nach Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn ergaben sich für die Endpunkte UE nach PT Ermüdung und UE nach SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Effektmodifikationen.

Für den Endpunkt UE nach PT Ermüdung zeigte sich für Patientinnen mit einer makroskopischen Resterkrankung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patientinnen ohne makroskopische Resterkrankung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt UE nach SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich für Patientinnen mit einer makroskopischen Resterkrankung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patientinnen ohne makroskopische Resterkrankung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G [13].

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn lediglich gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Makroskopische Resterkrankung nach einer Debulkingoperation vor Studienbeginn ausgegangen.

4.3.1.3.2.9 Abstammung

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse nach Abstammung je Endpunkt für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
EQ-5D VAS: Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte							
<i>Abstammung (Interaktionstest^c: $p=0,0395$)</i>							
Weiß	214	27 (12,6)	NE [NE; NE]	106	28 (26,4)	NE [NE; NE]	0,48 [0,28; 0,82]; 0,0077
Andere	46	14 (30,4)	NE [NE; NE]	25	5 (20,0)	41,7 [41,7; NE]	1,54 [0,59; 4,76]; 0,3949
EQ-5D VAS: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte							
<i>Abstammung (Interaktionstest^c: $p=0,0488$)</i>							
Weiß	214	20 (9,3)	NE [NE; NE]	106	28 (26,4)	49,2 [44,7; NE]	0,30 [0,16; 0,53]; <0,0001
Andere	46	8 (17,4)	NE [NE; NE]	25	4 (16,0)	NE [NE; NE]	1,10 [0,35; 4,14]; 0,8722
Datenquellen: [13] Datenschnitt: 17.05.2018; Analyse-Set: FAS. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem <i>Likelihood-Ratio</i> -Test aus einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm <i>Behandlung*Subgruppe</i> als Kovariablen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse nach Abstammung je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOLO1 Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
<i>Abstammung (Interaktionstest^c: p=0,0023)</i>							
Weiß	214	196 (91,6)	0,2 [0,1; 0,3]	105	84 (80,0)	2,3 [0,5; 4,5]	1,89 [1,46; 2,46]; <0,0001
Andere	46	44 (95,7)	0,1 [0,1; 0,2]	25	13 (52,0)	15,8 [4,4; NE]	5,07 [2,81; 9,83]; <0,0001
Datenquellen: [13] Datenschnitt: 07.03.2022; Analyse-Set: SAS. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Das HR, das 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die p-Werte der Interaktionstests basierten auf einem <i>Likelihood-Ratio</i> -Test aus einem unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modell mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariablen, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Subgruppenanalyse nach Abstammung ergab sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der EQ-5D VAS und für den Endpunkt UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts eine Effektmodifikation.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der EQ-5D VAS zeigte sich für Patientinnen mit Abstammung=weiß ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patientinnen anderer Abstammung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der EQ-5D VAS zeigte sich für Patientinnen mit Abstammung=weiß ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patientinnen anderer Abstammung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigten sich sowohl für Patientinnen mit Abstammung=weiß als auch für Patientinnen anderer Abstammung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G [13].

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Abstammung 1 gleichgerichteter Effekt und 2 nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Abstammung ausgegangen.

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 SOLO1 (D0818C00001)

A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with *BRCA* Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer Following First Line Platinum based Chemotherapy.

Quellen:

- Studienbericht [53, 98, 99]
- Klinisches Studienprotokoll [24, 27]
- Statistischer Analyseplan [79]
- Registereinträge [93-97]
- Publikation und sonstige Quellen [3, 23, 82, 84-92]
- Zusatzanalysen [13, 81]

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 4-56: 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 4-57: 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 4-58: 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 4-59: 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 4-60: 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 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 4-61: 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 4-62: 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 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 4-66: 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.

4.3.2.3.2 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 SOLO1. 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 auf einen Zusatznutzen ableiten lassen.

Eine hohe Qualität und Validität der erhobenen Patientendaten wurde durch kontinuierliches Monitoring, Audits und durch die Involvierung eines externen unabhängigen Datenüberwachungskomitees 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 auf eine ergebnisgesteuerte 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 Auftreten von Rezidiven stellt insbesondere in einem kurativen Setting einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Analyse der Rezidive basiert auf der Teilpopulation der Patientinnen, die nach Abschluss einer Platin-basierten Chemotherapie ohne Bevacizumab zu Studienbeginn tumorfrei waren (entspricht dem CR zu Studienbeginn; 81,8% der Gesamtpopulation). Das Auftreten von Rezidiven, d. h. das Auftreten neuer Läsionen in der Bildgebung, wurde durch die Prüfärzt:innen nach klaren Kriterien (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) beurteilt und ohne Kenntnis der Behandlungszuordnung bewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Für die primäre Analyse des PFS wurde ein Progress durch die Prüfärzt:innen nach klaren und objektiven Kriterien (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) beurteilt und ohne Kenntnis der Behandlungszuordnung bewertet. Es gab auch keine weiteren Verzerrungsaspekte, sodass das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet wird.

Im Rahmen der Studie SOLO1 wurde zusätzlich PFS2 erhoben. Die Beurteilung des PFS2 wurde hier anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch die Prüfärzt:innen mittels radiologischer Verfahren, CA-125, Ultraschall, körperlicher Untersuchung oder Beurteilung durch die Prüfärzt:innen anhand der Symptomatik) bewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Die Notwendigkeit eine Folgetherapie einzuleiten wurde individuell für jede Patientin und gemäß dem klinischen Bedarf durch die behandelnden Ärzt:innen zusammen mit der Patientin entschieden. Im Rahmen der Studie SOLO1 wurde der Beginn der Folgetherapien dokumentiert, das 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 Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TFST und TSST als niedrig bewertet.

Die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SOLO1 anhand der Fragebögen EQ-5D (VAS) und FACT-O erhoben. Die Patientinnen füllten die Fragebögen vor der Durchführung jeglicher anderer Studienprozeduren aus. Aufgrund dessen hatten die Untersuchungsergebnisse keinen unmittelbaren Einfluss auf die Beantwortung des Fragebogens durch die Patientinnen, da ihnen diese erst später während des Arztgesprächs mitgeteilt wurden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als niedrig bewertet. Der Zusatznutzen für diese Endpunkte wird separat anhand der Zeit bis zur Verschlechterung und der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des jeweiligen Endpunktes abgeleitet.

Die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen ist bei der Interpretation der Sicherheit zu berücksichtigen. Die mediane Behandlungsdauer war in der Studie SOLO1 im Olaparib-Arm mit 106,9 Wochen deutlich länger als im Placebo-Arm mit 60,3 Wochen. Es ist davon auszugehen, dass ein naiver Vergleich anhand der RR, OR und RD somit stark zuungunsten von Olaparib verzerrt ist. Um der Verzerrung aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungszeiten methodisch zu begegnen, werden für die Ableitung des Zusatznutzens Ereigniszeitanalysen herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird somit auch hier als niedrig angesehen.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien und die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse [63]. Diese Aspekte sowie die physiologische Plausibilität eventueller Effektmodifikatoren wurden bei der Bewertung berücksichtigt. Einzelne Subgruppenpopulationen weisen eine sehr geringe Anzahl an Patientinnen auf. Da die Aussagekraft von Subgruppenanalysen generell kritisch zu beurteilen ist und für die Studie SOLO1 keine klinisch relevanten Effektmodifikationen vorlagen, werden die Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

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 SOLO1, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wird für Olaparib im Vergleich zu *Beobachtendem Abwarten* als zVT hergeleitet.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, PFS, Zeit bis zur Folgetherapie und Sicherheit werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 07.03.2022 vorgelegt. Für die Bewertung der patientenberichteten Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der Datenschnitt vom 17.05.2018 vorgelegt, da die Erhebung dieser Daten mit dem primären Datenschnitt beendet wurde und somit keine aktualisierten Daten zu diesen Endpunkten vorliegen.

In der Zusammenschau kann die in diesem Dossier dargestellte Studienpopulation (globale Kohorte der Studie SOLO1) hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

Bewertung des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen patientenrelevanter Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, HRQoL und Sicherheit abgeleitet.

Tabelle 4-67: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
Mortalität							
OS	84/260 (32,3)	NE	65/131 (49,6)	75,2	HR: 0,55 [0,40; 0,76]; 0,0004	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Morbidität							
Rezidive							
Rezidivrate	92/213 (43,2)	NC	78/107 (72,9)	NC	RR: 0,59 [0,49; 0,72]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
RFS	92/213 (43,2)	77,5	78/107 (72,9)	16,6	HR: 0,40 [0,29; 0,54]; <0,0001		
Progressionsfreies Überleben							
PFS	127/260 (48,8)	56,0	102/131 (77,9)	13,8	HR: 0,34 [0,26; 0,44]; <0,0001		
PFS2	93/260 (35,8)	88,0	62/131 (47,3)	47,7	HR: 0,51 [0,37; 0,71]; 0,0001		
Zeit bis zur Folgetherapie							
TFST	135/260 (51,9)	64,0	98/131 (74,8)	15,1	HR: 0,37 [0,28; 0,48]; <0,0001		
TSST	110/260 (42,3)	93,2	80/131 (61,1)	40,7	HR: 0,50 [0,37; 0,67]; <0,0001		
Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS							
Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung	41/260 (15,8)	NE	33/131 (25,2)	NE	HR: 0,63 [0,40; 0,996]; 0,0365		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	28/260 (10,8)	NE	32/131 (24,4)	49,2	HR: 0,38 [0,22; 0,63]; 0,0001		
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-O							
Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung	34/260 (13,1)	NE	19/131 (14,5)	NE	HR: 0,89 [0,51; 1,61]; 0,7409	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	35/260 (13,5)	NE	17/131 (13,0)	NE	HR: 0,94 [0,53; 1,72] 0,9837		

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit						
UE	256/260 (98,5)	0,1	120/130 (92,3)	0,3	HR: 1,69 [1,36; 2,11]; <0,0001	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	103/260 (39,6)	42,1	26/130 (20,0)	61,0	HR: 2,08 [1,38; 3,28]; 0,0007	
SUE	55/260 (21,2)	NE	18/130 (13,8)	61,0	HR: 1,39 [0,83; 2,43]; 0,2319	
Therapieabbruch aufgrund von UE	31/260 (11,9)	NE	4/130 (3,1)	61,0	HR: 3,51 [1,38; 11,85]; 0,0122	
Datenquellen:[13]. Datenschnitte: 17.05.2018 (patientenberichtete Morbidität und HRQoL), 07.03.2022 (OS, Rezidive, PFS, PFS2, TFST, TSST und Sicherheit) Analyse-Set für OS, PFS, PFS2, TFST, TSST, EQ-5D VAS, FACT-O: FAS. Analyse-Set für Rezidivrate und RFS: Teilpopulation des FAS, Patientinnen, welche zu <i>Baseline</i> tumorfrei waren (entspricht dem CR zu Studienbeginn; 81,8% des FAS). Analyse-Set Sicherheit: SAS. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie SOLO1 weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert. Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens liegen valide und konsistente Ergebnisse vor. Auf Basis der Studie SOLO1 lässt sich ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten.

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 [14, 15]. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist von grundlegender Bedeutung für Patient:innen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und somit direkt patientenrelevant.

Die Studie SOLO1 weist für Olaparib gegenüber der zVT einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben nach (HR [95%-KI]: 0,55 [0,40; 0,76]; $p=0,0004$) und das Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib im Vergleich zu Placebo nahezu halbiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts sind 32,3% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 49,6% der Patientinnen im Placebo-Arm verstorben. Für Patientinnen im Placebo-Arm betrug das mediane Gesamtüberleben 75,2 Monate, wohingegen das mediane OS für Patientinnen im Olaparib-Arm

noch nicht erreicht war. Nach 7 Jahren betrug der geschätzte Anteil noch lebender Patientinnen im Olaparib-Arm noch 67%, während im Placebo-Arm lediglich 46,5% der Patientinnen am Leben waren.

Fazit Mortalität

Die Ergebnisse zeigten eine im Ausmaß große sowie in der Zielpopulation zuvor nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens. Es ergibt sich für die gesamte Zielpopulation **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und RFS)

Die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms besteht aus einer zytoreduktiven OP und anschließender systemischer Therapie sowie ggf. einer Erhaltungstherapie. Die Erstlinientherapie verfolgt einen kurativen Ansatz. Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Ende der Platin-basierten Chemotherapie ohne Bevacizumab haben die bestmögliche Ausgangslage für eine dauerhafte Rezidivfreiheit, ein Langzeitüberleben und letztlich die Heilung ihrer Krebserkrankung. Tritt bei diesen Patientinnen ein Rezidiv auf, bedeutet dieses das Scheitern des Heilversuchs [16]. Für das rezidierte Ovarialkarzinom bestehen in diesem Fall lediglich palliative Therapieintentionen [9]. Ein Rezidiv in der vorliegenden Indikation ist somit ein Ereignis mit hoher und direkter Patientenrelevanz.

Der Anteil der nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie ohne Bevacizumab tumorfreien Patientinnen, die im weiteren Verlauf ein Rezidiv erlitten oder verstarben, war im Olaparib-Arm auch 7 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin deutlich geringer als im Placebo-Arm (Olaparib: 43,2%; Placebo: 72,9%). Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 0,59 [0,49; 0,72]; $p < 0,0001$).

Das mediane RFS betrug im Olaparib-Arm 77,5 Monate, während dieses im Placebo-Arm lediglich 16,6 Monate betrug. Dies ist eine Verlängerung der medianen rezidivfreien Zeit um 5 Jahre. Dieser Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,40 [0,29; 0,54]; $p < 0,0001$) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für ein Rezidiv oder Tod von 60%.

Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)

Das Fortschreiten der Erkrankung stellt für alle Patient:innen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, welches 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 OP kann angezeigt sein, welche zu erneuter Belastung führen und lange Erholzeiten bedeuten kann [9, 18]. Darüber hinaus stellt das Fortschreiten der Erkrankung eine starke psychische und physische Belastung für Patient:innen dar. Der negative Einfluss, den die Platin-basierte Chemotherapie beim Ovarialkarzinom auf den

Gesundheitszustand der Patientinnen hat, konnte in einer großen prospektiven Studie bereits gezeigt werden [16, 19].

