

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Rucaparib (Rubraca<sup>®</sup>)*

pharmaand GmbH

### **Modul 4 A**

*Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>17</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	18
4.2 Methodik .....	31
4.2.1 Fragestellung .....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	47
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	54
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	55
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung .....	56
4.2.5.2.3 Statistische Analysen .....	76
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	76
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	78
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen .....	79
4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen .....	79
4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen .....	79
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	79
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	82
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	83
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	85
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	87
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	88
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	90
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	111
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	112
4.3.1.3.1	Mortalität – Gesamtüberleben – RCT .....	112
4.3.1.3.2	Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT .....	120
4.3.1.3.3	Morbidität – Postprogression – RCT .....	127
4.3.1.3.4	Morbidität – Von Patientinnen selbst berichtete Ergebnisse: EQ-5D VAS – RCT .....	132
4.3.1.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-O – RCT .....	144
4.3.1.3.6	Sicherheit und Verträglichkeit – RCT .....	191
4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen – RCT .....	243
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	245
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	246
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	246
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	246
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	247
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	248
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	251
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	252
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche .....	252
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	254
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	255
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	255
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	257
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	257
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	257
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	257
4.3.2.2.2	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	258
4.3.2.2.3	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	259
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	259
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	260
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	260
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	261
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	261
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	261
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	262
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	262
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	263
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	263
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	263
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	263

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	264
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	265
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	266
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	266
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	266
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	266
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	266
4.6	Referenzliste.....	267
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>272</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>281</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>284</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>292</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>325</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>345</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten (Placebo).....	26
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Rucaparib (Rubraca®) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	38
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit einer Monotherapie aus Olaparib oder Niraparib (19, 20)....	43
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-11: Schema der möglichen Dosisanpassungen der oralen Studienmedikation (Rucaparib oder Placebo).....	98
Tabelle 4-12: Demographische Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-13: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte der supportiv dargestellten RCT ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib.....	112
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität – Gesamtüberleben.....	116
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamtüberleben (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	118
Tabelle 4-19: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens (PFS) – RCT .....	120
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt " Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	123
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt " Progressionsfreies Überleben laut bicr (bicrPFS) (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	125
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Postprogression – RCT .....	127
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Postprogression in ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib.....	128
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt "Chemotherapie-freies Intervall (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	129
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Folgebehandlung (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	130
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS .....	132
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS“ in ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib .....	134
Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus der Studie ATHENA-MONO, ITT-Population .....	134
Tabelle 4-30: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt EQ-5D VAS, Veränderung zu Baseline aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	136
Tabelle 4-31: Ergebnisse der MMRM-Analyse für den Endpunkt EQ-5D VAS, Veränderung zu Baseline aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	138
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)“ aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	140
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt "EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	141
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt "EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	142
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität – FACT-O...	144
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-O in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für den Endpunkt FACT-O aus der Studie ATHENA-MONO, ITT-Population .....	147

Tabelle 4-38: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für die Endpunkte des FACT-O, Veränderung zu Baseline aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	148
Tabelle 4-39: Ergebnisse der MMRM-Analyse für die Endpunkte des FACT-O, Veränderung zu Baseline aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	158
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Endpunkte "FACT-O, Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	166
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Endpunkte "FACT-O, Zeit bis zur Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	174
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Endpunkte "FACT-O, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	182
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Verträglichkeit– Unerwünschte Ereignisse.....	191
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit– Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	195
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschten Ereignisse nach CTCAE-Grad" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	203
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (Tage)" nach SOC und PT, aus der Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	204
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum schwerwiegenden UE (Tage)" nach SOC und PT aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	222
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad $\geq 3$ (Tage)" nach SOC aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	225
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt "UE, das zum Abbruch der oralen Therapie führte" nach SOC und PT aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	236
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt "UE, das zum Abbruch der intravenös verabreichten Therapie führte" nach SOC und PT aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	238
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt "UE, das zum Abbruch beider Therapien führte" nach SOC und PT aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	241

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse" aus Studie ATHENA MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	242
Tabelle 4-54 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	244
Tabelle 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	245
Tabelle 4-56: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche.....	247
Tabelle 4-57: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche.....	248
Tabelle 4-58: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche.....	251
Tabelle 4-59: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche.....	252
Tabelle 4-60: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	253
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	255
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	255
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	256
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	256
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	256
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	258
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	259
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	259
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	260
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	262
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	262
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	266
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATHENA-MONO.....	325
Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATHENA-MONO.....	346



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie ATHENA und Aufteilung in die Teilstudien ATHENA-COMBO und ATHENA-MONO. ....	94
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Gesamtüberleben (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	119
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	124
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben laut bicr (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	126
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben laut bicr (Monate)" aus Studie ATHENA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	130
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Folgebehandlung (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	131
Abbildung 4-8: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt EQ-5D VAS aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	139
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	141
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	142
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	143
Abbildung 4-12: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Gesamtscore" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	160
Abbildung 4-13: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O TOI" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	161
Abbildung 4-14: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Körperliches Wohlbefinden" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.....	162

Abbildung 4-15: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	163
Abbildung 4-16: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Emotionales Wohlbefinden" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	164
Abbildung 4-17: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Funktionales Wohlbefinden" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	165
Abbildung 4-18: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Ovarialkarzinom-Subskala" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	166
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	168
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O TOI, Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	169
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Körperliches Wohlbefinden, Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	170
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden, Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	171
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Emotionales Wohlbefinden, Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	172
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Funktionales Wohlbefinden, Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	173
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Ovarialkarzinom-Subskala, Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	174
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	176
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O TOI, Zeit bis zur Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	177
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Körperliches Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	178

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	179
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Emotionales Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	180
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Funktionales Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	181
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Ovarialkarzinom-Subskala, Zeit bis zur Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	182
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	184
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O TOI, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	185
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Körperliches Wohlbefinden, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	186
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	187
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Emotionales Wohlbefinden, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	188
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Funktionales Wohlbefinden, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	189
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Ovarialkarzinom-Subskala, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung $\leq 15$ % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population. ....	190
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	197
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	198
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad $\geq 3$ (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	199

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE, das zum Abbruch der oralen Therapie führte (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	200
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE, das zum Abbruch der i.v. Therapie führte (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	201
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE, das zum Abbruch beider Therapien führte (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	202
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population....	216
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	217
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	218
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	219
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Erkrankungen des Nervensystems" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	220
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Untersuchungen" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	221
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum schwerwiegenden UE (Tage), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population....	223
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum schwerwiegenden UE (Tage), PT Anämie" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	224
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad $\geq 3$ (Tage), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	228
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad $\geq 3$ (Tage), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population....	229
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad $\geq 3$ (Tage), SOC Untersuchungen" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.....	230

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad $\geq 3$ (Tage), PT Alaninaminotransferase erhöht" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	231
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad $\geq 3$ (Tage), PT Anämie" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	232
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad $\geq 3$ (Tage), PT Neutropenie" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	233
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad $\geq 3$ (Tage), PT Neutrophilenzahl erniedrigt" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	234
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad $\geq 3$ (Tage), PT Thrombozytopenie" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population. ....	235
Abbildung 4-62: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	250
Abbildung 4-63: Flow-Chart für die ITT-Population innerhalb der Studie ATHENA-MONO nach HRD-Status und BRCA-Testergebnissen.....	343
Abbildung 4-64: Flow-Chart für die ITT-Population innerhalb der Studie ATHENA-MONO.....	344

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (engl. absolute neutrophil count)
AST	Aspartataminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl. analysis of covariance)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
bicrPFS	Verblindete unabhängige Überprüfung des PFS durch ein zentrales Komitee (engl. blinded independent central review)
BRCA1/2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (engl. breast cancer susceptibility gene) 1, 2
CA-125	Tumormarker (engl. cancer antigen 125)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CFI	Chemotherapie-freies Intervall (engl. chemotherapy free interval)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (engl. complete response)
CSR	Studienbericht (engl. clinical study report)
CT	Computertomografie
CTA	Clinical Trial Assays
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (engl. common terminology criteria for adverse events)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DoR	Dauer des Ansprechens (engl. duration of response)
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EDC	Electronic Database Capture
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimensionen-5 Level
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden (engl. emotional well-being)
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-fixiert und in Paraffin-eingebettet
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FMI	Foundation Medicine Inc
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (engl. functional well-being)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCIG	Gynecologic Cancer InterGroup
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIPEC	Hyperthermische intraperitoneale Chemotherapie (engl. hyperthermic intraperitoneal chemotherapy)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
HRD	Defizit in der homologen Rekombination (engl. homologous recombination deficiency)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IP	Prüfpräparat (engl. investigational product)
invPFS	Vom Prüfarzt bewertetes PFS (engl. investigator-assessed progression-free survival)
IRT	Interaktive Antworttechnologie (engl. interactive response technology)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LOH	Verlust der Heterozygotität (engl. loss of heterozygosity)
LS-MW	Kleinste-Quadrate Mittelwert (engl. least-squares mean)
LS-MWD	Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz (engl. least-squares meandifference)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minute
mL	Milliliter
µm	Mikrometer
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n.b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
OCS	Subskala Ovarialkarzinom (engl. ovarian cancer subscale)
ORR	Objektive Ansprechrate (engl. overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (engl. overall survival)
PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. progression free survival)
p.o.	peroral
PR	Partielles Ansprechen (engl. partial response)
PRO	Patientenberichtete Ergebnis (engl. patient reported outcomes)
PT	Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA (engl. preferred term)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Körperliches Wohlbefinden (engl. physical well-being)
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standardabweichung (engl. standard difference)



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SE	Standardfehler (engl. standard error)
SFU1/2	Safety Follow-up Visite 1/2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (engl. system organ class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SWB	Soziales/familiäres Wohlbefinden (engl. social/family well-being)
tBRCA	Schädliche Tumorveränderung (beinhaltet BRCA1/2 sowie gBRCA und sBRCA)
TEAE	Unter Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (engl. treatment-emergent adverse event)
TFST	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation (engl. time from randomization to date of first dose of first subsequent anticancer treatment regimen)
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (engl. adverse events of special interest)
VAS	Visuelle Analog Skala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. world health organization)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Das vorliegende Nutzendossier dient der Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

Die für die Nutzenbewertung relevante **Patientenpopulation** umfasst gemäß Produktinformation erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) (1).

Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke. Es stellt nach Brustkrebs die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (2), die insgesamt 3,1 % aller malignen Neoplasmen bei Frauen und 5,1 % aller Krebssterbefälle in Deutschland ausmacht (3). Einem erhöhten Risiko zur Entstehung von Ovarialkarzinomen liegt häufig ein genetisch bedingter Ausfall von DNA-Reparaturmechanismen zugrunde. Das Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung hohen Schweregrades bei der durch den anfänglich symptomfreien bzw. nur unspezifisch symptomatischen Verlauf die richtige Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Stadien (72 % bis 76 % FIGO-Stadien III und IV) gestellt wird (2, 3). Zu diesem Zeitpunkt ist eine kurative Therapie oft nicht mehr möglich. Trotz der medizinischen Fortschritte in der Primärtherapie im fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erleidet die Mehrzahl der Patientinnen ein Rezidiv (4). Ab diesem Zeitpunkt ist die Krankheit per Definition unheilbar. Zirka 6,6 % der deutschen Frauen versterben an einem Ovarialkarzinom (3). Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate bei Ovarialkarzinomen liegt in Deutschland bei durchschnittlich 39 % (3), während beispielsweise das absolute 5-Jahres-Überleben bei Gebärmutterhalskrebs bei 62 % und bei Brustdrüsenkrebs bei 79 % liegt (3). Die Erkrankungsraten beim Ovarialkarzinom steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 69 Jahren (3).

Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom werden nach Erstdiagnose zunächst einer operativen Tumoresektion unterzogen. Das Ziel der Primäroperation ist eine makroskopisch vollständige Resektion. Im Anschluss erhalten die Patientinnen meist eine platinhaltige Chemotherapie in der Erstlinie. Die Behandlungsmöglichkeiten durch Chemotherapien sind jedoch durch (kumulative) Toxizitäten, Hypersensitivitäten und einem stetigen Wirksamkeitsverlust im Verlauf der Krankheit limitiert (5-7). Nach einem partiellen oder vollständigen Ansprechen der Erkrankung auf die erfolgte Chemotherapie stellt die Durchführung einer Erhaltungstherapie eine wichtige Möglichkeit dar, die Zeit bis zum nächsten Progress signifikant zu verlängern (2, 8) und somit auch das Chemotherapie-freie Intervall zu maximieren um Therapie-bedingte Nebenwirkungen einer bei Rezidiv-Bildung nachfolgenden Chemotherapie zu minimieren. Trotz der Fortschritte in der Entwicklung und

Anpassung therapeutischer Möglichkeiten, bleibt das Ovarialkarzinom eine tödlich verlaufende Erkrankung. Folglich besteht in dem vorliegenden Anwendungsgebiet noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden, zielgerichteten Therapien geringerer Toxizität, mit tolerierbaren Nebenwirkungen und einer hohen Wirksamkeit.

Die zu bewertende **Intervention** ist eine Erhaltungstherapie mit dem oral verabreichten Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®) Monotherapie, aus der Klasse der Poly-(ADP-Ribose) Polymerase (PARP)-Inhibitoren, dessen empfohlene Dosis die orale Einnahme von 600 mg Rucaparib zweimal täglich ist, was einer Gesamttagesdosis von 1.200 mg entspricht. Dafür werden morgens und abends je zwei Rubraca® 300 mg Filmtabletten eingenommen. Weiterhin ist Rubraca® zugelassen als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“

Rucaparib zeigt eine vorteilhafte und dauerhafte Wirkung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, deren Krebserkrankung gegenüber platinbasierten Arzneimitteln sensibel war. Die Wirksamkeit von Rucaparib wurde in der Studie ATHENA-MONO mit 538 Patientinnen nachgewiesen, wobei das vom Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben (invPFS) in der Rucaparib Gruppe bei einem Median von 20,2 Monaten lag, während es in der Kontrollgruppe, also bei Patientinnen, die nach Ansprechen auf die Chemotherapie keine Erhaltungstherapie erhielten, lediglich bei 9,2 Monaten lag. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib (HR = 0,52; 95 %-KI = [0,40; 0,68];  $p < 0,0001$ ). Für die Verlängerung des Chemotherapie-freien Intervalls (CFI) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib: Unter der Erhaltungstherapie mit Rucaparib lag das mediane CFI bei 25,4 Monaten, während Patientinnen, die keine Erhaltungstherapie erhielten, im Median lediglich 13,7 Monate ohne die Durchführung einer weiteren Chemotherapie auskamen. Insbesondere für Patientinnen, die nicht länger mit platinbasierten Arzneimitteln behandelt werden können und daher über eingeschränkte Therapieoptionen verfügen, wird dieser Nutzen durch Verlängerung des progressionsfreien Intervalls als klinisch relevant betrachtet.