Für den Endpunkt PFS lag für die gesamte Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib vor (HR [95%-KI]: 0,34 [0,26; 0,44]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion um 66%. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 51,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm progressionsfrei, dies galt jedoch nur für 22,1% der Patientinnen im Placebo-Arm. Für Patientinnen im Olaparib-Arm betrug das mediane PFS 56,0 Monate, wohingegen für Patientinnen im Placebo-Arm das mediane PFS bereits nach 13,8 Monaten erreicht wurde. Dies entsprach einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Zeit um 3,5 Jahre.

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch für den Endpunkt PFS2 gezeigt werden. Das mediane PFS2 betrug im Olaparib-Arm 88,0 Monate, im Placebo-Arm betrug dieses 47,7 Monate. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,51 [0,37; 0,71]; $p = 0,0001$) und entspricht einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen zweiten Progress von 49% im Olaparib-Arm.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

Die 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 TSST ermöglicht die Untersuchung des Einflusses einer Olaparib-Therapie bzw. der zVT auf den weiteren Krankheitsverlauf im rezidierten Stadium sowie auf die Behandlungseffekte der nachfolgenden Therapie. Der Beginn einer weiteren 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.

Die mediane TFST betrug unter Olaparib 64,0 Monate im Vergleich zu 15,1 Monaten unter Placebo. Dies entsprach einer Verlängerung der medianen TFST von 4 Jahren im Vergleich zum Placebo-Arm. Das Risiko, eine erste Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben, war unter Olaparib statistisch signifikant und klinisch relevant um 63% reduziert (HR [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,48]; $p < 0,0001$). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 51,9% der Patientinnen eine erste Folgetherapie oder verstarben, im Placebo-Arm waren es 74,8% der Patientinnen. Die Mehrheit der Patientinnen erhielt in der Studie SOLO1 eine zytotoxische Therapie als Folgebehandlung.

Für Patientinnen im Olaparib-Arm betrug die mediane TSST 93,2 Monate, wohingegen für Patientinnen im Placebo-Arm die mediane TSST nach 40,7 Monaten erreicht wurde. Das Risiko, eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben, war unter Olaparib statistisch signifikant und klinisch relevant um 50% reduziert (HR [95%-KI]: 0,50 [0,37; 0,67]; $p < 0,0001$). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 42,3% der Patientinnen eine zweite Folgetherapie oder verstarben, im Placebo-Arm waren es 61,1% der Patientinnen.

Patientenberichtete Morbidität (EQ-5D VAS)

Krankheitssymptome werden von Patient:innen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patient:innen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Reduktion tumorassoziierter Symptome stellt ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Patient:innen mit Ovarialkarzinom dar, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patient:innen zu lindern. Die VAS des EQ-5D bildet den individuellen, von der Patient:in direkt wahrgenommenen allgemeinen Gesundheitszustand ab.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome (Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) sowie die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert), die bis zum Ende des Erhebungszeitraums bestehen bleibt, dargestellt. Obgleich beide Operationalisierungen der Zeit bis zur Verschlechterung patientenrelevant sind, wird der dauerhaften Verschlechterung in diesem speziellen Fall eine höhere Relevanz zugesprochen, da eine Verschlechterung, die über den Erhebungszeitraum von im Median ca. 3 Jahren anhält, für die Patientinnen als relevanter erachtet wird.

Bei Betrachtung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter sowie im Ergebnis deutlicher Unterschied (HR [95%-KI]: 0,38 [0,22; 0,63]; $p=0,0001$) zugunsten von Olaparib.

Fazit Morbidität

Durch die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Olaparib konnte in der Zielpopulation die Morbidität im Vergleich zur zVT entsprechend der Therapieziele statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert werden. Während im Beobachtungszeitraum für nicht einmal die Hälfte der zu Randomisierung tumorfreien Patientinnen unter Olaparib ein Rezidiv bzw. Todesereignis berichtet wurde, erlitten fast drei Viertel der anfangs tumorfreien Patientinnen im Placebo-Arm ein Rezidiv oder verstarben. Das RFS wurde durch Olaparib im Median um 5 Jahre gegenüber der zVT verlängert.

Darüber hinaus konnte unter der Olaparib-Therapie das Fortschreiten der Erkrankung für die gesamte Zielpopulation im Vergleich zur zVT statistisch signifikant um im Median 3,5 Jahre hinausgezögert werden. Die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Folgetherapie wurde statistisch signifikant jeweils um im Median 4 Jahre verlängert. Die Patientinnen können durch die Behandlung mit Olaparib unmittelbar einen deutlich längeren Zeitraum erleben, in dem sie sich nicht akut um den Progress, den eigenen Tod oder die körperlichen Belastungen durch die Nebenwirkungen der folgenden Chemotherapie sorgen müssen.

Auch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen bis zum primären Datenschnitt anhand der EQ-5D VAS, ergab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT.

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 im Vergleich zur zVT abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-O

Die HRQoL stellt per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dabei ist die HRQoL als multidimensionales Konzept zu verstehen, das neben der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und die sozialen Beziehungen des Individuums berücksichtigt. Die Lebensqualität wurde in der Studie SOLO1 anhand des Fragebogens FACT-O erhoben.

Auch für die HRQoL (FACT-O-Gesamtscore) wurden Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung sowie die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um $\geq 22,8$ Punkte (entspricht 15% der Skalenspannweite) berichtet. Auch hier wird der dauerhaften Verschlechterung eine höhere Relevanz zugesprochen.

Die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,53; 1,72]; $p=0,9837$). Im Zeitverlauf ergaben sich zwischen den Studienarmen vergleichbare Mittelwerte pro Visite, die sich zudem innerhalb der Gruppen von der Baseline bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht merklich veränderten.

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter Olaparib konnte im Vergleich zur zVT kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden. In beiden Studienarmen konnte die HRQoL aufrechterhalten werden. Für den Endpunkt patientenberichtete HRQoL ist ein **Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT **nicht belegt**.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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 die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber *Beobachtendem Abwarten* erfolgt. *Beobachtendes Abwarten* ist definiert als ein Vorgehen, bei dem regelhaft keine konkreten medizinischen Maßnahmen durchzuführen sind. Demnach wird hier der Vergleich einer biologisch aktiven Substanz mit einem inaktiven Komparator dargestellt und somit sind bei der aktiven Substanz mehr UE zu erwarten. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen immer differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Unter der Therapie mit Olaparib zeigen sich statistisch signifikant häufiger schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 2,08 [1,38; 3,28]; $p=0,0007$) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95%-KI]: 3,51 [1,38; 11,85]; $p=0,0122$) als unter Placebo. Hinsichtlich der Gesamtrate an SUE bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Das einzige schwere UE bzw. SUE, welches statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkam, war Anämie. Olaparib weist insgesamt ein gut untersuchtes sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf, das Behandler:innen hinreichend bekannt ist. 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 [20].

Fazit Sicherheit

Bei der Betrachtung des Endpunktes Sicherheit zeigte sich, dass die unter Olaparib im Vergleich zu Placebo häufiger auftretenden Nebenwirkungen zum Großteil leicht bis mittelschwer waren. Für den Endpunkt Sicherheit ist ein **Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT **nicht belegt**.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Mit der Studie SOLO1 liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die eine hohe Aussagesicherheit aufweisen (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität).

Die Patientinnen erhalten mit Olaparib eine hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption mit hoher und langanhaltender antitumorale Wirksamkeit bei kontrollierbarem Sicherheitsprofil, welche den therapeutischen Bedarf der Patientinnen im AWG über bestehende Therapiemöglichkeiten hinaus deckt.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sowie im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigte sich für Olaparib in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber *Beobachtendem Abwarten* als 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 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Olaparib wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom angewendet, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

4.6 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: Januar 2023.
2. 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: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4133/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_BAnz.pdf. [Zugriff am: 09.01.2023]
3. 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: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6286/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.01.2023]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5832/2023-01-19_AM-RL-XII_Olaparib_D-464.pdf. [Zugriff am: 09.02.2023]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom,

- BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9208/2023-01-19_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.01.2023]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-009, Olaparib zur Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms. 2019.
 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-033, Olaparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen / rezidivierten Ovarialkarzinoms. 2012.
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-xy, Olaparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. 2023.
 9. 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/fileadmin/user_upload/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, HRD-positiv, Erhaltungstherapie, Kombination mit Bevacizumab). 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/898/#nutzenbewertung>. [Zugriff am: 31.03.2023]
 11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. März 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_4.0.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
 12. 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. Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7544/2021-05-20_AM-RL-XII_Niraparib_D-607_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.01.2023]
 13. AstraZeneca GmbH. Zusatzanalysen zur Studie SOLO1. 2023.
 14. 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: 24.01.2023]
 15. 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: 12.01.2023]
16. Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. 2013.
 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: 12.01.2023]
 19. Pignata S, S CC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_8):viii51-viii6.
 20. Schmalfeldt B. Klinisches Management von PARP-Inhibitoren. *Frauenarzt*. 2021(1):26-31.
 21. 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.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Oktober 2022 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 03.02.2023 B3. In Kraft getreten am 4. Februar 2023.
 23. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Olaparib (Lynparza®). Modul 4A - Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3154/2019-07-08_Modul4A_Olaparib.pdf. [Zugriff am: 09.01.2023]
 24. AstraZeneca. A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following First Line Platinum Based Chemotherapy (SOLO1) - Revised Clinical Study Protocol. D0818C00001. Edition Number 6.0. 2021.
 25. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
 26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
 27. AstraZeneca. A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following First Line Platinum Based Chemotherapy- Revised Clinical Study Protocol. D0818C00001. Edition Number 5.0. 2019.
 28. Sehoul J. Primär- und Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. *Trillium Krebsmedizin*. 2020(TK Heft 4).
 29. 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.
30. 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.
 31. onkovis GmbH. Fachinformation Carboplatin onkovis (Carboplatin) 10 mg/ml Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2019.
 32. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Topotecan medac 1 mg/ml (Topotecan) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Mai 2020.
 33. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Gemcitabin Hikma 38 mg/ml (Gemcitabin) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Oktober 2022.
 34. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Abraxane® (Paclitaxel) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand der Information: April 2021.
 35. Baxter Holding B.V. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml (Doxorubicin) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2021.
 36. Hancer LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2605-12.
 37. Czogalla B, Ataseven B, Kommoss S, Reuß A, Sehoul J, Lampe B, et al. Poster der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Einfluss der Diagnose des Erstrezidivs auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (AGO-OVAR 19/II). 2022.
 38. 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.
 39. Häuser W. Pharmakotherapie in der Psychoonkologie. *Onkologische Welt*. 2010;32(4).
 40. 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: 24.01.2023]
 41. 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.
 42. 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: 24.01.2023]
 43. 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: 12.01.2023]
44. 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: 12.01.2023]
45. 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: 12.01.2023]
46. 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: 12.01.2023]
47. 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: 20.01.2023]
48. 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: 20.01.2023]
49. 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/40-268-5649/2019-03-22_AM-RL-XII_Trametinib_D-384_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2023]
50. 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/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2023]
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1395. Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A22-53. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5689/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-821.pdf. [Zugriff am: 07.01.2023]

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8898/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_TrG.pdf. [Zugriff am: 07.01.2023]
53. AstraZeneca. Clinical Study Report Addendum 3. A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following First Line Platinum Based Chemotherapy - 7 Year Post-last Patient Randomised Descriptive Analysis of OS. 2022.
54. 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: 24.01.2023]
55. Wörmann B. Onkologische Studien: Eine Herausforderung im Zeitalter neuer Therapien. Dtsch Arztebl. 2017;114(5).
56. 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.
57. 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.
58. 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). Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):e17609-e.
59. 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: 24.01.2023]
60. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(4):750-5.
61. Thigpen TJ. Contemporary phase III clinical trial endpoints in advanced ovarian cancer: assessing the pros and cons of objective response rate, progression-free survival, and overall survival. Gynecol Oncol. 2015;136(1):121-9.
62. Sundar S, Wu J, Hillaby K, Yap J, Lilford R. A systematic review evaluating the relationship between progression free survival and post progression survival in advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2012;125(2):493-9.
63. 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: 12.01.2023]

64. 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.
65. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
66. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
67. 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.
68. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(3):183-203.
69. 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.
70. 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.
71. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol.* 2001;19(6):1809-17.
72. Chie W-C, Greimel E. Quality of Life of Patients with Ovarian Cancer. In: Farghaly S, (Hrsg.). *Ovarian Cancer - Clinical and Therapeutic Perspectives: InTech*; 2012.
73. 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 – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5560/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.01.2023]
74. 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: 24.01.2023]
75. 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: 24.01.2023]
76. 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: 24.01.2023]
77. U.S. Department Of Health And Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). 2009. Verfügbar unter: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf. [Zugriff am: 13.01.2023]

78. Kvitkina T, ten Haaf A, Reken S, McGauran N, Wieseler B. [Patient-relevant outcomes and surrogates in the early benefit assessment of drugs: first experiences]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2014;108(8-9):528-38. Patientenrelevante Endpunkte und Surrogate in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: erste Erfahrungen.
79. AstraZeneca. CSR Addendum 3 Appendix 16.1.9 - Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis - Statistical Analysis Plan Edition 5. 2022.
80. AstraZeneca. A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following First Line Platinum Based Chemotherapy: China Cohort - Clinical Study Report. D0818C00001. 2018.
81. AstraZeneca GmbH. Zusatzanalysen zur Studie SOLO1. Gepoolte Analysen Hauptkohorte und chinesische Kohorte. 2023.
82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 826. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-56. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3160/2019-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib-D-464.pdf. [Zugriff am: 09.01.2023]
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8002/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_nAWG_D-676_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.01.2023]
84. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Correction to *Lancet Oncol* 2021; 22: 1721-31: “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):e539.
85. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Erratum: efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial (*J Clin Oncol* DOI: 10.1200/JCO.20.00799). *J Clin Oncol.* 2021;39(12):1414.
86. 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.
87. Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, et al. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. *Gynecol Oncol.* 2021;163(1):41-9.
88. 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.
89. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced

- Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(30):3528-37.
90. Friedlander M, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):632-42.
 91. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018.
 92. Wu L, Zhu J, Yin R, Wu X, Lou G, Wang J, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA1 and/or BRCA2 mutation: SOLO1 China cohort. *Gynecol Oncol.* 2021;160(1):175-81.
 93. ClinicalTrials.gov. NCT01844986 - Titel: Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844986>. [Zugriff am: 09.01.2023]
 94. EU-CTR. 2013-001551-13 - Titel: A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following [...]. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001551-13. [Zugriff am: 09.01.2023]
 95. ICTRP. NCT01844986 - Titel: Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844986>. [Zugriff am: 09.01.2023]
 96. ICTRP. JPRN-JapicCTI-132360 - Titel: SOLO-1. 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132360>. [Zugriff am: 09.01.2023]
 97. AstraZeneca. Clinical Study Report Synopsis: A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. 2018.
 98. AstraZeneca. A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following First Line Platinum Based Chemotherapy - Clinical Study Report. D0818C00001. 2018.
 99. AstraZeneca. Clinical Study Report Addendum 2. A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following First Line Platinum Based Chemotherapy - Ad Hoc Descriptive PFS2 and OS Update and Safety Update. 2021.
 100. Colombo N, Ledermann JA, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1300-3.

101. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(2):191-226.
102. 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.
103. 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.
104. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. *Cancer.* 2003;97(10 Suppl):2615-30.
105. 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.
106. Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at German Cancer Conference 2014 and AGO State of the Art Meeting 2017. 2017.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – 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

²¹ 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 4-69 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 09.01.2023

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 bis 09.01.2023;
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	10.01.2023
Zeitsegment	1947 bis 09.01.2023
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [21]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp olaparib/	8.662
2	olaparib.mp.	9.040
3	lynparza.mp.	333
4	(AZD-2281 or AZD2281).mp.	813
5	763113-22-0.rn.	8.016
6	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp.	183
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	9.116
8	exp ovary cancer/ or exp ovary carcinoma/ or exp ovary tumor/ or exp ovary adenocarcinoma/ or exp folate receptor 1/	178.468
9	(neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc* or choriocarc* or neoforation).mp.	6.681.964
10	ovar*.mp.	513.038
11	9 and 10	258.473
12	exp peritoneum cancer/ or exp carcinomatous peritonitis/ or exp peritoneum tumor/	35.571
13	(peritone* or retroperitone*).mp.	317.399
14	9 and 13	123.990
15	exp uterine tube carcinoma/ or exp uterine tube tumor/	4.658
16	(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.	1.918.533
17	9 and 16	634.945
18	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/	1.451.512
19	(ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp.	30.142

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	8 or 11 or 12 or 14 or 15 or 17 or 18 or 19	1.965.956
21	random*.tw.	1.889.310
22	placebo*.mp.	519.193
23	double-blind*.tw.	242.627
24	21 or 22 or 23	2.174.811
25	7 and 20 and 24	979

Tabelle 4-70 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 bis 07.09.2022

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	10.01.2023
Zeitsegment	1946 bis 09.01.2023
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [21]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	olaparib.mp.	2.507
2	lynparza.mp.	56
3	(AZD-2281 or AZD2281).mp.	98
4	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp.	12
5	1 or 2 or 3 or 4	2.525
6	exp ovarian neoplasms/ or or exp Carcinoma, Ovarian Epithelial/ or exp Folate Receptor 1/	94.181
7	(neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc* or choriocarc* or neoformation).mp.	4.764.223
8	ovar*.mp.	343.142
9	7 and 8	156.641
10	exp peritoneal neoplasms/	17.830
11	(peritone* or retroperitone*).mp.	193.849
12	7 and 11	74.250
13	exp fallopian tube neoplasms/	3.105
14	(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.	1.107.502
15	7 and 14	360.928
16	exp endocrine gland neoplasms/ or exp genital neoplasms, female/ or exp genital	687.300

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	diseases, female/ or exp abdominal neoplasms/ or exp ovarian disease/ or exp adnexal diseases/ or exp Genital Diseases, Female/	
17	(ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp.	14.846
18	6 or 9 or 10 or 12 or 13 or 15 or 16 or 17	1.021.672
19	Randomi#ed.mp.	1.039.772
20	Randomi#ed controlled trial.pt.	584.037
21	placebo.mp.	242.323
22	19 or 20 or 21	1.103.753
23	5 and 18 and 22	173

Tabelle 4-71 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2022

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	10.01.2023
Zeitsegment	Bis Dezember 2022
Suchfilter	kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	olaparib.mp.	802
2	lynparza.mp.	51
3	(AZD-2281 or AZD2281).mp.	75
4	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp.	19
5	1 or 2 or 3 or 4	805
6	exp ovarian neoplasms/ or exp Carcinoma, Ovarian Epithelial/ or exp Folate Receptor 1/	2.196
7	(neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc* or choriocarc* or neoformation).mp.	248.466
8	ovar*.mp.	21.931
9	7 and 8	10.374
10	exp peritoneal neoplasms/	374
11	(peritone* or retroperitone*).mp.	9.175
12	7 and 11	3.760
13	exp fallopian tube neoplasms/	274
14	(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.	66.868
15	7 and 14	13.835

#	Suchbegriffe	Ergebnis
16	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/	19.077
17	(ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp.	667
18	6 or 9 or 10 or 12 or 13 or 15 or 16 or 17	37.927
19	5 and 18	418

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](http://www.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

Zur Ermittlung der Suchstrategien wurden für den Wirkstoff Olaparib die in Tabelle 4-72 aufgeführten Begriffe getestet. In die Suchstrategien wurden nur Begriffe aufgenommen, die zu einer Erhöhung der Trefferzahlen führten.

Tabelle 4-72 (Anhang): Übersicht der getesteten Suchbegriffe für Olaparib

Olaparib
olaparib
lynparza
AZD-2281
AZD2281
AZD 2281
AZD-221
AZD221
AZD 221
ku-59436
ku-0059436
ku59436
ku0059436
ku 59436
ku 0059436
mk-7339
mk7339
mk 7339
763113-22-0

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://ClinicalTrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	09.01.2023
Suchstrategie	ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer [Condition or disease] AND Olaparib [Intervention/treatment]
Treffer	114
<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, fallopian tube carcinoma, Cancer of the fallopian tube, Malignant neoplasm of fallopian tube, Carcinoma of fallopian tube, peritoneal cavity cancer, Malignant tumor of peritoneum, Cancer of the Peritoneum, Malignant peritoneal neoplasm, peritoneum cancer, malignant neoplasm of peritoneum, cancer peritoneal, cancer of peritoneum</p>	

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.01.2023
Suchstrategie	(ovar* OR fallop* OR periton* OR uter* OR salpin* OR genital* OR abdominal* OR endocrin*) AND (olaparib OR lynparza)
Treffer	80

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	09.01.2023
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] All Phases
Treffer	151

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

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
1	Friedlander M. Moore K. Colombo N. Scambia G. Kim B-G. Oaknin A. Lisyanskaya A. Floquet A. Leary A. Sonke GS. Gourley C. Banerjee S. Oza AM. Gonzalez-Martin A. Aghajanian C. Bradley W. Lowe ES. Bloomfield R. Disilvestro P. 2018. Maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA1/2 mutation (BRCAm): phase III SOLO1 trial. <i>Annals of oncology.</i> , Vol.29, pp.ix174-ix175	A7: Falscher Publikationstyp
2	Miller R.E.; Crusz S.M.; Ledermann J.A.. 2019. Olaparib maintenance for first-line treatment of ovarian cancer: Will SOLO1 reset the standard of care?.. <i>Future Oncology.</i> , 15(16) (pp 1845-1853)	A7: Falscher Publikationstyp

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 4-73 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Tabelle 4-74	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-6
ClinicalTrials.gov	114	1-113	1
EU-CTR	80	114-192	1
WHO-ICTRP	151	193-341	2
Summe	345	341	4

Tabelle 4-74 (Anhang): Ausgeschlossene Studien der Registersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00494442	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494442	A1 Falsche Population
(2)	NCT00516373	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516373	A5 Keine RCT
(3)	NCT00516724	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516724	A2 Falsche Intervention
(4)	NCT00628251	Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum:	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628251	
(5)	NCT00679783	Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679783	A5 Keine RCT
(6)	NCT00753545	Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00753545	A1 Falsche Population
(7)	NCT01081951	Study to Compare the Efficacy and Safety of Olaparib When Given in Combination With Carboplatin and Paclitaxel, Compared With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081951	A2 Falsche Intervention
(8)	NCT01116648	Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116648	A3 Falsche Vergleichstherapie
(9)	NCT01237067	Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237067	A2 Falsche Intervention
(10)	NCT01445418	AZD2281 Plus Carboplatin to Treat Breast and Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445418	A2 Falsche Intervention
(11)	NCT01623349	Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623349	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT01650376	Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650376	A2 Falsche Intervention
(13)	NCT01661868	Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661868	A1 Falsche Population
(14)	NCT01874353	Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874353	A1 Falsche Population
(15)	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	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121990	
(16)	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208375	A2 Falsche Intervention
(17)	NCT02262273	OSCA - Olaparib Standard of Care Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262273	A5 Keine RCT
(18)	NCT02264678	Ascending Doses of Ceralasertib in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264678	A2 Falsche Intervention
(19)	NCT02282020	Olaparib Treatment in Relapsed Germline Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282020	A1 Falsche Population
(20)	NCT02340611	A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340611	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02345265	Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345265	A2 Falsche Intervention
(22)	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392676	A1 Falsche Population
(23)	NCT02418624	Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418624	A2 Falsche Intervention
(24)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495	A2 Falsche Intervention
(25)	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. ClinicalTrials.gov. 2023 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(26)	NCT02476968	To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476968	A1 Falsche Population
(27)	NCT02477644	Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477644	A2 Falsche Intervention
(28)	NCT02484404	Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Durvalumab Antibody (MEDI4736) in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Can.... ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484404	A2 Falsche Intervention
(29)	NCT02489006	A Study of Olaparib Prior to Surgery and Chemotherapy in Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489006	A1 Falsche Population
(30)	NCT02489058	A Study of Long-Term Responders on Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489058	A5 Keine RCT
(31)	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. 2023 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502266	A1 Falsche Population
(32)	NCT02503436	C-PATROL - Non-interventional Study (NIS) to Collect Clinical and Patient Reported Outcome Data in an Olaparib Treated BRCAm+ PSR Ovarian Cancer Population. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503436	A5 Keine RCT
(33)	NCT02571725	PARP-inhibition and CTLA-4 Blockade in BRCA-deficient Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571725	A2 Falsche Intervention
(34)	NCT02681237	A Study of Cediranib and Olaparib at Disease Worsening in Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681237	A1 Falsche Population
(35)	NCT02684318	Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684318	A2 Falsche Intervention
(36)	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(37)	NCT02822157	Circulating Tumor DNA Guiding (Olaparib) Lynparza® Treatment in Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822157	A1 Falsche Population
(38)	NCT02855697	Multi-maintenance Olaparib After Disease Recurrence in Participants With Platinum Sensitive BRCAm High Grade Serous Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855697	A1 Falsche Population
(39)	NCT02889900	Efficacy and Safety Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889900	A1 Falsche Population
(40)	NCT02898207	Olaparib and Onalespib in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898207	A2 Falsche Intervention
(41)	NCT02953457	Olaparib, Durvalumab, and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer With BRCA1 or BRCA2 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953457	A2 Falsche Intervention
(42)	NCT02983799	Olaparib Tablets as a Treatment for Ovarian Cancer Subjects With Different HRD Tumor Status. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983799	A1 Falsche Population
(43)	NCT03063710	Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients in Japan. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063710	A1 Falsche Population
(44)	NCT03079687	Expanded Access Program for Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079687	A5 Keine RCT
(45)	NCT03106987	A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106987	A1 Falsche Population
(46)	NCT03117933	Olaparib +/- Cediranib or Chemotherapy in Patients With Platinum-resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117933	A1 Falsche Population
(47)	NCT03161132	Resistant Ovarian Cancer, Olaparib and Liposomal Doxorubicin. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161132	A2 Falsche Intervention
(48)	NCT03162627	Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023].	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162627	
(49)	NCT03205176	AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205176	A1 Falsche Population
(50)	NCT03278717	Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278717	A1 Falsche Population
(51)	NCT03314740	Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314740	A2 Falsche Intervention
(52)	NCT03378297	IMPACT: A Randomized WOO Study of Novel Therapeutic Agents in Women Triaged to Primary Surgery for EOC. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03378297	A1 Falsche Population
(53)	NCT03402841	Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402841	A1 Falsche Population
(54)	NCT03462342	Combination ATR and PARP Inhibitor (CAPRI) Trial With AZD6738 and Olaparib in Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462342	A1 Falsche Population
(55)	NCT03470805	Olaparib After Response to Trabectedin-pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03470805	A1 Falsche Population
(56)	NCT03505307	Lynparza Ovarian Cancer Clinical Experience Investigation (All Case Investigation). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505307	A1 Falsche Population
(57)	NCT03534453	Olaparib Tablets Maintenance Monotherapy Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534453	A1 Falsche Population
(58)	NCT03579316	Adavosertib With or Without Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579316	A2 Falsche Intervention
(59)	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. ClinicalTrials.gov. 2023	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660826	
(60)	NCT03699449	An uMBrella Study of BIomarker-driven Targeted Therapy In Patients With Platinum-resistant Recurrent OvariaN Cancer (AMBITION). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699449	A1 Falsche Population
(61)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737643	A2 Falsche Intervention
(62)	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. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740165	A2 Falsche Intervention
(63)	NCT03924245	Olaparib and Entinostat in Patients With Recurrent, Platinum-Refractory, Resistant Ovarian, Primary Peritoneal, Fallopian Tube Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924245	A1 Falsche Population
(64)	NCT03943173	Olaparib in Treating Patients With Newly Diagnosed BRCA-Mutant Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Cancer Before Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943173	A5 Keine RCT
(65)	NCT04015739	Tri Association in Patient With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Relapse. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015739	A2 Falsche Intervention
(66)	NCT04024254	A Study of Serum Folate Levels in Patients Treated With Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024254	A3 Falsche Vergleichstherapie
(67)	NCT04034927	Testing the Addition of an Immunotherapy Drug, Tremelimumab, to the PARP Inhibition Drug, Olaparib, for Recurrent Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034927	A3 Falsche Vergleichstherapie
(68)	NCT04041128	PARP Inhibition During Pre-surgical Window in Breast/Ovary Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04041128	A5 Keine RCT
(69)	NCT04065269	ATr Inhibitor in Combination With Olaparib in Gynaecological Cancers With ARId1A Loss or no Loss. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065269	A5 Keine RCT