Aufgrund seines Wirkmechanismus und seiner Eigenschaften (siehe ebenfalls Modul 2) stellt Rucaparib eine zielgerichtete Therapie dar und adressiert den medizinischen Bedarf sowohl bei Patientinnen mit HR-defizienten Tumorzellen als auch unabhängig des HRD-Status. Für die Erhaltungstherapie eines fortgeschrittenem platin sensitivem Ovarialkarzinoms nach erfolgter Erstlinientherapie stehen zurzeit zwei weitere PARP-Inhibitoren auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Jedoch ist deren Wirksamkeit entweder nur in einer Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Rucaparib belegt oder es ergeben sich Limitationen insbesondere im Einsatz bei besonders vulnerablen Patientinnen, die beim Einsatz von Rucaparib nicht gegeben sind. So ist Olaparib nur bei Patientinnen mit BRCA-Mutation zugelassen, während sowohl Olaparib als auch Niraparib Dosis-Reduktionen mit potenziellem Verlust der Wirksamkeit bei Patientinnen mit beispielsweise geringem Körpergewicht, eingeschränkten

Thrombozytenausgangswerten, mäßig eingeschränkter Nierenfunktion oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion erfordern, um auftretende Nebenwirkungen geringer zu halten (9-13). Auch sind unter Behandlung mit Rucaparib, im Gegensatz insbesondere zu Olaparib, kaum Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu erwarten (11, 14). Da das Erkrankungsalter des Ovarialkarzinoms im Median bei 69 Jahren liegt, ist altersbedingt das Risiko für Komorbiditäten wie Leber- oder Nierenstoffwechselstörungen erhöht, die gegebenenfalls medikamentös behandelt werden müssen (11). Rucaparib stellt in dieser Indikation demzufolge eine innovative und zielgerichtete Erweiterung der bestehenden Therapieoptionen dar, die es erlaubt, die patientenindividuell bestmögliche Auswahl des im Einzelfall bestgeeigneten PARP-Inhibitors zu treffen. Durch die beschriebenen Vorzüge von Rucaparib gegenüber den bestehenden Alternativen, wird die Behandlungssituation der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom bedeutend verbessert.

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-213) gemäß § 8 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®) wurde am 13. Oktober 2023 von der Geschäftsstelle des gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt (15).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA eine **patientenindividuelle Therapie** unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib Niraparib und Olaparib in Kombination mit Bevacizumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität als **zweckmäßige Vergleichstherapie** (zVT) bestimmt (15). Die pharmaand GmbH folgt dieser Entscheidung des G-BA.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib identifiziert, welche die im G-BA-Beratungsgespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie im Studiendesign abbildet (Beratungsanforderung 2023-B-213) (15).

Die zulassungsrelevante Studie ATHENA-MONO bildet die zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung relevante zVT „beobachtendes Abwarten“ über den Placebo-Arm adäquat ab. Durch die heute verfügbaren hochwirksamen PARP-Inhibitoren wurde der Therapiestandard jedoch weiterentwickelt, was sich in den aktualisierten Leitlinien widerspiegelt (2, 4, 16). Ein beobachtendes Abwarten stellt keine adäquate Option in der klinischen Realität mehr dar und wird daher nach aktuellen Therapiestandards auch aus Sicht des G-BA, gegenwärtig nicht als Teil der zVT betrachtet (15). Die ausschließlich supportive Darstellung der Studie ATHENA-MONO dient im vorliegenden Dossier dennoch der Darstellung der verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib in der vorliegenden Indikation gegenüber dem Komparator Placebo. Folglich soll anhand der Studie ATHENA-MONO der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden.

Es konnten im Rahmen der Informationsbeschaffung zudem keine geeigneten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit der Studie ATHENA-MONO identifiziert werden.

Zur Darlegung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib (Rubraca®) werden die für die Indikation patientenrelevanten Endpunkte supportiv dargestellt, die den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet werden.

Im Folgenden werden die **patientenrelevanten Endpunkte** aufgeführt, die in dem vorliegenden Nutzendossier dargestellt werden. Details zu den jeweiligen Operationalisierungen sind in den Abschnitten 4.2.5.2.2 und 4.3.1.3 beschrieben.

### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben (OS)

### ***Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben
  - Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (invPFS)
- Progressionsfreies Überleben laut bicr (bicrPFS)
- Postprogression
  - Chemotherapie-freies Intervall (CFI)
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation (TFST)
- EQ-5D VAS

### ***Lebensqualität***

- FACT-O: Subskalen, Gesamtscore & TOI (Trial Outcome Index)

### ***Sicherheit und Verträglichkeit***

- Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (UE)
- Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE) exkl. krankheitsbedingte TEAEs
- UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)
- UE mit Folge eines Therapieabbruchs
- UE von besonderem Interesse (UESI)

### **Datenquellen**

Zur Identifizierung von zur Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Die Suchen erfolgten am 02. November 2023. Nach Maßgabe der Modulvorlage des G-BA wurde die Suche in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche ProQuest / Dialog sowie der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche Cochrane Library durchgeführt.

Für jede Datenbank wurden individuelle Suchstrategien und Suchbegriffe formuliert, die in Anhang 4-A beschrieben sind. Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für

jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext- und Schlagwörtern. Die Ergebnisse der Studiensuchen sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Die Liste der ausgeschlossenen und im Volltext gesichteten Studien ist in Anhang 4-C zu finden.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib identifiziert, welche die im G-BA-Beratungsgespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie im Studiendesign abbildet (Beratungsanforderung 2023-B-213) (15). Dennoch wird die Zulassungsstudie ATHENA-MONO (NCT03522246) im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt, um die verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber dem Komparator Placebo darzulegen. Anhand der Studie ATHENA-MONO wird jedoch kein formaler Zusatznutzen abgeleitet.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde zudem geprüft, ob sich geeignete randomisiert kontrollierte Studien mit einer patientenindividuell zugeordneten Therapie (vor Randomisierung), bestehend aus einer Monotherapie aus Niraparib oder einer Monotherapie aus Olaparib, für die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der Studie ATHENA-MONO identifizieren lassen. Es wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen die Monotherapie aus Olaparib bzw. die Monotherapie aus Niraparib gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation verabreicht wurde und der Studienärztin bzw. dem Studienarzt die Möglichkeit einer patientenindividuellen Therapieentscheidung vor Randomisierung gegeben wurde (9, 17). Nur über die patientenindividuelle Therapieentscheidung kann gewährleistet werden, dass die Patientinnen im Fall einer Zuteilung in einen Verum-Arm, einen bestmöglichen Therapieerfolg mittels der in Frage kommenden Therapieoptionen erzielen können.

Für die Studiensuche zur Durchführung eines indirekten Vergleichs wurden die weiteren Bestandteile der zVT; die patientenindividuelle Auswahl aus einer Monotherapie aus Bevacizumab bzw. die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab, nicht weiter berücksichtigt. Dies erfolgte vor dem Hintergrund, dass sowohl die Monotherapie aus Bevacizumab (erfordert Bevacizumab-Vorbehandlung in der Erstlinienbehandlung) als auch die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab (erfordert Bevacizumab-Vorbehandlung in der Erstlinienbehandlung sowie Vorliegen einer tBRCA-Mutation), aufgrund ihres spezifischen Zulassungsstatus für einen indirekten Vergleich über den Placebo-Arm der ATHENA-MONO Studie quantitativ nicht hinreichend abgebildet werden können. Der Anteil der Patientinnen im Placebo-Arm der Studie ATHENA-Mono, die entsprechende Zulassungskriterien für eine mögliche Behandlung mit Bevacizumab oder der Kombination aus Olaparib mit Bevacizumab erfüllen, ist zu gering, als dass ein indirekter Vergleich für diese zVT-Optionen anhand geeigneter Patientinnen statistisch belastbare Ergebnisse generieren könnte (Anteil/Anzahl der Patientinnen mit Bevacizumab-Vorbehandlung 10,8 %; 12 von 111 Patientinnen) (18).

Es konnten im Rahmen der Informationsbeschaffung keine geeigneten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit der Studie ATHENA-MONO identifiziert werden.