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(70)	NCT04091204	Olaparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer Wild Type for Germline and Somatic BRCA 1 and 2 Genes: The MITO 31 Translational Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04091204	A5 Keine RCT
(71)	NCT04152941	Real-life Data of Olaparib in Relapsed Ovarian Cancers Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152941	A5 Keine RCT
(72)	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. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239014	A1 Falsche Population
(73)	NCT04261465	NUVOLA TRIAL Open-label Multicentre Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04261465	A2 Falsche Intervention
(74)	NCT04330040	Prospective Multicentre Phase-IV Clinical Trial of Olaparib in Indian Patients With Ovarian and Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330040	A5 Keine RCT
(75)	NCT04361370	Olaparib Maintenance With Pembrolizumab & Bevacizumab in BRCA Non-mutated Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361370	A2 Falsche Intervention
(76)	NCT04377087	Delayed Initiation of Olaparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377087	A5 Keine RCT
(77)	NCT04410887	Neoadjuvant Chemotherapy With PISOXO for Locally-invaded-gastric Cancer (LIGC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410887	A1 Falsche Population
(78)	NCT04417192	Olaparib Monotherapy and Olaparib + Pembrolizumab Combination Therapy for Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417192	A5 Keine RCT
(79)	NCT04421963	Roll Over StudY for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2023 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04421963	A5 Keine RCT
(80)	NCT04532645	Olaparib Real-world Utilization and Clinical Outcomes in France, Italy, and the UK. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04532645	A5 Keine RCT
(81)	NCT04553926	„OLAP“ (OLaparib Regulatory Post-marketing Surveillance). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum:	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553926	
(82)	NCT04560452	Drug Intensive Monitoring Study of Olaparib in Clinical Practice Among Chinese Patients. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560452	A5 Keine RCT
(83)	NCT04566952	Anlotinib Combined With Dose-reduced Olaparib in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566952	A2 Falsche Intervention
(84)	NCT04582552	The Clinical Markers for PARP Inhibitors-related Efficacy in Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04582552	A5 Keine RCT
(85)	NCT04586335	Study of CYH33 in Combination With Olaparib an Oral PARP Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586335	A2 Falsche Intervention
(86)	NCT04633239	Testing the Addition of Abemaciclib to Olaparib for Women With Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633239	A2 Falsche Intervention
(87)	NCT04644289	WoO: Window of Opportunity Trial of Olaparib and Durvalumab in Histologically Proven EOC. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644289	A5 Keine RCT
(88)	NCT04669002	EP0057 in Combination With Olaparib in Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669002	A2 Falsche Intervention
(89)	NCT04675320	Immuno Monitoring in Patient With Epithelial Ovarian Cancer Eligible to PARP Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675320	A5 Keine RCT
(90)	NCT04699006	Efficacy and Adverse Effects of Olaparib in Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699006	A5 Keine RCT
(91)	NCT04701645	Microdevice In Ovarian, Fallopian Tube, And Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701645	A5 Keine RCT
(92)	NCT04729387	Alpelisib Plus Olaparib in Platinum-resistant/Refractory, High-grade Serous Ovarian Cancer, With no Germline BRCA Mutation Detected. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729387	A2 Falsche Intervention
(93)	NCT04739800	Comparison of Standard of Care Treatment With a Triplet Combination of Targeted Immunotherapeutic Agents. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739800	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(94)	NCT04742075	Olaparib, Durvalumab and UV1 in Relapsed Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04742075	A3 Falsche Vergleichstherapie
(95)	NCT04780945	Functional Analysis of BRCAness. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780945	A5 Keine RCT
(96)	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. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04826198	A5 Keine RCT
(97)	NCT04884360	D9319C00001- 1L OC Mono Global RCT. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04884360	A1 Falsche Population
(98)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04931342	A5 Keine RCT
(99)	NCT04999605	A Study of AK112 Combined With PARP Inhibitor in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04999605	A5 Keine RCT
(100)	NCT05027828	CtDNA as a Novel Biomarker of Treatment Efficacy in Patients With Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05027828	A5 Keine RCT
(101)	NCT05044091	Homologous Recombination Deficiency in Chinese Ovarian Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05044091	A5 Keine RCT
(102)	NCT05081765	The Effect of Glucose Level and Diabetes Mellitus on Ctough of Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05081765	A5 Keine RCT
(103)	NCT05153603	Outcomes of First-line Olaparib Mono-maintenance therapy- a Multicenter, Retrospective Study Using Data From Real-world Clinical Setting. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05153603	A5 Keine RCT
(104)	NCT05158062	Pembrolizumab and Bevacizumab With Chemotherapy Followed by Pembrolizumab, Bevacizumab and Olaparib in Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05158062	A5 Keine RCT
(105)	NCT05233982	MITO 35a: Olaparib Maintenance Therapy in Newly Diagnosed BRCA Wild-type Advanced Ovarian, Fallopian Tube and Primitive Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05233982	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(106)	NCT05238831	SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05238831	A5 Keine RCT
(107)	NCT05252390	NUV-868 as Monotherapy and in Combination With Olaparib or Enzalutamide in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05252390	A2 Falsche Intervention
(108)	NCT05255471	MITO 35B: Olaparib Beyond Progression Compared to Platinum Chemotherapy After Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255471	A3 Falsche Vergleichstherapie
(109)	NCT05258747	A Crossover Bioequivalence Study of Olaparib Tablets, 150 mg (Lek Pharmaceuticals d.d.) and Lynparza® (Olaparib) Tablets 150 mg (AstraZeneca Pharmaceuticals LP), in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer, Recurrent Ovarian Cancer or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05258747	A3 Falsche Vergleichstherapie
(110)	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. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05295589	A2 Falsche Intervention
(111)	NCT05358639	Combination of Olaparib and Navitoclax in Women With HGSC and TNBC. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05358639	A5 Keine RCT
(112)	NCT05440578	First-line Olaparib Combined With Bevacizumab Maintenance Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05440578	A2 Falsche Intervention
(113)	NCT05554328	Testing the Use of the Combination of Selumetinib and Olaparib or Selumetinib Alone Targeted Treatment for RAS Pathway Mutant Recurrent or Persistent Ovarian and Endometrial Cancers, A ComboMATCH Treatment Trial. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05554328	A2 Falsche Intervention
EU-CTR			
(114)	2006-006458-91	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006458-91	A1 Falsche Population
(115)	2006-006459-10	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006459-10	
(116)	2007-007622-22	A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Lipo [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007622-22	A1 Falsche Population
(117)	2008-003439-18	Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003439-18	A1 Falsche Population
(118)	2009-015970-36	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 Pa [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36	A2 Falsche Intervention
(119)	2010-022278-15	A Phase II, Open Label, Non Randomised, Non Comparative, Multicentre Study to Assess the Efficacy And Safety of Olaparib Given Orally Twice Daily in Patients With Advanced Cancers Who Have A Confir [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022278-15	A5 Keine RCT
(120)	2013-001211-75	A Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Comple [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75	A1 Falsche Population
(121)	2013-003839-30	A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germ [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003839-30	A1 Falsche Population
(122)	2013-005137-20	A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multicentre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physician's Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic B [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005137-20	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(123)	2014-001589-85	A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Pr [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001589-85	A1 Falsche Population
(124)	2014-002014-22	An open label, single center, non-randomised, phase II study of efficacy Olaparib in patients with BRCA mutation positive previously treated advanced ovarian cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002014-22	A5 Keine RCT
(125)	2014-003438-20	A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multicentre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physician's Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20	A1 Falsche Population
(126)	2014-004027-52	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 treatment [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52	A2 Falsche Intervention
(127)	2015-000734-30	An Open Label, Single Arm, Multicentre Study to Assess the Clinical Effectiveness and Safety of Lynparza (Olaparib) Capsules Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed somatic or germline [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000734-30	A5 keine RCT
(128)	2015-001141-80	Phase Ib/II study to evaluate the efficacy and tolerability of PM01183 in combination with olaparib in patients with advanced solid tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001141-80	A2 Falsche Intervention
(129)	2015-001605-14	A Randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study to assess the Efficacy and safety of 2nd line Olaparib in combination with Paclitaxel, in Western patients with advanced [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001605-14	A1 Falsche Population
(130)	2015-002228-25	An Open-Label, Randomised, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre, Multi-arm Phase 1b Study in patients with Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) who have progressed on prior treatment (BISCAY). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002228-25	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(131)	2015-003509-41	A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel / carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patien [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003509-41	A1 Falsche Population
(132)	2015-003883-36	Single arm feasibility of multi-maintenance olaparib after disease recurrence in participants with platinum sensitive BRCAm high grade serous ovarian cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003883-36	A1 Falsche Population
(133)	2015-004005-16	A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16	A2 Falsche Intervention
(134)	2015-004364-11	ENDOLA A PHASE I/II TRIAL TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF METRONOMIC CYCLOPHOSPHAMIDE, METFORMIN AND OLAPARIB IN RECURRENT ADVANCED/METASTATIC ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004364-11	A2 Falsche Intervention
(135)	2015-004398-33	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	A5 Keine RCT
(136)	2015-005838-22	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 ovar [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005838-22	A1 Falsche Population
(137)	2016-000559-28	Randomised phase II Trial of olaparib, chemotherapy or olaparib and cediranib in patients with platinum-resistant ovarian cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000559-28	A1 Falsche Population
(138)	2016-001407-23	A Phase II Clinical Trial to analyse Olaparib Response in patients with BRCA1 and/or 2 Promoter Methylation Diagnosed of Advanced Breast Cancer (COMETA-Breast study).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001407-23	A1 Falsche Population
(139)	2016-002573-35	A Phase II, Open-Label, Randomized, Multi-Centre Study, of Neoadjuvant Olaparib in Patients with Platinum Sensitive	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Recurrent High Grade Serous Ovarian/Primary Peritoneal or Fallopian tube Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002573-35	
(140)	2016-003346-90	A Phase IIIb, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Retreatment in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Previously Treated With a PARPi and Res [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003346-90	A1 Falsche Population
(141)	2016-003964-38	The BAROCCO study (Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib): an Italian multicenter randomized phase II study of weekly paclitaxel vs. Cediranib-Olaparib with continuous [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003964-38	A2 Falsche Intervention
(142)	2016-004215-13	Randomised Phase II Trial of Cediranib and Olaparib Maintenance in Advanced/Recurrent Cervical Cancer (COMICE). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004215-13	A2 Falsche Intervention
(143)	2016-004617-28	A 3-Arm Randomised Phase II Evaluation of Cediranib in Combination with Weekly Paclitaxel or Olaparib Versus Weekly Paclitaxel Chemotherapy as Second-Line Therapy for Advanced/Metastatic Endometria [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004617-28	A2 Falsche Intervention
(144)	2016-004618-93	Evaluation of the safety of CEdiranib in the prevention of Bowel perforation in platinum-resistant Ovarian Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004618-93	A1 Falsche Population
(145)	2016-004850-14	Multicentric Single Arm Phase II Clinical Trial, to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Olaparib and PLD for Platinum Resistant Ovarian Primary Peritoneal Carcinoma, and Fallopian Tu [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004850-14	A2 Falsche Intervention
(146)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000161-75	A3 Falsche Vergleichstherapie
(147)	2017-001054-34	LUCY - Lynparza Breast Cancer Real-World Utility, Clinical Effectiveness and Safety Study A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Monotherapy in the Treatment of HER2- [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001054-34	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001054-34	
(148)	2017-001192-23	A proof of concept, multi-centre, clinical trial of the combination cediranib-olaparib at the time of disease progression on PARP inhibitor in ovarian cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001192-23	A1 Falsche Population
(149)	2017-002361-22	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatm [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002361-22	A1 Falsche Population
(150)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17	A1 Falsche Population
(151)	2017-002808-28	Olala Trial: A Retrospective/Prospective Analysis of Characterization of the Long-Term Responders on Olaparib in Solid Tumours. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002808-28	A5 Keine RCT
(152)	2017-003183-13	Phase-II study of olaparib as maintenance therapy after response to trabectedinpegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003183-13	A1 Falsche Population
(153)	2017-003216-39	Clinical utility of a next generation sequencing-based “oncochip” for therapeutic decision in metastatic breast cancer. Study SHARP. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003216-39	A1 Falsche Population
(154)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11	A2 Falsche Intervention
(155)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000230-35	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(156)	2018-000454-22	A translational phase II study of single agent Olaparib in the treatment of advanced oesophagogastric cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000454-22	A1 Falsche Population
(157)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000617-20	A1 Falsche Population
(158)	2018-001213-32	Effectiveness of olaparib plus trastuzumab in HER2-positive BRCA-mutated or Homologous Recombination Deficiency (HRD) advanced breast cancer patients – The OPHELIA Study –. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001213-32	A1 Falsche Population
(159)	2018-001660-29	FAB: Functional Analysis of BRCAness. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001660-29	A5 Keine RCT
(160)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25	A2 Falsche Intervention
(161)	2018-002077-21	PHOENIX Trial: A pre-surgical window of opportunity and post-surgical adjuvant biomarker study of DNA damage response inhibition and/or anti-PD-L1 immunotherapy in patients with neoadjuvant chemoth [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002077-21	A1 Falsche Population
(162)	2018-002687-65	The NUVOLA TRIAL: Neoadjuvant chemotherapy in Unresectable oVarian cancer with OLaparib and weekly carboplatin plus paclitaxel. A phase II open-label multi-centre study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002687-65	A2 Falsche Intervention
(163)	2018-002966-37	Efficacy of Olaparib in advanced cancers occurring in patients with germline mutations or somatic tumor mutations in homologous recombination genes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002966-37	A1 Falsche Population
(164)	2018-003007-19	A Phase 2 Study of Olaparib Monotherapy in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) or Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Advanced Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003007-19	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(165)	2018-003688-73	A Phase I/IIa, Open-Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD7648 Monotherapy or in Combination with either Cytotoxic Chemo [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003688-73	A3 Falsche Vergleichstherapie
(166)	2018-003779-36	ATr inhibitor in combination with olaparib in gynaecological cancers with ARId1A loss or no loss. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003779-36	A2 Falsche Intervention
(167)	2018-003832-57	DOLAF- An international multicenter phase II trial of Durvalumab (MEDI4736) plus OLaparib plus Fulvestrant in metastatic or locally advanced ER-positive, HER2-negative breast cancer patients select [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003832-57	A1 Falsche Population
(168)	2018-004207-39	A randomized phase II trial of Mirvetuximab soravtansine (IMGN853), in folate receptor alpha (FR α) high recurrent ovarian cancer eligible for platinum-based chemotherapy. supported by: DIAGNOST [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004207-39	A2 Falsche Intervention
(169)	2018-004575-12	DOMEC - phase II trial of Durvalumab (MEDI4736) and Olaparib in Metastatic/recurrent Endometrial Cancer, a DGOG trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004575-12	A2 Falsche Intervention
(170)	2018-004720-11	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Tr [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11	A1 Falsche Population
(171)	2018-004721-88	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88	A1 Falsche Population
(172)	2018-004843-22	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Part [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004843-22	A1 Falsche Population
(173)	2019-001316-38	A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38	
(174)	2019-001745-40	A Phase 2 Study of Olaparib in Combination with Pembrolizumab in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) and/or Homologous Recombination Deficiency (HR [...]). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001745-40	A2 Falsche Intervention
(175)	2019-002474-30	PERSONALIZED MOLECULAR DRIVEN SURGERY ACCORDING TO BRCA MUTATIONAL STATUS IN ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER PATIENTS WITH HIGH TUMOR LOAD. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002474-30	A1 Falsche Population
(176)	2019-003777-26	Roll Over StudY for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib and Are Judged by the Investigator to Clinically Benefit From Continued Treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003777-26	A5 Keine RCT
(177)	2019-003791-39	A Phase II Randomised, Multi-Centre Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of a Second Maintenance Treatment in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Epithelial Ovarian Cancer, who [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003791-39	A1 Falsche Population
(178)	2019-004112-60	A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or with [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004112-60	A2 Falsche Intervention
(179)	2019-004366-18	MAZEPPA: Phase II PRODIGE-GERCOR study to evaluate MAintenance therapy with olaparib or selumetinib plus durvalumab according to BRCAness and KRAS somatic status Personalized in metastatic Pancreat [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004366-18	A1 Falsche Population
(180)	2019-004682-40	EPIK-O: A Phase III, multi-center, randomized (1:1), open-label, active-controlled study to assess the efficacy and safety of alpelisib (BYL719) in combination with olaparib as compared to single a [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004682-40	A2 Falsche Intervention
(181)	2020-001940-25	A PHASE II OPEN-LABEL STUDY FOR THE COMPREHENSIVE ANALYSIS OF PREDICTORS OF THE TREATMENT WITH PEMBROLIZUMAB AND OLAPARIB IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC HER2 NEGATIVE BREAST CANCER	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		AND [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001940-25	
(182)	2020-003083-98	A Phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of EP0057 in combination with Olaparib in advanced ovarian cancer patients who have: Cohort 1 – platinum resistant disease and are PARP inhibitor [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003083-98	A2 Falsche Intervention
(183)	2020-004738-39	ENGOT-OV56-NSGO-CTU-DOVACC. A Randomized Clinical Trial Investigating Olaparib, Durvalumab (MEDI4736) and UV1 as Maintenance Therapy in BRCAwt Patients with Recurrent Ovarian Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004738-39	A2 Falsche Intervention
(184)	2020-004834-39	Phase 2 trial of Translational approach to first line cHemioimmunotherapy followed by maintenance with pembrOlizumab and olaparib in Extensive-Stage Small-Cell Lung CanceR. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004834-39	A1 Falsche Population
(185)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004936-72	A2 Falsche Intervention
(186)	2020-005101-12	Window-of-opportunity proof-of-concept, non-randomized, open-label phase II trial of Olaparib given alone (cohort A) or in combination with Durvalumab (cohort B) prior to primary debulking surgery [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005101-12	A5 Keine RCT
(187)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005960-68	A1 Falsche Population
(188)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000244-21	A1 Falsche Population
(189)	2021-000245-41	Olaparib beyond progression compared to platinum chemotherapy after secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer patients. The phase III randomized,	A3 Falsche Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		open label MITO 35b study: a proj [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000245-41	
(190)	2021-001398-22	Predicting olaparib sensitivity in patients with unresectable locally advanced/metastatic HER2-negative breast cancer with BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C or RAD51D mutations or RAD51-foci low test: RA [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001398-22	A1 Falsche Population
(191)	2021-001713-37	Phase II, two-cohorts, randomized trial comparing standard of care versus immune-based combination in relapsed stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) pretreated with chemoradiotherapy and dur [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001713-37	A1 Falsche Population
(192)	2021-004032-28	Pharmacokinetic boosting of olaparib to improve exposure, tolerance and cost-effectiveness (PROACTIVE-study). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004032-28	A2 Falsche Intervention
ICTRP			
(193)	ACTRN12609000159257	Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000159257	A1 Falsche Population
(194)	ACTRN12613000924752	ANZ 1103 Study of Olaparib Clinical Effect in Patients with Breast Cancer or Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000924752	A1 Falsche Population
(195)	ACTRN12617000855325	A clinical research study testing olaparib, in Homologous recombination (HR) deficient metastatic breast and relapsed ovarian cancer in patients who do not have hereditary mutations in BRCA1 and BRCA2. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000855325	A1 Falsche Population
(196)	ACTRN12618000498291	Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000498291	A1 Falsche Population
(197)	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. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000686202	
(198)	CTRI/2021/07/034833	Effect of Durvalumab and/or Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/07/034833	A2 Falsche Intervention
(199)	DRKS00009557	Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009557	A2 Falsche Intervention
(200)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006459-10-DE	A5 keine RCT
(201)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007622-22-GB	A3 Falsche Vergleichstherapie
(202)	EUCTR2008-003439-18-GB	Assessment of efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003439-18-GB	A1 Falsche Population
(203)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015970-36-NL	A2 Falsche Intervention
(204)	EUCTR2013-001211-75-GB	Olaparib treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer patients after Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001211-75-GB	A1 Falsche Population
(205)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter:	A5 keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002014-22-HU	
(206)	EUCTR2014-004027-52-AT	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004027-52-AT	A2 Falsche Intervention
(207)	EUCTR2014-004027-52-DE	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004027-52-DE	A2 Falsche Intervention
(208)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000734-30-GB	A5 keine RCT
(209)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003883-36-GB	A5 keine RCT
(210)	EUCTR2015-004005-16-GB	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination with Olaparib in Patients with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004005-16-GB	A2 Falsche Intervention
(211)	EUCTR2015-004005-16-NL	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination with Olaparib in Patients with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004005-16-NL	A2 Falsche Intervention
(212)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005838-22-BE	A3 Falsche Vergleichstherapie
(213)	EUCTR2016-000559-28-GB	Trial comparing weekly chemotherapy with oral olaparib or olaparib and cediranib in women with relapsed ovarian cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter:	A3 Falsche Vergleichstherapie

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000559-28-GB	
(214)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002573-35-GB	A1 Falsche Population
(215)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002573-35-IT	A1 Falsche Population
(216)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003964-38-IT	A2 Falsche Intervention
(217)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000161-75-GB	A3 Falsche Vergleichstherapie
(218)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-BE	A5 keine RCT
(219)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-BG	A5 keine RCT
(220)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter:	A5 keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002808-28-ES	
(221)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004632-11-ES	A2 Falsche Intervention
(222)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000230-35-IT	A2 Falsche Intervention
(223)	EUCTR2018-001660-29-NL	FAB: Functional Analysis of BRCAness. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001660-29-NL	A5 keine RCT
(224)	EUCTR2018-001973-25-ES	First-line chemotherapy plus pembrolizumab and olaparib for BRCA non-mutated advanced EOC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001973-25-ES	A1 Falsche Population
(225)	EUCTR2018-002687-65-IT	nd. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002687-65-IT	A2 Falsche Intervention
(226)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002966-37-BE	A5 keine RCT
(227)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003688-73-GB	A3 Falsche Vergleichstherapie
(228)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002474-30-IT	A1 Falsche Population
(229)	EUCTR2019-003777-26-BG	Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib. ICTRP. 2022.	A5 keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003777-26-BG	
(230)	EUCTR2019-003777-26-HU	Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003777-26-HU	A5 keine RCT
(231)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003791-39-GB	A1 Falsche Population
(232)	EUCTR2019-004682-40-CZ	Study to assess the efficacy and safety of alpelisib 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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004682-40-CZ	A2 Falsche Intervention
(233)	EUCTR2019-004682-40-FI	Study to assess the efficacy and safety of alpelisib 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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004682-40-FI	A2 Falsche Intervention
(234)	EUCTR2019-004682-40-PT	Study to assess the efficacy and safety of alpelisib 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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004682-40-PT	A2 Falsche Intervention
(235)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003083-98-GB	A2 Falsche Intervention
(236)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003083-98-HU	A2 Falsche Intervention
(237)	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.	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004738-39-DK	
(238)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005960-68-PL	A1 Falsche Population
(239)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000244-21-IT	A5 keine RCT
(240)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000245-41-IT	A3 Falsche Vergleichstherapie
(241)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004032-28-NL	A2 Falsche Intervention
(242)	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. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38690336	A1 Falsche Population
(243)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101080	A1 Falsche Population
(244)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132359	A1 Falsche Population
(245)	JPRN-JapicCTI-173540	Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173540	
(246)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184036	A5 keine RCT
(247)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031190097	A2 Falsche Intervention
(248)	JPRN-jRCT2031210106	Study to assess the efficacy and safety of alpelisib in combination with olaparib in participants with platinum-resistant or refractory gBRCAm HGSOC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210106	A2 Falsche Intervention
(249)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210397	A2 Falsche Intervention
(250)	JPRN-UMIN000019560	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019560	A2 Falsche Intervention
(251)	NCT00494442	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494442	A1 Falsche Population
(252)	NCT00516373	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516373	A5 Keine RCT
(253)	NCT00516724	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel.	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516724	
(254)	NCT00628251	Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00628251	A1 Falsche Population
(255)	NCT01078662	Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078662	A5 Keine RCT
(256)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116648	A2 Falsche Intervention
(257)	NCT01237067	Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237067	A2 Falsche Intervention
(258)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623349	A2 Falsche Intervention
(259)	NCT01650376	Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650376	A2 Falsche Intervention
(260)	NCT01661868	Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01661868	A1 Falsche Population
(261)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121990	A2 Falsche Intervention
(262)	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter:	A5 keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208375	
(263)	NCT02264678	Ascending Doses of Ceralasertib in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264678	A2 Falsche Intervention
(264)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02282020	A1 Falsche Population
(265)	NCT02340611	A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340611	A2 Falsche Intervention
(266)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392676	A1 Falsche Population
(267)	NCT02418624	Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418624	A1 Falsche Population
(268)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495	A5 Keine RCT
(269)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600	A1 Falsche Population
(270)	NCT02476968	To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476968	A1 Falsche Population
(271)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter:	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485990	
(272)	NCT02489006	A Study of Olaparib Prior to Surgery and Chemotherapy in Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489006	A1 Falsche Population
(273)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502266	A1 Falsche Population
(274)	NCT02571725	PARP-inhibition and CTLA-4 Blockade in BRCA-deficient Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571725	A2 Falsche Intervention
(275)	NCT02681237	A Study of Cediranib and Olaparib at Disease Worsening in Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681237	A1 Falsche Population
(276)	NCT02684318	Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684318	A2 Falsche Intervention
(277)	NCT02822157	Circulating Tumor DNA Guiding (Olaparib) Lynparza® Treatment in Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02822157	A3 Falsche Vergleichstherapie
(278)	NCT02855697	Multi-maintenance Olaparib After Disease Recurrence in Participants With Platinum Sensitive BRCAm High Grade Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855697	A1 Falsche Population
(279)	NCT02889900	Efficacy and Safety Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02889900	A1 Falsche Population
(280)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898207	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(281)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953457	A2 Falsche Intervention
(282)	NCT02983799	Olaparib Tablets as a Treatment for Ovarian Cancer Subjects With Different HRD Tumor Status. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983799	A1 Falsche Population
(283)	NCT03063710	Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients in Japan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063710	A1 Falsche Population
(284)	NCT03079687	Expanded Access Program for Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03079687	A5 Keine RCT
(285)	NCT03106987	A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106987	A1 Falsche Population
(286)	NCT03161132	Resistant Ovarian Cancer, Olaparib and Liposomal Doxorubicin. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161132	A2 Falsche Intervention
(287)	NCT03162627	Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03162627	A1 Falsche Population
(288)	NCT03205176	AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205176	A1 Falsche Population
(289)	NCT03278717	Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278717	A1 Falsche Population
(290)	NCT03314740	Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314740	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(291)	NCT03378297	IMPACT: A Randomized WOO Study of Novel Therapeutic Agents in Women Triaged to Primary Surgery for EOC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03378297	A1 Falsche Population
(292)	NCT03402841	Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03402841	A1 Falsche Population
(293)	NCT03470805	Olaparib After Response to Trabectedin-pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470805	A1 Falsche Population
(294)	NCT03534453	Olaparib Tablets Maintenance Monotherapy Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534453	A1 Falsche Population
(295)	NCT03579316	Adavosertib With or Without Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03579316	A2 Falsche Intervention
(296)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660826	A1 Falsche Population
(297)	NCT03699449	An uMbrella Study of BIomarker-driven Targeted Therapy In Patients With Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer(AMBITION). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03699449	A1 Falsche Population
(298)	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. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740165	A1 Falsche Population
(299)	NCT03880019	A Phase II Clinical Trial Evaluating the Combination of Olaparib and Temozolomide for the Treatment of Advanced	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Uterine Leiomyosarcoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03880019	
(300)	NCT03924245	Olaparib and Eutinostat in Patients With Recurrent, Platinum-Refractory, Resistant Ovarian, Primary Peritoneal, Fallopian Tube Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03924245	A1 Falsche Population
(301)	NCT03943173	Olaparib in Treating Patients With Newly Diagnosed BRCA-Mutant Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Cancer Before Surgery. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943173	A5 keine RCT
(302)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034927	A1 Falsche Population
(303)	NCT04041128	PARP Inhibition During Pre-surgical Window in Breast/Ovary Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04041128	A5 keine RCT
(304)	NCT04065269	ATr Inhibitor in Combination With Olaparib in Gynaecological Cancers With ARId1A Loss or no Loss. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065269	A5 keine RCT
(305)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04091204	A5 keine RCT
(306)	NCT04152941	Real-life Data of Olaparib in Relapsed Ovarian Cancers Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152941	A5 keine RCT
(307)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04239014	A1 Falsche Population
(308)	NCT04261465	NUVOLA TRIAL Open-label Multicentre Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04261465	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04261465	
(309)	NCT04274426	Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853), in Folate Receptor Alpha (FRa) High Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274426	A2 Falsche Intervention
(310)	NCT04330040	Prospective Multicentre Phase-IV Clinical Trial of Olaparib in Indian Patients With Ovarian and Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04330040	A5 keine RCT
(311)	NCT04361370	Olaparib Maintenance With Pembrolizumab & Bevacizumab in BRCA Non-mutated Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04361370	A2 Falsche Intervention
(312)	NCT04417192	Olaparib Monotherapy and Olaparib + Pembrolizumab Combination Therapy for Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417192	A3 Falsche Vergleichstherapie
(313)	NCT04421963	Roll Over StudY for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Olaparib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04421963	A5 keine RCT
(314)	NCT04532645	Olaparib Real-world Utilization and Clinical Outcomes in France, Italy, and the UK. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04532645	A5 keine RCT
(315)	NCT04566952	Anlotinib Combined With Dose-reduced Olaparib in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566952	A2 Falsche Intervention
(316)	NCT04633239	Testing the Addition of Abemaciclib to Olaparib for Women With Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04633239	A5 keine RCT
(317)	NCT04644289	WoO: Window of Opportunity Trial of Olaparib and Durvalumab in Histologically Proven EOC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644289	A5 keine RCT