Unter den in der Informationsbeschaffung ausgeschlossenen Treffern befinden sich Publikationen und Studienregistereinträge zu den Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien zu Olaparib (SOLO1, NCT01844986) und Niraparib (PRIMA, NCT02655016) in der Erhaltungstherapie bei neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom. In beiden Studien wurden Erhaltungstherapien bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom nach Ansprechen auf eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie untersucht. Jedoch eignen sich die Studien nicht für einen indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator mit der Studie ATHENA-MONO, da die Studien nicht die aktuelle Therapiesituation im vorliegenden Anwendungsgebiet widerspiegeln. In den Studien SOLO1 und PRIMA wurde die jeweilige Studienmedikation nicht patientenindividuell vor Randomisierung zugeteilt und bildet somit nicht die im Beratungsgespräch für diese Nutzenbewertung bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ab (patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab) (Beratungsanforderung 2023-B-213) (15).

Das Gesamtüberleben aus der Studie ATHENA-MONO ist zudem nicht hinreichend vergleichbar zu den Studien SOLO1 und PRIMA, da Folgetherapien nach Studienmedikation zum Zeitpunkt der jeweiligen Studien unterschiedlich waren. Da zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ATHENA-MONO die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib in dieser Indikation bereits zugelassen waren, wurde in einem Großteil der Patientinnen der Kontrollgruppe der ATHENA-MONO ein PARP-Inhibitor eingesetzt (18). Dies ist vergleichbar zu einem Cross-over in onkologischen Studien. Mit dieser Imbalance der Folgetherapien ist damit das OS nicht geeignet, um einen indirekten Vergleich durchzuführen. Weiterhin gibt es bedeutende Unterschiede in den Patientenpopulationen bzw. der Basisdemographik der Studie ATHENA-MONO und SOLO1 bzw. PRIMA (19, 20).

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Suchen erfolgten in Anlehnung an das Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-213) gemäß § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®) am 13. Oktober 2023, in welchem die Geschäftsstelle des G-BA neben der Festlegung der zVT, folgende Erwartung an eine dieser Nutzenbewertung zugrunde zu legenden Studie formulierte:

„Für die Umsetzung der **patientenindividuellen Therapie** in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien (Vortherapie/BRCA-Mutation/genomische Instabilität) ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die **patientenindividuelle Therapieentscheidung** in Bezug auf die Vergleichstherapie **sollte vor der Gruppenuordnung (Randomisierung) erfolgen**. Unbenommen davon sind notwendige



Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.) (15).

Um eine hohe Qualität und einen möglichst hohen Evidenzgrad zu gewährleisten, beinhaltet die Suche publizierte Ergebnisse zu randomisiert kontrollierten Studien mit Rucaparib, welche über das manuelle Screening auf das Vorhandensein mindestens einer der benannten Komponenten der patientenindividuellen Therapie geprüft wurde (siehe Abschnitt 4.2.2), wobei die Patientinnen entsprechend der Studienanforderung des G-BA bereits vor der Gruppeneinteilung (Randomisierung) einem potentiellen Kontrollarm zugeordnet werden sollten, basierend auf einer patientenindividuellen Therapieentscheidung, welche die vorbenannten Kriterien zur Auswahl der bestgeeigneten Vergleichstherapie berücksichtigt.

In einer zweiten bibliographischen Literaturrecherche wurde nach randomisiert kontrollierten Studien der zVT Optionen Olaparib und Niraparib als Teil der patientenindividuellen Therapie gesucht, welche zu der im vorliegenden Dossier supportiv dargestellten Studie ATHENA-MONO über den Brückenkomparator Placebo potenziell für die Durchführung eines indirekten Vergleichs in Frage kommen. Die Monotherapie aus Bevacizumab und die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab wird in der Suche nach geeigneten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht weiter berücksichtigt, wie in Abschnitt 4.2.2 erläutert.

Potenziell geeignete Studien müssen die o.g. Population repräsentieren, eine Übereinstimmung im Bereich der Intervention und der Vergleichstherapie zeigen sowie mindestens einen der o.g. patientenrelevanten Endpunkte evaluieren und untersuchen.

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

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde auf ihre potenzielle Relevanz unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) zur Beantwortung der Fragestellung bewertet und von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und dieser entsprechend dokumentiert.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde ausschließlich die bestverfügbare Evidenz in Form von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) der Evidenzstufe Ib berücksichtigt.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene vorgenommen. Die Bewertung der Verzerrungspotenziale erfolgte gemäß der Modulvorlage des G-BA (siehe Anhang 4-F) auf Basis des 1. Studienberichts der supportiv dargelegten Studie ATHENA-MONO (Datenschnitt vom 23. März 2022), sowie auf den entsprechenden Studienprotokollen, Studienregistereinträgen und Volltextpublikationen.

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung supportiv dargelegte Studie ATHENA-MONO wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Lediglich für den

Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde das Verzerrungspotential als „hoch“ eingeordnet. Dies ist darin begründet, dass der Endpunkt OS für die ITT-Population Population sonstigen Verzerrungsaspekten unterliegt, welche durch die Behandlung der Patientinnen mit verschiedensten Postprogressionstherapien, außerhalb der Behandlungsphase des Studiensettings, bedingt werden. Der Effekt der Studienmedikation in Bezug auf das Gesamtüberleben wird durch den Einfluss variabler nachfolgender Postprogressionstherapien eingeschränkter interpretierbar (21, 22). Entsprechend häufig ist die methodische Erfassung des Gesamtüberlebens in onkologischen Phase III-Studien erschwert und die Aussagekraft der Daten limitiert (22).

Zudem können diejenigen Patientinnen, die während der ATHENA-MONO keine Behandlung mit PARP-Inhibitoren erhalten haben, nach Krankheitsprogression, in späteren Therapielinien mit weiteren Therapieoptionen behandelt worden sein, die nicht mehr dem Studienprotokoll unterliegen. Daher kann für Patientinnen, die innerhalb der ATHENA-MONO in den Placebo-Arm randomisiert worden sind, nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein Therapieeffekt durch die Behandlung mit PARP-Inhibitoren in späteren Therapielinien zeigt.

Bei allen übrigen erhobenen patientenrelevanten Endpunkten wurde anhand des in Anhang 4-F spezifizierten Vorgehens das Verzerrungspotential als „niedrig“ bewertet. Die Durchführung und das Studiendesign sind entsprechend der Vorgaben (gemäß CONSORT) ausführlich in Anhang 4-E dokumentiert.

Jeder der im Dossier beschriebenen Endpunkte wurde als patientenrelevant eingestuft. Die jeweiligen Ergebnisse wurden, gemäß der jeweiligen Operationalisierung, dargestellt. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der Ergebnisse von Rucaparib als Monotherapie in der vorliegenden Indikation (Monotherapie als Erhaltungstherapie) gegenüber einer Gabe von Placebo.

Es wurden die Gesamtzahl (und die prozentualen Zahlen) an Patientinnen mit einem Ereignis in beiden Behandlungsgruppen dargestellt. Bei den variablen der Ereigniszeitanalysen wurde der Median zusammen mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Der Vergleich zwischen Rucaparib und dem Komparator erfolgte mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard Models (Hazard Ratio, 95 %-KI) bzw. durch einen stratifizierten Log-Rank Tests (p-Wert).

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Bei der im vorliegenden Dossier abgebildeten Studie ATHENA-MONO handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, internationale, multizentrische Phase III-Studie, welche der höchsten Evidenzstufe Ib „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen ist (23).

Die zulassungsrelevante Studie ATHENA-MONO bildet die zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung relevante zVT „beobachtendes Abwarten“ über den Placebo-Arm adäquat ab. Durch die seither verfügbar gewordenen, weiteren PARP-Inhibitoren wurde der Therapiestandard jedoch weiterentwickelt, was sich in den aktualisierten Leitlinien widerspiegelt (2, 4, 16). Ein

beobachtendes Abwarten stellt in der klinischen Realität keine adäquate Therapieoption mehr dar und wird daher nach aktuellen Therapiestandards auch aus Sicht des G-BA, gegenwärtig nicht als Teil der zVT betrachtet (15).