(318)	NCT04669002	EP0057 in Combination With Olaparib in Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04669002	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(319)	NCT04729387	Alpelisib Plus Olaparib in Platinum-resistant/Refractory, High-grade Serous Ovarian Cancer, With no Germline BRCA Mutation Detected. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04729387	A2 Falsche Intervention
(320)	NCT04739800	Comparison of Standard of Care Treatment With a Triplet Combination of Targeted Immunotherapeutic Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739800	A2 Falsche Intervention
(321)	NCT04742075	Olaparib, Durvalumab and UV1 in Relapsed Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04742075	A3 Falsche Vergleichstherapie
(322)	NCT04780945	Functional Analysis of BRCAness. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04780945	A5 keine RCT
(323)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04826198	A5 keine RCT
(324)	NCT04884360	D9319C00001- 1L OC Mono Global RCT. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04884360	A1 Falsche Population
(325)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04931342	A5 keine RCT
(326)	NCT05081765	The Effect of Glucose Level and Diabetes Mellitus on Ctrough of Olaparib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05081765	A5 keine RCT
(327)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153603	A5 keine RCT
(328)	NCT05158062	Pembrolizumab and Bevacizumab With Chemotherapy Followed by Pembrolizumab, Bevacizumab and Olaparib in Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter:	A5 keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05158062	
(329)	NCT05233982	MITO 35a: Olaparib Maintenance Therapy in Newly Diagnosed BRCA Wild-type Advanced Ovarian, Fallopian Tube and Primitive Peritoneal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05233982	A1 Falsche Population
(330)	NCT05252390	NUV-868 as Monotherapy and in Combination With Olaparib or Enzalutamide in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05252390	A1 Falsche Population
(331)	NCT05255471	MITO 35B: Olaparib Beyond Progression Compared to Platinum Chemotherapy After Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05255471	A3 Falsche Vergleichstherapie
(332)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05258747	A3 Falsche Vergleichstherapie
(333)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05295589	A2 Falsche Intervention
(334)	NCT05358639	Combination of Olaparib and Navitoclax in Women With HGSC and TNBC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05358639	A2 Falsche Intervention
(335)	NCT05554328	Testing the Use of the Combination of Selumetinib and Olaparib or Selumetinib Alone Targeted Treatment for RAS Pathway Mutant Recurrent or Persistent Ovarian and Endometrial Cancers, A ComboMATCH Treatment Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05554328	A2 Falsche Intervention
(336)	NCT05633381	Testing Olaparib and Temozolomide Versus the Usual Treatment for Uterine Leiomyosarcoma After Chemotherapy Has Stopped Working. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633381	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(337)	NL7569	Durvalumab and Olaparib in Metastatic or recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7569	A1 Falsche Population
(338)	NL9857	Improving Peptide Receptor Radionuclide Therapy with PARP inhibitors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL9857	A5 keine RCT
(339)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-034-21	A1 Falsche Population
(340)	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: 09.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-19	A2 Falsche Intervention
(341)	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: 09.01.2023]. 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 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SOLO1 (D0818C00001)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Olaparib als Erhaltungstherapie gegenüber Placebo bei Patientinnen mit pathogener <i>BRCA</i> -Mutation und fortgeschrittenem (FIGO-Stadium III-IV) Ovarialkarzinom, primären Peritonealkarzinom und/oder Eileiterkarzinom, die auf die Primärbehandlung mit einer Platin-haltigen 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>Protokoll-Amendment 1 (05.12.2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Textes, sodass eine Patientin mit Krankheitsprogression weiter im Rahmen der Studie behandelt werden durfte, falls es nach Ansicht der Prüfarzt:innen im besten Interesse der Patientin war. - Zur Beurteilung der Wirksamkeit werden zusätzlich die Endpunkte TFST, TSST und TDT präspezifiziert. - Text wurde überarbeitet um klar zu stellen, dass bei einer Weiterbehandlung mit der Studientherapie post-Progression die Visiten weiterhin stattfinden sollen. - Überarbeitung hinsichtlich der Dokumentation von SUE und UE während des Screenings (Teil 1) - Überarbeitung hinsichtlich der Dokumentation von Folgetherapien - Überarbeitung des Einschlusskriteriums 5, um weitere Platin-haltige Chemotherapien außer Carbo- und Cisplatin zu erlauben. - Überarbeitung des Einschlusskriteriums 8, um zu definieren, welche Patientinnen mit gleichzeitigem Ovarial- und Endometriumkarzinom eingeschlossen werden dürfen. - Überarbeitung der statistischen Methoden hinsichtlich Sensitivitätsanalysen und PFS2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokoll-Amendment 2 (19.12.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzunahme einer chinesischen Kohorte. - Änderung der Analysemethode des FACT-O und TOI. Anstelle der Ereigniszeitanalyse wird die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels eines MMRM durchgeführt, welche unabhängig von einer MID ist. - Klarstellung einer fälschlich im Studienplan aufgeführten Erhebung für Gesamtüberleben und PFS2. - Anpassung des Studien-Plans zur kontinuierlichen Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität über das Progressionsereignis hinaus. - Der Abschnitt über die UE von besonderem Interesse wurde überarbeitet zur Klarstellung der <i>Post-Follow-up</i>-Ergebnisse von UE. - Klarstellung, dass Patientinnen mit anhaltenden Toxizitäten (\geqCTCAE-Grad 2) ausgeschlossen werden müssen. - Überarbeitung des Textes hinsichtlich der Evaluation des Ansprechens gemäß RECIST v1.1 gemäß der AstraZeneca Onkologie Statistik-Anleitung - Überarbeitung der Strategie für Multiples Testen. - Überarbeitung des Textes um sicher zu stellen, dass die primäre Analyse basierend auf der Stratifizierung gemäß Randomisierung (ITT Prinzip) erfolgt. <p>Protokoll-Amendment 3 (19.02.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der primären Analyse von Beurteilung der Progression durch ein BICR zu Beurteilung der Progression durch die Prüffärzt:innen. Es gab Hinweise, dass das angenommene mediane PFS möglicherweise unterschätzt wurde. Dies in Verbindung mit der beobachteten Diskrepanz zwischen PFS-Beurteilung durch das BICR und durch die Prüffärzt:innen deutete darauf hin, dass es evtl. nicht möglich ist die Anzahl der nötigen PFS-Ereignisse ohne eine Protokolländerung zu erreichen. Die durch das BICR beurteilte Analyse wird als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Überarbeitung der Frequenz für RECISTv1.1 Erhebungen von Woche 120 zu Woche 156 (3 Jahre). - Die Analyse der TOI Verbesserungsrate und Zeit bis zur Verschlechterung wurde entfernt. <p>Version 4 des CSP (21.02.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Zeitpunktes der primären Analyse des PFS von 206 Ereignissen auf 196 Ereignisse oder den Zeitpunkt, wenn alle Patientinnen mindestens 36 Monate in der Studie waren, je nachdem was zuerst eintrat. Anmerkung: Die in diesem Amendment enthaltenen Änderungen sind nur administrativ. <p>Version 5 des CSP (10.12.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anpassung der Visitenfrequenz bei Patientinnen, die mindestens 5 Jahre keine Studienmedikation mehr erhalten haben und krankheitsfrei sind, an den üblichen Behandlungsstandard für krankheitsfreie Patientinnen von alle 12 Wochen auf alle 24 Wochen. - Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Tumorbeurteilung gemäß RECIST v1.1 alle 6 Monate wurde für krankheitsfreie Patientinnen gestrichen und nur noch bei klinischer Indikation durchgeführt. Beim ersten Auftreten einer Krankheitsprogression sollte eine häufigere Nachbeobachtung wieder aufgenommen werden. - Entfernung von Auswertungen, die nach Protokoll Version 5 nicht mehr durchgeführt wurden, aus den Tabellen im Protokoll. - Das Studienende wurde für 2024 angesetzt, der Zeitpunkt, an dem die letzte Patientin die Studie beendet hat, wurde von Q1 2023 auf Q1 2024 verschoben. - Anpassungen an aktuelle Unternehmens- und Olaparibstudienstandards hinsichtlich des Wortlauts im Protokoll. - Administrative Korrekturen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Version 6 des CSP (05.11.2021): <ul style="list-style-type: none"> - Einführung einer zusätzlichen OS-Zwischenanalyse nach den ursprünglich geplanten 206 OS-Ereignissen. - Einführung einer zusätzlichen deskriptiven OS-Analyse zu einem klinisch wichtigen Zeitpunkt, 7 Jahre nachdem die letzte Patientin randomisiert wurde. - Änderungen zur Angleichung an die Olaparib <i>Investigator Brochure</i> Edition 19 and 20. - Informationen zur Durchführung klinischer Studien während der COVID-19-Pandemie und Leitlinien für Prüfärzt:innen zum Umgang mit dem Prüfmedikament im Zusammenhang mit COVID-19 und damit verbundenen Behandlungen. - Geringfügige Aktualisierung des Wortlauts bezüglich der Methoden zur Geburtenkontrolle.
4	Probanden / Patientinnen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patientinnen	<u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre. 2. Patientinnen mit einem neu diagnostizierten, histologisch bestätigten, fortgeschrittenen (FIGO-Klasse III oder IV) <i>BRCA</i>-mutierten <i>high-grade</i> serösen oder <i>high-grade</i> endometrioiden Ovarialkarzinom, primären Peritonealkarzinom und/oder Eileiterkarzinom, welche eine Erstlinienbehandlung mit einer Platinhaltigen Chemotherapie (intravenös oder intraperitoneal) abgeschlossen hatten. 3. Patientinnen im Stadium III mussten einen Versuch einer optimalen Debulking-OP (<i>upfront</i> oder Intervall) gehabt haben. Patientinnen im Stadium IV mussten sich entweder einer Biopsie und/oder einer Debulking-OP (<i>upfront</i> oder Intervall) unterzogen haben. 4. Dokumentierte Mutation in <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i>, für welche prognostiziert wird, dass sie durch die Mutation ihre Funktion verlieren (Schädlichkeit/Verlust der Funktion bekannt oder vorhergesagt). 5. Patientinnen mit einer abgeschlossenen Erstlinienbehandlung mit einer Platin-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>haltigen Chemotherapie vor der Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen hatten, nach der Bewertung der Prüfarzt:innen, ein klinisch vollständiges oder partielles Ansprechen und hatten weder einen klinischen Nachweis einer Krankheitsprogression beim Nachbehandlungsscan noch einen steigenden CA-125-Level nach dieser Chemotherapie. Patientinnen mit stabiler Erkrankung beim Nachbehandlungsscan nach Beendigung der Behandlung mit einer Platin-haltigen Chemotherapie waren für die Studie nicht geeignet. ○ ‚Ansprechen‘ wurde im gesamten Protokoll verwendet und bezog sich auf Patientinnen, welche nach der Einschätzung der Prüfarzt:innen ein klinisch vollständiges oder partielles Ansprechen beim Nachbehandlungsscan aufwiesen. Klinisch vollständiges Ansprechen war definiert als kein Nachweis einer messbaren oder nicht-messbaren Erkrankung nach RECIST v1.1 beim Nachbehandlungsscan und ein normaler CA-125-Level. Partielles Ansprechen war definiert als eine $\geq 30\%$ Reduktion des Tumolvolumens, vom Beginn bis zum Ende der Chemotherapie ODER kein Nachweis einer messbaren Erkrankung nach RECIST v1.1 beim Nachbehandlungsscan mit einem CA-125-Level, der nicht auf den normalen Level gesunken war. ○ Die Platin-haltige Chemotherapie musste mindestens aus 6 und durfte maximal aus 9 Behandlungszyklen bestanden haben. Falls die Platin-haltige Chemotherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgrund von Toxizitäten, welche mit der Platin-haltigen Chemotherapie in Verbindung stehen, abgebrochen wurde, mussten Patientinnen mindestens 4 Zyklen der Platin-haltigen Chemotherapie erhalten haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen durften während der Erstlinienbehandlung Bevacizumab weder in Kombination noch als Erhaltungstherapie im Anschluss an die Kombinationstherapie erhalten haben. ○ Patientinnen durften keinen Prüfwirkstoff während der Erstlinien-Chemotherapie erhalten haben. ○ Patientinnen mussten innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie randomisiert werden (letzte Dosis war definiert als der Tag der letzten Infusion). <p>6. CA-125-Messungen vor Behandlungsbeginn mussten ein nachfolgendes Kriterium erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Falls der erste Wert kleiner oder gleich der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) war, war die Patientin geeignet um randomisiert zu werden, und eine zweite Probe war nicht notwendig. ○ Falls der erste Wert größer als ULN war, wurde frühestens 7 Tage nach der ersten Bewertung eine zweite Bewertung durchgeführt. Falls die zweite Bewertung $\geq 15\%$ war als die erste, war die Patientin nicht geeignet. <p>7. Patientinnen mussten normale Organ- und Knochenmarksfunktionen aufweisen, gemessen innerhalb von 28 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation wie untenstehend definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin $\geq 10,0$ g/dl ohne Bluttransfusion innerhalb der letzten 28 Tage

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ○ Anzahl Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/l$ ○ Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ institutionelle ULN ○ AST/ALT $\leq 2,5 \times$ institutionelle ULN, außer es sind Lebermetastasen vorhanden, in welchem Fall AST/ALT $\leq 5 \times$ ULN sein müssen ○ Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ institutionelle ULN <p>8. ECOG-PS 0 oder 1.</p> <p>9. Lebenserwartung ≥ 16 Wochen.</p> <p>10. Postmenopausal oder nachweislich nicht-gebärfähige Frauen im gebärfähigen Alter. Für gebärfähige Frauen: Negativer Urin- oder Serumschwangerschaftstest vor dem Myriad <i>BRC</i>A-Test während Screening Part 1, innerhalb von 28 Tagen nach Studienbeginn und bestätigt vor der Behandlung an Tag 1.</p> <p>Postmenopausal war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Amenorrhö seit einem Jahr oder länger nach Beendigung einer Hormonbehandlung ○ Spiegel des luteinisierenden Hormons und des follikelstimulierenden Hormons im postmenopausalen Bereich für Frauen unter 50 Jahren ○ Strahleninduzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation >1 Jahr zuvor ○ Chemotherapie-induzierte Menopause mit >1 Jahr Intervall seit der letzten Menstruation ○ Operative Sterilisation <p>11. Patientin ist bereit und in der Lage die Anforderungen des Studienprotokolls während der Dauer der Studie zu erfüllen; dies schließt die Behandlungen, die vorgesehenen Visiten und Untersuchungen mit ein.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Eine formalinfixierte und paraffineingebettete Tumorprobe vom primären Karzinom muss zur zentralen Prüfung bereitgestellt werden. Falls es keine schriftliche Bestätigung zur Verfügbarkeit einer archivierten Tumorprobe vor der Aufnahme gibt, ist die Patientin für die Studie nicht geeignet.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Involviert in die Planung und/oder Durchführung der Studie. 2. <i>BRCA1</i>- und/oder <i>BRCA2</i>-Mutationen, welche als unschädlich angesehen werden. 3. Patientinnen im FIGO-Stadium I, IIA, IIB oder IIC. 4. Stabile oder progressive Erkrankung beim Nachbehandlungsscan oder klinischer Nachweis einer Progression am Ende der Erstlinien-Chemotherapie. 5. Patientinnen, bei welchen mehr als eine Debulkingoperation vor Randomisierung in die Studie durchgeführt wurde (Patientinnen, die zur Zeit der Diagnose als inoperabel angesehen wurden und sich nur einer Biopsie oder Oophorektomie unterzogen, aber dann eine Chemotherapie erhielten und sich einer Intervall-Debulkingoperation unterzogen, sind geeignet). 6. Patientinnen, bei denen zuvor ein Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom im Frühstadium diagnostiziert und behandelt wurde. 7. Patientinnen, die zuvor eine Chemotherapie aufgrund jeglichen Unterbauch- oder Beckenkarzinoms erhalten haben, einschließlich Behandlungen für eine vorangegangene Diagnose ihres Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primärem Peritonealkarzinoms in einem früheren Stadium (Patientinnen, die zuvor eine adjuvante Chemotherapie für lokal begrenzten Brustkrebs erhalten hatten, waren für den Studieneinschluss geeignet vorausgesetzt die Behandlung war mehr als 3 Jahre vor der Registrierung abgeschlossen, und die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patientin war frei von Rezidiven oder Metastasen).</p> <p>8. Patientinnen mit simultanem primärem endometrialem Karzinom, außer beide der folgenden Kriterien trafen zu:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Stadium <2 b) <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. <p>9. Patientinnen mit Drainagen ihrer Aszites während der letzten beiden Zyklen ihrer letzten Chemotherapie vor Aufnahme in die Studie.</p> <p>10. Vorherige Randomisierung in die Studie.</p> <p>11. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat während der Chemotherapie unmittelbar vor Randomisierung.</p> <p>12. Jegliche vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor, einschließlich Olaparib.</p> <p>13. Andere Erkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre, ausgenommen: adäquat behandelte weißer Hautkrebs, kurativ behandeltes in situ Karzinom des Gebärmutterhalses, duktales Karzinom in situ Stufe I, Grad 1 Endometriumkarzinom oder andere solide Tumore, eingeschlossen Lymphome (ohne Knochenmarkbeteiligung), die kurativ behandelt wurden ohne Krankheitsnachweis für ≥5 Jahre. Patientinnen mit einer Krankheitsgeschichte von lokalem Brustkrebs waren für den Studieneinschluss geeignet,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorausgesetzt sie hatten ihre adjuvante Chemotherapie mehr als 3 Jahre vor der Registrierung abgeschlossen und blieben frei von Rezidiven oder Metastasen.</p> <p>14. Ruhe-Elektrokardiogramm mit korrigiertem QT-Intervall >470 msec zu 2 oder mehr Zeitpunkten innerhalb einer 24-Stunden-Periode oder Krankheitsgeschichte von Long-QT-Syndrom in der Familie.</p> <p>15. Patientinnen, die jegliche systemische Chemotherapie oder Radiotherapie (ausgenommen palliativ begründete Therapien) innerhalb von 3 Wochen vor Studienbehandlung erhalten hatten (oder einer längeren Periode, abhängig von definierten Charakteristika der verwendeten Behandlung).</p> <p>16. Gleichzeitige Verwendung von bekannten potenten CYP3A4-Hemmern sowie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin, Clarithromycin und Nelfinavir.</p> <p>17. Anhaltende Toxizität (\geqCTCAE-Grad 2) bedingt durch vorherige Krebstherapien, ausgenommen Alopezie.</p> <p>18. Patientinnen mit myelodysplastischem Syndrom/akuter myeloischer Leukämie.</p> <p>19. Patientinnen mit symptomatischen unkontrollierten Hirnmetastasen: Ein Scan zur Bestätigung der Abwesenheit von Hirnmetastasen ist nicht notwendig. Die Patientin kann eine stabile Dosis von Kortikosteroiden vor und während der Studie erhalten, solange diese mindestens 4 Wochen vor der Behandlung begannen. Patientinnen mit Rückenmarkskompression sind ausgeschlossen, außer sie wurden für diese behandelt und sind nachweislich 28 Tage stabil.</p> <p>20. Große OP innerhalb von 2 Wochen vor dem Start der Studienbehandlung; Patientinnen müssen sich von jeglichen Auswirkungen einer großen OP erholt haben.</p> <p>21. Patientinnen mit medizinischen Risiken aufgrund von ernsthaften unkontrollierten gesundheitlichen Störungen, nicht bösartigen systemischen Krankheiten oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>22. Patientinnen, die unfähig sind oral verabreichte Medikamente zu schlucken und Patientinnen mit gastrointestinalen Störungen, die wahrscheinlich die Aufnahme des Studienmedikaments beeinträchtigen.</p> <p>23. Stillende Frauen.</p> <p>24. Immunschwache Patientinnen, z. B. Patientinnen mit HIV.</p> <p>25. Patientinnen mit bekannter Hypersensitivität auf Olaparib oder auf einen der Inhaltsstoffe des Produkts.</p> <p>26. Patientinnen mit bekannter aktiver Hepatitis aufgrund des Risikos der Übertragung der Infektion über das Blut oder andere Körperflüssigkeiten.</p> <p>27. Vorherige allogene Knochenmarktransplantation.</p> <p>28. Vollbluttransfusion innerhalb der letzten 120 Tage vor Eintritt in die Studie (Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytentransfusionen sind akzeptabel, für den Zeitpunkt siehe Einschlusskriterium 7).</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie mit 118 Studienzentren in 15 Ländern: USA (53), Kanada (7), Japan (7), Spanien (7), Frankreich (6), Italien (6), Südkorea (6), UK (6), Israel (4), Polen (4), Russland (4), Australien (3), China (3), Brasilien (1), Niederlande (1).</p> <p>Hinweis: Zusätzlich wurden für die chinesische Kohorte Patientinnen aus 13 weiteren Zentren in China rekrutiert. Die chinesische Kohorte wird jedoch separat betrachtet und berichtet.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Therapie:</u> 300 mg (2 Filmtabletten je 150 mg) zweimal täglich zur oralen Einnahme</p> <p><u>Vergleichstherapie:</u> Placebo zweimal täglich zur oralen Einnahme</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><u>Primäre Zielkriterien:</u> Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit Olaparib als Monotherapie gegenüber Placebo bei <i>BRCA</i>-mutierten Hochrisiko-Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinisch vollständigem oder partiellem Ansprechen nach einer Platin-basierten Erstlinien- Chemotherapie anhand des PFS (Prüfärzt:innen-beurteilt mittels RECIST v.1.1).</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Wirksamkeit durch Gesamtüberleben (OS), Zeit bis zur frühesten Progression (per RECIST v1.1 oder CA-125) oder Tod und Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2). - Auswirkungen der Olaparib-Erhaltungstherapie gegenüber Placebo auf die HRQoL (gemessen mittels TOI und FACT-O). - Beurteilung der Wirksamkeit bei Patientinnen mit einer identifizierten pathogenen oder mutmaßlich pathogenen <i>BRCA</i>-Variante unter Verwendung von Varianten, die mit derzeitigen oder ggf. zukünftigen <i>BRCA</i>-Mutationsassays identifiziert werden. - Beurteilung der Wirksamkeit anhand TFST, TSST und der Zeit bis zum Abbruch der Studienbehandlung oder Tod (TDT). <p><u>Zielkriterium Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der Monotherapie mit Olaparib bei <i>BRCA</i>-mutierten Hochrisikopatientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie klinisch vollständig oder teilweise ansprechen. <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der Häufigkeit und Beschreibung der Art der <i>BRCA</i>-Mutation(en) in Tumorproben und Vergleich mit dem <i>BRCA</i>-Keimbahnmutationsstatus. - Untersuchung des Einflusses von Behandlung und Krankheitszustand auf den Gesundheitsnutzwert anhand der 5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dimensionen des EuroQoL (EQ-5D-5L).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Auswirkungen von Behandlung und Krankheit auf den Ressourcenverbrauch. - Untersuchung der Auswirkungen von Olaparib als Monotherapie auf die HRQoL, bewertet anhand der einzelnen Bereiche des TOI des FACT-O. - Untersuchung der Wirksamkeit von Olaparib durch Bewertung des OS unter Berücksichtigung der Auswirkungen einer spontanen Umstellung (außerhalb des Studiendesigns) auf PARP-Inhibitoren oder andere potenziell aktive Prüfpräparate. - Untersuchungen, ob Resistenzmechanismen gegenüber Olaparib durch die Analyse von Tumor- und Blutproben identifiziert werden können - Archivtumor (obligatorisch), Tumorbiopsie und Blutprobe zu Beginn und bei Fortschreiten der Erkrankung (optional). - Künftige explorative Forschung zu Faktoren, die die Entwicklung von Krebs und/oder das Ansprechen auf die Studienbehandlung (wobei Ansprechen im weitesten Sinne als Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Sicherheit definiert wird) beeinflussen können, kann an den gesammelten und aufbewahrten archivierten Tumorproben, die für die Teilnahme an der Studie obligatorisch waren, oder an fakultativen Tumorbiopsienproben, die im Verlauf der Studie gesammelt wurden, durchgeführt werden. - Sammlung und Lagerung von DNA (gemäß den örtlichen und ethischen Verfahren des jeweiligen Landes) für künftige explorative Forschung zu Genen/genetischen Variationen, die das Ansprechen (d. h. Verteilung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit) auf Studienbehandlungen und/oder die Anfälligkeit für Krankheiten beeinflussen können (optional).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Protokoll-Amendment 1 (05.12.2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aufnahme eines sekundären Zielkriteriums: Bewertung der Wirksamkeit durch TFST, TSST und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>TDT zur weiteren Bewertung der Wirksamkeit.</p> <p>Protokoll-Amendment 2 (19.12.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Analyse Methode des FACT-O und TOI. Anstelle der Ereigniszeitanalyse wird die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels eines MMRM durchgeführt, welche unabhängig von einer MID ist. <p>Protokoll-Amendment 3 (19.02.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der primären Analyse von Beurteilung der Progression durch ein BICR zu Beurteilung der Progression durch die Prüffärt:innen. Es gab Hinweise, dass das angenommene mediane PFS möglicherweise unterschätzt wurde. Dies in Verbindung mit der beobachteten Diskrepanz zwischen PFS-Beurteilung durch das BICR und durch die Prüffärt:innen deutete darauf hin, dass es evtl. nicht möglich ist die Anzahl der nötigen PFS-Ereignisse ohne eine Protokolländerung zu erreichen. Die durch das BICR beurteilte Analyse wird als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. <p>Version 4 des CSP (21.02.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Zeitpunktes der primären Analyse des PFS von 206 Ereignissen auf 196 Ereignisse oder den Zeitpunkt, wenn alle Patientinnen mindestens 36 Monate in der Studie waren, je nachdem was zuerst eintrat. <p>Version 5 des CSP (10.12.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anpassung der Visitenfrequenz bei Patientinnen, die mindestens 5 Jahre keine Studienmedikation mehr erhalten haben und krankheitsfrei sind, an den üblichen Behandlungsstandard für krankheitsfreie Patientinnen von alle 12 Wochen auf alle 24 Wochen. - Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Tumorbeurteilung gemäß RECIST v1.1 alle 6 Monate wurde für krankheitsfreie Patientinnen gestrichen und nur noch bei klinischer Indikation durchgeführt. Beim ersten Auftreten einer Krankheitsprogression sollte eine häufigere Nachbeobachtung wieder aufgenommen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Version 6 des CSP (05.11.2021): <ul style="list-style-type: none"> - Einführung einer zusätzlichen OS-Zwischenanalyse nach den ursprünglich geplanten 206 OS-Ereignissen. - Einführung einer zusätzlichen deskriptiven OS-Analyse zu einem klinisch wichtigen Zeitpunkt, 7 Jahre nachdem die letzte Patientin randomisiert wurde.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Insgesamt würden 206 PFS-Ereignisse in der Studie (globale Kohorte) eine Power von 90% haben, um ein statistisch signifikantes PFS für einen zweiseitigen Test mit $\alpha=0,05$ zu zeigen, wenn der angenommene wahre Behandlungseffekt ein HR=0,62 hat; Dies ist gleichbedeutend mit einem 8-monatigem Vorteil im medianen PFS gegenüber 13 Monaten unter Placebo, falls das PFS einer Exponentialverteilung folgt. Es war geplant ungefähr 344 Patientinnen zu rekrutieren (Verhältnis von 2:1), sodass die Datenreife zum Zeitpunkt der PFS-Analyse ungefähr 60% beträgt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für OS und PFS2 ist eine Interimanalyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse (nach etwa 100 OS-Ereignissen; 29% Datenreife) geplant. Eine weitere Analyse für OS und PFS2 soll stattfinden, wenn OS etwa 60% Datenreife (etwa 206 Ereignisse) hat; dies trifft voraussichtlich etwa 80 Monate nach Einschluss der ersten Patientin ein.
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 dem Ansprechen auf die Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie (vollständiges versus partielles Ansprechen).
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 sind optisch identische Tabletten und Verpackungen, um die Geheimhaltung zu garantieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patientinnen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patientinnen den Gruppen zu?	Die Prüffärzt:innen kontaktieren das IVRS/IWRS-zentrale Randomisierungssystem.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patientinnen 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</p> <p>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 (SAS):</u> Alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Das SAS wurde für die Analyse der UE verwendet.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunktes:</u> Das PFS (beurteilt durch die Prüffärzt:innen) wird mit einem <i>Log-Rank</i>-Test, stratifiziert nach dem Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie, analysiert. Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wird mittels Cox-Regression geschätzt. Diese Analysen werden durchgeführt, wenn ungefähr 196 Fälle aufgetreten sind oder die letzte randomisierte Patientin die Möglichkeit hatte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mindestens 36 Monate an der Studie teilzunehmen. Außerdem werden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen durchgeführt (z. B. PFS beurteilt durch das BICR).</p> <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 für das primäre Zielkriterium. FACT-O und TOI werden mittels eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur analysiert.</p> <p>Um die Art der Vorteile der Olaparib-Erhaltungsmonotherapie zu beschreiben, werden PFS, OS, PFS2, TFST, TSST, Veränderung des FACT-O und TOI 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> <p>Daten zur Sicherheit (UE) werden rein deskriptiv in Form von Zusammenfassungen dargestellt. Eine formale statistische Analyse ist nicht geplant.</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"> - Ansprechen auf die vorherige Platinhaltige Chemotherapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen) - <i>gBRCAm</i>-Status (bestätigte Mutation per Myriad-Test vs. <i>gBRCAwt</i> oder <i>gBRCA</i> VUS oder fehlender Test) - ECOG-PS zu <i>Baseline</i> (0 vs. 1) - <i>Baseline</i>-CA-125-Wert (\leqULN vs. $>$ULN) - <i>BRCA</i> Mutationstyp (<i>BRCA1</i> vs. <i>BRCA2</i> vs. <i>BRCA1/2</i> (beides)) - Alter bei Randomisierung (<65 vs. \geq65) - FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose (III vs. IV) - Makroskopische Resterkrankung nach Debulkingoperation vor Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vs. keine makroskopische Resterkrankung - Region 1 (Nordamerika vs. Rest der Welt) - Region 2 (Brasilien, Polen, Russland, Japan, Korea vs. Rest der Welt) - Abstammung (weiß vs. schwarz/afro-amerikanisch vs. asiatisch vs. Ureinwohnerin Hawaii/Pazifischer Ozean vs. Indianerin/Ureinwohnerin Alaskas vs. andere)
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-Gruppe:</u> a) 260 b) 260 c) 260 <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 131 b) 130 c) 131
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patientinnen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patientinnen und der Nachbeobachtung	<u>Registrierung der ersten Patientin:</u> 26.08.2013 <u>Data Cut-offs:</u> 17.05.2018 05.03.2020 07.03.2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