Der G-BA bestimmte im Rahmen des Beratungsgesprächs, stattgefunden am 13. Oktober 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-213), gemäß § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®), eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als die zVT für Rucaparib in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet (15).

Es erfolgt daher eine supportive Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Dossier zur Darstellung der verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib in der vorliegenden Indikation, anhand derer trotz der Wirksamkeitsvorteile gegenüber Placebo aus formalen Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, da die vorliegende Studie die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung aufgrund der gegenwärtigen zVT-Situation nicht mehr hinreichend adressieren kann.

Tabelle 4-1: Übersicht der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten (Placebo)

<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Placebo)</b>
	Behandlungseffekt HR [95 %-KI], p-Wert
<b>Mortalität</b> (ITT-Population)	
Gesamtüberleben (Interimsdaten)	Mediane Überlebenszeit: 38,8 Monate vs n.b. HR = 0,96 [0,63; 1,48] p = 0,9178
<b>Morbidität</b> (ITT-Population)	
Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (Monate) (invPFS)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: <b>20,2</b> vs. 9,2 Monate HR = 0,52 [0,40; 0,68] <b>p &lt; 0,0001</b>
Progressionsfreies Überleben laut bicr (bicrPFS)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: <b>25,9</b> vs. 9,1 Monate HR = 0,47 [0,36; 0,63] <b>p &lt; 0,0001</b>
Chemotherapie-freies Intervall (CFI)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: <b>25,4</b> vs. 13,7 Monate HR = 0,52 [0,40; 0,67]

<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Placebo)</b>  Behandlungseffekt HR [95 %-KI], p-Wert
	<b>p &lt; 0,0001</b>
Zeit bis zur ersten Folgebehandlung (TFST)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 23,7 vs. 12,1 Monate HR = 0,52 [0,40; 0,67] <b>p &lt; 0,0001</b>
Von Patientinnen selbst berichtete Ergebnisse: EQ-5D VAS – Veränderung zu Baseline	Veränderung: -0,8 vs. -0,05 LS-MWD = -0,75 [-1,86; 0,37] p = 0,1876 SMD = -0,14 [-0,36; 0,07]
Von Patientinnen selbst berichtete Ergebnisse: EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,04 [0,64; 1,69] p = 0,8075
Von Patientinnen selbst berichtete Ergebnisse: EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 15$ % (Monate)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 26,0 Monate vs. n.b. HR = 1,04 [0,72; 1,50] p = 0,7969
Von Patientinnen selbst berichtete Ergebnisse: EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 15$ % (Monate)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,24 [0,61; 2,50] p = 0,4789
<b>Lebensqualität (ITT-Population)</b>	
FACT-O – Veränderung zu Baseline (MMRM-Analyse)	<b>Gesamtscore</b> Veränderung: -1,40 vs. -0,12 LS-MWD = -1,28 [-2,56; -0,00] <b>p = 0,0492</b> SMD = -0,21 [-0,43; -0,00]  <b>FACT-O TOI</b> Veränderung: -0,65 vs. 0,70 LS-MWD = -1,36 [-2,25; -0,46] <b>p = 0,003</b> SMD = -0,32 [-0,54; -0,11]
FACT-O, Zeit bis zur Verbesserung $\geq 15$ % (Monate)	<b>Gesamtscore</b> Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 0,86 [0,45; 1,62]

<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Placebo)</b>
	Behandlungseffekt HR [95 %-KI], p-Wert  p = 0,7046  <b>FACT-O TOI</b> Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,10 [0,56; 2,16] p = 0,6992
FACT-O, Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 15$ % (Monate)	<b>Gesamtscore</b> Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,04 [0,64; 1,70] p = 0,8055  <b>FACT-O TOI</b> Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,36 [0,84; 2,20] p = 0,1768
FACT-O, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung $\geq 15$ % (Monate)	<b>Gesamtscore</b> Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,61 [0,58; 4,44] p = 0,2743 <b>FACT-O TOI</b> Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,09 [0,48; 2,45] p = 0,7395
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b> (Safety-Population)	
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 8 Tage vs. 27 Tage HR = 1,81 [1,44; 2,28] <b>p &lt; 0,0001</b>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 3,11 [1,47; 6,59] <b>p = 0,0012</b>

<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Placebo)</b>  Behandlungseffekt HR [95 %-KI], p-Wert
UEs der CTCAE-Grade $\geq 3$	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 168 Tage vs. n.b. HR = 3,38 [2,25; 5,09] <b>p &lt; 0,0001</b>
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten	<p><b>UE, die zum Abbruch der oralen Therapie führten</b> Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,91 [0,84; 4,37] p = 0,0910</p> <p><b>UE, die zum Abbruch der i.v. Therapie führten</b> Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,26 [0,57; 2,77] p = 0,4882</p> <p><b>UE, die zum Abbruch der oralen Therapie führten</b> Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 0,85 [0,29; 2,50] p = 0,9005</p>
<p>Abkürzungen: bicrPFS: progressionsfreies Überleben laut bicr; CFI: Chemotherapie-freies Intervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen; EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian; HR: Hazard Ratio; invPFS: Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt; ITT: intention-to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n.b.: nicht berechenbar; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFST: Zeit bis zur ersten Folgebehandlung; TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18); eigene Berechnungen (24).</p>	

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Ziel des Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) gegenüber der durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 13. Oktober 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-213) bestimmten zVT, einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab, im vorliegenden Anwendungsgebiet darzulegen.

Die im vorliegenden Dossier dargelegten Daten der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib anhand der Studie ATHENA-MONO gegenüber dem Studienkomparator Placebo, kann lediglich den Wirksamkeits- und Sicherheitsvergleich gegenüber „beobachtendem Abwarten“, abdecken, welches zwar zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung dem Standard entsprach, allerdings nicht mehr dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht. Daher erfolgt die Ergebnis-Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Nutzendossier rein supportiv. Da zudem keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich, welcher die vom G-BA geforderte zVT einer patientenindividuellen Therapie adäquat abbildet, gegenüber der Studie ATHENA-MONO identifiziert werden konnten, wird aus formalen Gründen im vorliegenden Nutzendossier kein Zusatznutzen von Rucaparib (Rubraca®) im vorliegenden Anwendungsgebiet abgeleitet. Daher ist, trotz der bedeutsamen Behandlungsvorteile einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib, welche sich insbesondere in einem deutlich verlängerten progressionsfreien Intervall, aber auch bei der signifikanten Ausweitung eines Chemotherapie-freien Intervalls zeigen, als nicht belegt einzustufen gegenüber der gegenwärtigen zVT. Dennoch ergeben sich deutliche Behandlungsvorteile unter Einsatz von Rucaparib gegenüber dem aktuellen Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet, welche näher in Modul 3 dargelegt sind und sich besonders im Ausgleich bedeutsamer Einsatzbeschränkungen der gegenwärtigen Therapieoptionen äußert. Dies ist im Kontext mit der zugleich belegten hohen Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachten, welche mit der supportiven Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Dossier dargelegt wird.

## 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.*

Das vorliegende Nutzendossier dient der Darstellung des Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

Die zulassungsrelevante Studie ATHENA-MONO bildet die zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung relevante zVT „beobachtendes Abwarten“ über den Placebo-Arm adäquat ab. Durch die heute verfügbaren hochwirksamen PARP-Inhibitoren wurde der Therapiestandard jedoch weiterentwickelt, was sich in den aktualisierten Leitlinien widerspiegelt (2, 4, 16). Ein beobachtendes Abwarten stellt keine adäquate Option in der klinischen Realität mehr dar und wird daher nach aktuellen Therapiestandards auch aus Sicht des G-BA, gegenwärtig nicht als Teil der zVT betrachtet (15). Die ausschließlich supportive Darstellung der Studie ATHENA-MONO dient im vorliegenden Dossier dennoch der Darstellung der verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib in der vorliegenden Indikation gegenüber dem Komparator



Placebo. Folglich soll anhand der Studie ATHENA-MONO der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden.

### **Einleitung in das Anwendungsgebiet**

Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke. Es stellt nach Brustkrebs die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (2), die insgesamt 3,1 % aller malignen Neoplasmen bei Frauen und 5,1 % aller Krebssterbefälle in Deutschland ausmacht (3). Einem erhöhten Risiko zur Entstehung von Ovarialkarzinomen liegt häufig ein genetisch bedingter Ausfall von DNA-Reparaturmechanismen zugrunde. So weisen Patientinnen mit einer HRD (Defizienz der homologen Rekombination), die mitunter durch Mutationen HRD-assoziiierter Gene wie BRCA ausgelöst wird, ein erhöhtes Krankheitsrisiko auf (25-31). Das Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung hohen Schweregrades bei der durch den anfänglich symptomfreien bzw. nur unspezifisch symptomatischen Verlauf die richtige Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Stadien (72 % bis 76 % FIGO-Stadien III/IV) gestellt wird (2, 3). Zu diesem Zeitpunkt ist eine kurative Therapie oft nicht mehr möglich. Trotz der medizinischen Fortschritte in der Primärtherapie im fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erleidet die Mehrzahl der Patientinnen ein Rezidiv (4). Ab diesem Zeitpunkt ist die Krankheit per Definition unheilbar. Zirka 6,6 % der deutschen Frauen versterben an einem Ovarialkarzinom (3). Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate bei Ovarialkarzinomen liegt in Deutschland bei durchschnittlich 39 % (3), während beispielsweise das absolute 5-Jahres-Überleben bei Gebärmutterhalskrebs bei 62 % und bei Brustdrüsenkrebs bei 79 % liegt (3). Die Erkrankungsrate beim Ovarialkarzinom steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 69 Jahren (3).

Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom werden nach Erstdiagnose zunächst einer operativen Tumorektomie unterzogen. Das Ziel der Primäroperation ist eine makroskopisch vollständige Resektion. Im Anschluss erhalten die Patientinnen meist eine Platin-haltige Chemotherapie in der Erstlinie. Die Behandlungsmöglichkeiten durch Chemotherapien sind jedoch durch (kumulative) Toxizitäten, Hypersensitivitäten und einem stetigen Wirksamkeitsverlust im Verlauf der Krankheit limitiert (5-7). Nach einem partiellen oder vollständigen Ansprechen der Erkrankung auf die erfolgte Chemotherapie stellt die Durchführung einer Erhaltungstherapie eine wichtige Möglichkeit dar, die Zeit bis zum nächsten Progress signifikant zu verlängern (2, 8) und somit auch das Chemotherapie-freie Intervall zu maximieren um Therapie-bedingte Nebenwirkungen einer bei Rezidiv-Bildung nachfolgenden Chemotherapie zu minimieren. Trotz der Fortschritte in der Entwicklung und Anpassung therapeutischer Möglichkeiten, bleibt das Ovarialkarzinom eine tödlich verlaufende Erkrankung. Folglich besteht in dem vorliegenden Anwendungsgebiet noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden, zielgerichteten Therapien geringerer Toxizität, mit tolerierbaren Nebenwirkungen und einer hohen Wirksamkeit.

Rucaparib zeigt eine vorteilhafte und dauerhafte Wirkung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, deren Krebserkrankung gegenüber platinbasierten Arzneimitteln sensibel war (18). Die Wirksamkeit von Rucaparib wurde in der Studie ATHENA-MONO mit 538 Patientinnen nachgewiesen, wobei das vom Prüfarzt bewertete

progressionsfreie Überleben (invPFS) in der Rucaparib Gruppe bei einem Median von 20,2 Monaten lag, während es in der Kontrollgruppe, also bei Patientinnen, die nach Ansprechen auf die Chemotherapie keine Erhaltungstherapie erhielten, lediglich bei 9,2 Monaten lag (18). Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib (HR = 0,52; 95 %-KI = [0,40; 0,68];  $p < 0,0001$ ) (18). Für die Verlängerung des Chemotherapie-freien Intervalls (CFI) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib: Unter der Erhaltungstherapie mit Rucaparib lag das mediane CFI bei 25,4 Monaten, während Patientinnen, die keine Erhaltungstherapie erhielten, im Median lediglich 13,7 Monate ohne die Durchführung einer weiteren Chemotherapie auskamen (18). Insbesondere für Patientinnen, die nicht länger mit platinbasierten Arzneimitteln behandelt werden können und daher über eingeschränkte Therapieoptionen verfügen, wird dieser Nutzen durch Verlängerung des progressionsfreien Intervalls als klinisch relevant betrachtet (2).

Aufgrund seines Wirkmechanismus und seiner Eigenschaften (siehe ebenfalls Modul 2) stellt Rucaparib eine zielgerichtete Therapie dar und adressiert den medizinischen Bedarf sowohl bei Patientinnen mit HR-defizienten Tumorzellen als auch unabhängig des HRD-Status (32). Für die Erhaltungstherapie eines fortgeschrittenem platin sensitivem Ovarialkarzinoms nach erfolgter Erstlinientherapie stehen zurzeit zwei weitere PARP-Inhibitoren auf dem deutschen Markt zur Verfügung (33, 34). Jedoch ist deren Wirksamkeit entweder nur in einer Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Rucaparib belegt oder es ergeben sich Limitationen insbesondere im Einsatz bei besonders vulnerablen Patientinnen, die beim Einsatz von Rucaparib nicht gegeben sind (1, 33, 34). So ist Olaparib nur bei Patientinnen mit BRCA-Mutation zugelassen, während sowohl Olaparib als auch Niraparib Dosis-Reduktionen mit potenziellem Verlust der Wirksamkeit bei Patientinnen mit beispielsweise geringem Körpergewicht, eingeschränkten Thrombozytenausgangswerten, mäßig eingeschränkter Nierenfunktion oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion erfordern, um auftretende Nebenwirkungen geringer zu halten (9-13). Auch sind unter Behandlung mit Rucaparib, im Gegensatz insbesondere zu Olaparib, kaum Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu erwarten (11, 14). Da das Erkrankungsalter des Ovarialkarzinoms im Median bei 69 Jahren liegt, ist altersbedingt das Risiko für Komorbiditäten wie Leber- oder Nierenstoffwechselstörungen erhöht, die gegebenenfalls medikamentös behandelt werden müssen (11). Rucaparib stellt in dieser Indikation demzufolge eine innovative und zielgerichtete Erweiterung der bestehenden Therapieoptionen dar, die es erlaubt, die patientenindividuell bestmögliche Auswahl des im Einzelfall bestgeeigneten PARP-Inhibitors zu treffen (2). Durch die beschriebenen Vorzüge von Rucaparib gegenüber den bestehenden Alternativen, wird die Behandlungssituation der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom bedeutend verbessert.

### **Patientenpopulation**

Rucaparib (Rubraca®) ist zugelassen als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“ (1).

## **Intervention**

Rucaparib ist als Monotherapie und nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich. Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen besitzt. Rucaparib ist in Form von Tabletten mit 200 mg, 250 mg und 300 mg erhältlich. Die empfohlene Dosis von Rucaparib beträgt zweimal täglich 600 mg, dies entspricht einer absoluten Tagesdosis von 1.200 mg. Die Einnahme sollte in 28-tägigen Zyklen als unzerkaute Tablette mit Wasser auf nüchternen oder vollen Magen erfolgen. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen oder bis zum Abschluss der 2-jährigen Behandlung fortgeführt werden (1).

## **Vergleichstherapie**

Der G-BA bestimmte im Rahmen des Beratungsgesprächs, stattgefunden am 13. Oktober 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-213), eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als zVT für Rucaparib in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet, unter Beachtung der Vortherapie, des BRCA-Mutationsstatus und dem Vorliegen einer genomischen Instabilität (15). Die pharmaand GmbH folgt dieser Entscheidung des G-BA.