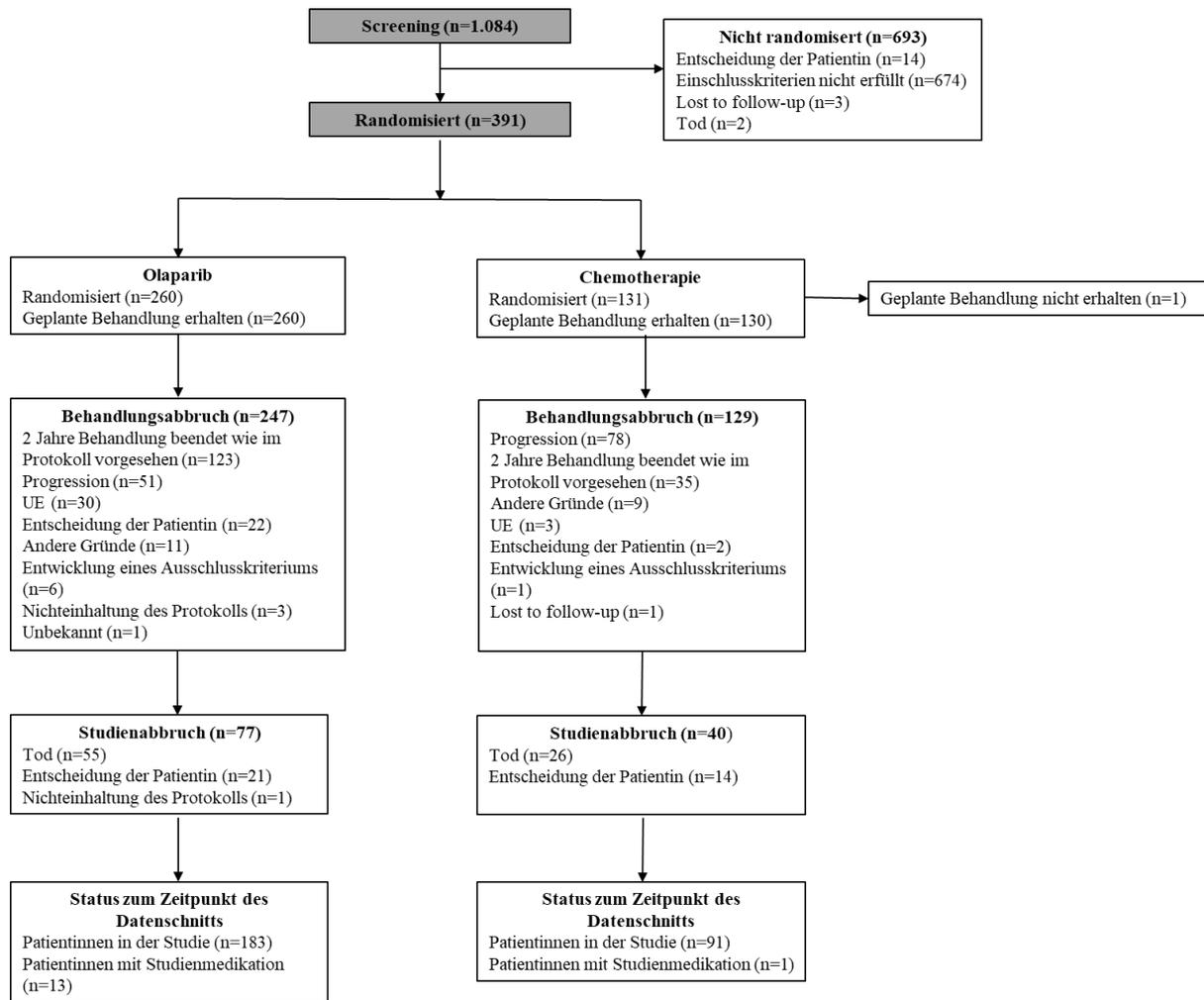


Abbildung 4-28: Flow-Chart der Studie SOLO1 (Datenschnitt: 17.05.2018)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

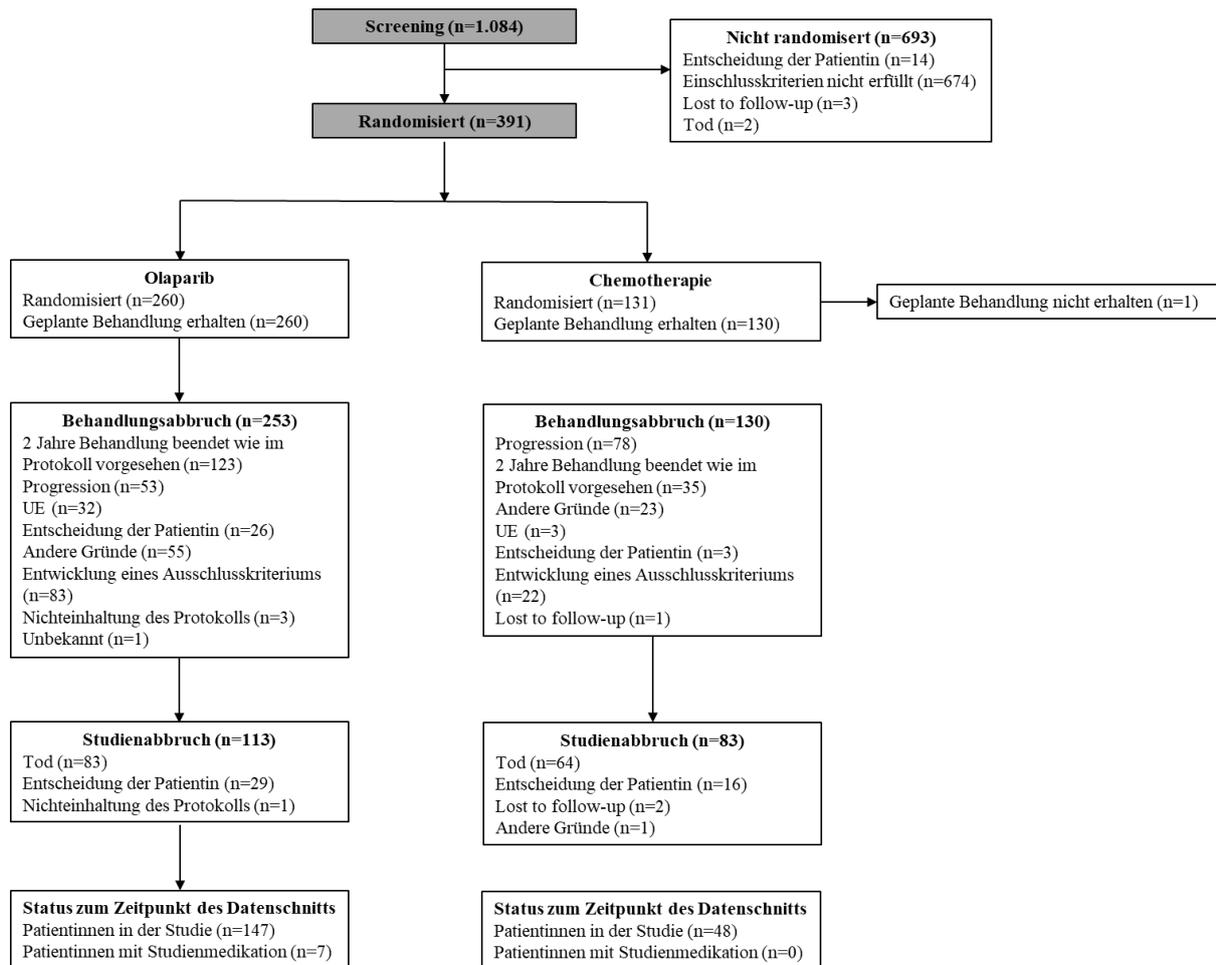


Abbildung 4-29: Flow-Chart der Studie SOLO1 (Datenschnitt: 07.03.2022)

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 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLO1 (D0818C00001)

Studie: SOLO1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with <i>BRCA</i> Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following First Line Platinum Based Chemotherapy	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 SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüffärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüffärzt: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 erfolgt eine Verblindung der Studientherapie für die Patientinnen und für die Prüfarzt: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 SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfarzt: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 SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfer:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse des OS wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. 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: Rezidivrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SOLO1 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:

Die Analyse der Endpunkte basiert auf der Teilpopulation der ITT-Population, welche alle Patientinnen ohne Nachweis einer Erkrankung zu *Baseline* einschloss.

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 SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüffärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der Rezidivrate wurde auf Basis einer Teilpopulation der ITT-Population, welche alle Patientinnen ohne Nachweis einer Erkrankung zu *Baseline* einschloss, durchgeführt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Rezidivfreies Überleben (RFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüffärzt: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 alle Patientinnen ohne Nachweis einer Erkrankung zu *Baseline* einschloss. Die Randomisierung wurde somit aufrechterhalten.

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 SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüffärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse des RFS wurde auf Basis einer Teilpopulation der ITT-Population, welche alle Patientinnen ohne Nachweis einer Erkrankung zu *Baseline* einschloss, durchgeführt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüffärzt: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 SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüffärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse des PFS wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. 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 SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüffärzt: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 SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfer:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse des PFS2 wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. 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 SOLO1 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 SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfer:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der TFST wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. 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 SOLO1 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 SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüffärzt:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der TSST wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. 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 (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüffärzt: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 SOLO1 handelt es sich um verblindete Studie, sowohl die Prüfer:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der EQ-5D VAS wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität FACT-O**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SOLO1 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 SOLO1 handelt es sich um verblindete Studie, sowohl die Prüfer:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse des FACT-O wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. 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 SOLO1 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:

Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren sind für die Analysen der UE die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu nennen, während derer UE erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung durch die Wahl einer Ereigniszeitanalyse berücksichtigt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um verblindete Studie, sowohl die Prüfer:innen als auch die Patientinnen waren verblindet. Die Analyse der UE wurde auf Basis des *Safety Analysis Sets* berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren sind für die Analysen der UE die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu nennen, während derer UE erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung durch die Wahl einer Ereigniszeitanalyse 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.