## **Endpunkte**

Zur Darlegung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib (Rubraca®) werden die für die Indikation patientenrelevanten Endpunkte herangezogen, die den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet werden.

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, die in dem vorliegenden Nutzendossier dargestellt werden. Details zu den jeweiligen Operationalisierungen sind in den Abschnitten 4.2.5.2.2 und 4.3.1.3 beschrieben.

### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben (OS)

### ***Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben
  - Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (invPFS)
- Progressionsfreies Überleben laut bicr (bicrPFS)
- Postprogression
  - Chemotherapie-freies Intervall (CFI)
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation (TFST)
- EQ-5D VAS

### ***Lebensqualität***

- FACT-O: Subskalen, Gesamtscore & TOI (Trial Outcome Index)

### ***Sicherheit und Verträglichkeit***

- Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (UE)
- Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE) exkl. krankheitsbedingte TEAEs
- UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)
- UE mit Folge eines Therapieabbruchs
- UE von besonderem Interesse (UESI)

### **Studientypen**

Zur Beantwortung der Fragestellung wird ausschließlich die bestverfügbare Evidenz in Form von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) der Evidenzstufe Ib herangezogen.

Zur Darstellung der verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib (Rubraca®) in der vorliegenden Indikation wird die pivotale Zulassungsstudie ATHENA-MONO (1. Datenschnitt: 23. März 2022), eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, supportiv dargestellt. Die methodische Qualität der randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F). Detaillierte Informationen zu der Studie sind in Abschnitt 4.3.1.2 dokumentiert.

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

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

Im vorliegenden Dossier erfolgt für das Arzneimittel Rucaparib (Rubraca®), das als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“ eingesetzt wird, eine supportive Darstellung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten auf Grundlage der eingereichten Studie ATHENA-

MONO. Ergänzend wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion dieser Studien sind im Folgenden dargestellt. Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Zur Selektion von Studien wurden die in der Verfahrensordnung des G-BA (23) vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen und für das zugelassene Anwendungsgebiet von Rucaparib spezifiziert.

### **Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Rucaparib (Rubraca®)**

#### ***Patientenpopulation***

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

#### ***Intervention***

Die empfohlene Dosis der Monotherapie mit Rucaparib beträgt zweimal täglich 600 mg, dies entspricht einer absoluten Tagesdosis von 1.200 mg. Rucaparib ist als Tablette mit 200 mg, 250 mg und 300 mg erhältlich.

Für die Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Rucaparib gemäß den Angaben der Produktinformation verabreicht wurde (1).

#### ***Vergleichstherapie***

Der G-BA bestimmte im Rahmen des Beratungsgesprächs, stattgefunden am 13. Oktober 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-213), gemäß § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®), eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als die zVT für Rucaparib in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet (15). Die pharmaand GmbH folgt dieser Entscheidung des G-BAs und führt die bibliografische Literaturrecherche und Registersuche nach Studien mit dieser Vergleichstherapie durch.

Für die Nutzenbewertung wurden solche Studien als geeignet betrachtet und eingeschlossen, in denen die zVT gemäß den Angaben in der jeweiligen Fachinformation und dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet verabreicht wurde (9, 17, 35). Bei der Selektion nach Studien mit passender Vergleichstherapie, wird zudem das Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-213) vom 13. Oktober 2023 berücksichtigt, in welchem die Geschäftsstelle des G-BA neben der Festlegung der zVT, folgende Erwartung an eine dieser Nutzenbewertung zugrunde zu legenden Studie formuliert:

*Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle*

*Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien (Vortherapie/BRCA-Mutation/genomische Instabilität) ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (Randomisierung) erfolgen. [...] Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen (15).*

Entsprechend werden nur Literatur bzw. Studien inkludiert, die neben mindestens einer zutreffenden zVT-Option, eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien (Vortherapie/BRCA-Mutation/genomische Instabilität) vor Randomisierung in den Behandlungs- bzw. Kontrollarm berücksichtigt.

### **Endpunkte**

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (23, 36) sind zur Bewertung des Zusatznutzens in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (OS), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit) zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt **4.2.5.2.2**.

### **Studientypen**

Zur Bewertung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA randomisiert kontrollierte Studien am besten geeignet. Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) werden zur Bestimmung des Zusatznutzens von der Evaluation ausgeschlossen.

### **Studiendauer**

Bei klinischen Studien in der Onkologie handelt es sich in der Regel um ereignisgesteuerte Studien. Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren unerwünschten Ereignissen) kann die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Auswahl der Studien herangezogen werden.

Es besteht keine Einschränkung der Studiendauer, solange Ergebnisse zu mindestens einem Endpunkt der Dimensionen Morbidität, Mortalität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit vorhanden sind.

### **Publikationstyp**

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass für die Beantwortung der Dossier-Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) relevante Primärdaten vorliegen. Aus diesem Grund wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts

aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

### **Zusammenfassung**

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Rucaparib (Rubraca®) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlussgrund</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Abweichende Patientenpopulation.
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention	Monotherapie mit Rucaparib in der empfohlenen oralen Dosis von zweimal täglich 600 mg (tägliche Gesamtdosis 1200mg).	Abweichende Dosierung oder Applikationen, bzw. abweichende Intervention.
	<b>E3</b>	<b>A3</b>

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Vergleichstherapie	Eine patientenindividuelle Therapie (Multi-Komparator-Studie) unter der Auswahl einer Monotherapie mit Olaparib (zweimal 300 mg täglich, oral), einer Monotherapie mit Niraparib (zweimal 100 mg täglich oder dreimal 100 mg täglich, oral), einer Monotherapie mit Bevacizumab (alle drei Wochen 15 mg/kg, Infusion) oder einer Kombinationstherapie aus Olaparib (zweimal 300 mg täglich, oral) mit Bevacizumab (alle drei Wochen 15 mg/kg, Infusion) mit Zuteilung der patientenindividuell ausgewählten Therapie vor Randomisierung in Rucaparib- bzw. Kontrollarm	Abweichende Vergleichstherapie; abweichende Dosierung oder Applikationen.
	<b>E4</b>	<b>A4</b>
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte werden erhoben.
	<b>E5</b>	<b>A5</b>
Studientyp	Randomisiert kontrollierte klinische Studien.	Tierexperimentelle Studien, <i>in vitro</i> -Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien und andere Studientypen.
	<b>E6</b>	<b>A6</b>
Studiendauer	Keine Einschränkungen.	Keine Einschränkungen.



Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
	<b>E7</b>	<b>A7</b>
Sprache	Deutsch oder Englisch.	Andere Sprachen.
	<b>E8</b>	<b>A8</b>
Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, keine Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister verfügbar (z.B. Kommentare, Poster, Kongressabstracts, Briefe, Editorials).

### Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

#### *Zusammenfassung der Rationalen zur Studiensuche für einen indirekten Vergleich*

Wie vorbenannt, bildet die zulassungsrelevante Studie ATHENA-MONO die zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung relevante zVT „beobachtendes Abwarten“ über den Placebo-Arm adäquat ab. Durch die heute verfügbaren hochwirksamen PARP-Inhibitoren wurde der Therapiestandard jedoch weiterentwickelt, was sich in den aktualisierten Leitlinien widerspiegelt (2, 4, 16). Ein beobachtendes Abwarten stellt keine adäquate Option in der klinischen Realität mehr dar und wird daher nach aktuellen Therapiestandards auch aus Sicht des G-BA, gegenwärtig nicht als zVT betrachtet (15). Der G BA bestimmte im Rahmen des Beratungsgesprächs, stattgefunden am 13. Oktober 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-213), gemäß § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®), eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als die zVT für Rucaparib in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet (15). Hierdurch erfolgt mit der supportiven Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Dossier zwar die Darstellung der verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib in der vorliegenden Indikation, jedoch wird folglich anhand der Studie ATHENA-MONO keine Herleitung des Zusatznutzens durchgeführt, da diese die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung aufgrund der gegenwärtigen zVT-Situation nicht mehr hinreichend adressieren kann.

Dennoch wird im Rahmen der Informationsbeschaffung geprüft, ob sich über den Brückenkompator Placebo geeignete randomisiert kontrollierte Studien mit einer patientenindividuell zugeordneten Therapie (vor Randomisierung), bestehend aus einer Monotherapie aus Niraparib oder einer Monotherapie aus Olaparib, für die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der Studie ATHENA-MONO identifizieren lassen. Der Hintergrund zur ausbleibenden Berücksichtigung einer Monotherapie aus Bevacizumab bzw.

einer Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab für die Suche nach Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs wird nachfolgend näher erläutert (siehe Kriterium „Intervention“).

### ***Patientenpopulation***

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

### ***Intervention***

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wird geprüft, ob sich geeignete randomisiert kontrollierte Studien mit einer patientenindividuell zugeordneten Therapie (vor Randomisierung), bestehend aus einer Monotherapie aus Niraparib oder einer Monotherapie aus Olaparib, für die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der Studie ATHENA-MONO identifizieren lassen. Es wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen die Monotherapie aus Olaparib bzw. die Monotherapie aus Niraparib gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation verabreicht wurde und der Studienärztin bzw. dem Studienarzt die Möglichkeit einer patientenindividuellen Therapieentscheidung vor Randomisierung gegeben wurde (9, 17). Nur über die patientenindividuelle Therapieentscheidung kann gewährleistet werden, dass die Patientinnen im Fall einer Zuteilung in einen Verum-Arm, einen bestmöglichen Therapieerfolg mittels der in Frage kommenden Therapieoptionen erzielen können.

Für die Studiensuche zur Durchführung eines indirekten Vergleichs werden die weiteren Bestandteile der zVT; die patientenindividuelle Auswahl aus einer Monotherapie aus Bevacizumab bzw. die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab, nicht weiter berücksichtigt. Dies erfolgt vor dem Hintergrund, dass sowohl die Monotherapie aus Bevacizumab (erfordert Bevacizumab-Vorbehandlung in der Erstlinienbehandlung) als auch die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab (erfordert Bevacizumab-Vorbehandlung in der Erstlinienbehandlung sowie Vorliegen einer tBRCA-Mutation), aufgrund ihres spezifischen Zulassungsstatus für einen indirekten Vergleich über den Placebo-Arm der ATHENA-MONO Studie quantitativ nicht hinreichend abgebildet werden können (33). Der Anteil der Patientinnen im Placebo-Arm der Studie ATHENA-Mono, die entsprechende Zulassungskriterien für eine mögliche Behandlung mit Bevacizumab oder der Kombination aus Olaparib mit Bevacizumab erfüllen, ist zu gering, als dass ein indirekter Vergleich für diese zVT-Optionen anhand geeigneter Patientinnen statistisch belastbare Ergebnisse generieren könnte (Anteil/Anzahl der Patientinnen mit Bevacizumab-Vorbehandlung 10,8 %; 12 von 111 Patientinnen) (18).

### ***Vergleichstherapie***

Zur Durchführung eines Indirekten Vergleichs gegenüber der Placebo-kontrollierten Studie ATHENA-Mono, bedarf es Studien mit Niraparib oder Olaparib als Intervention, die zugleich einen Placebo-kontrollierten Studienarm aufweisen, welcher als Brückenkompator herangezogen werden kann. Aus diesem Grund wird zur Identifizierung geeigneter Studien zur

Durchführung eines indirekten Vergleichs nach dem Vorhandensein eines Placebo-kontrollierten Studienarms selektiert (orale Applikation, analog zur Studie ATHENA-Mono). Es erfolgt keine weitere Einschränkung bezüglich des Vergleichsarms.

### ***Endpunkte***

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (23) sind zur Bewertung des Zusatznutzens in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (OS), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit) zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt **4.2.5.2.2**.

### ***Studientypen***

Zur Bewertung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA randomisiert kontrollierte Studien am besten geeignet. Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) werden zur Bestimmung des Zusatznutzens von der Evaluation ausgeschlossen.

### ***Studiendauer***

Bei klinischen Studien in der Onkologie handelt es sich in der Regel um ereignisgesteuerte Studien. Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren unerwünschten Ereignissen) kann die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Auswahl der Studien herangezogen werden.

Es gab keine Einschränkungen der Studiendauer, solange Ergebnisse zu mindestens einem Endpunkt der Dimensionen Morbidität, Mortalität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit vorhanden waren.

### ***Publikationstyp***

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass für die Beantwortung der Fragestellung des Dossiers relevante Primärdaten vorliegen. Aus diesem Grund wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

### ***Zusammenfassung***

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit einer Monotherapie aus Olaparib oder Niraparib (19, 20)

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlussgrund</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Abweichende Patientenpopulation.
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention	Monotherapie mit Niraparib in der empfohlenen oralen Dosis von zweimal 100 mg täglich oder dreimal 100 mg täglich oder Monotherapie mit Olaparib in der empfohlenen oralen Dosis von zweimal 300 mg täglich; mit Möglichkeit einer patientenindividuellen Therapieentscheidung vor Randomisierung in Verum- bzw. Kontrollarm.	Abweichende Dosierung oder Applikationen, bzw. abweichende Intervention.
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie	Placebo, oral (passender Brückenkomparator).	Abweichende Vergleichstherapie (kein Placebo, oral).

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
	<b>E4</b>	<b>A4</b>
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte werden erhoben.
	<b>E5</b>	<b>A5</b>
Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien.	Tierexperimentelle Studien, <i>in vitro</i> -Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien und andere Studientypen.
	<b>E6</b>	<b>A6</b>
Studiendauer	Keine Einschränkungen.	Keine Einschränkungen.
	<b>E7</b>	<b>A7</b>
Sprache	Deutsch oder Englisch.	Andere Sprachen.
	<b>E8</b>	<b>A8</b>
Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, keine Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister verfügbar (z.B. Kommentare, Poster, Kongressabstracts, Briefe, Editorials).

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (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 bibliographische Literaturrecherche dient zur Identifizierung eines vollständigen Studienpools mit Studien, die mit Rucaparib und der zVT, einer patientenindividuellen

Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib, oder einer Kombination aus Olaparib mit Bevacizumab (unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität), durchgeführt wurden.

Dies erfolgt in Anlehnung an das Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-213) gemäß § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®) am 13. Oktober 2023, in welchem die Geschäftsstelle des G-BA neben der Festlegung der zVT, folgende Erwartung an eine dieser Nutzenbewertung zugrunde zu legenden Studie formuliert:

„Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien (Vortherapie/BRCA-Mutation/genomische Instabilität) ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.).

Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen (15)“.

Daher beinhaltet die Suche publizierte Ergebnisse zu randomisiert kontrollierten Studien mit Rucaparib, welche über das manuelle Screening auf das Vorhandensein mindestens einer der benannten Komponenten der patientenindividuellen Therapie geprüft wird (siehe Abschnitt 4.2.2), wobei die Patientinnen entsprechend der Studienanforderung des G-BA bereits vor der Gruppenzuteilung (Randomisierung) einem potentiellen Kontrollarm zugeordnet werden sollte, basierend auf einer patientenindividuellen Therapieentscheidung welche die vorbenannten Kriterien zur Auswahl der bestgeeigneten Vergleichstherapie berücksichtigt. In einer zweiten bibliographischen Literaturrecherche wird zudem nach randomisiert kontrollierten Studien mit der zVT Olaparib oder Niraparib gesucht, welche zu der im vorliegenden Dossier supportiv dargestellten Studie ATHENA-MONO über den Brückenkomparator Placebo potenziell für die Durchführung eines indirekten Vergleichs in Frage kommen. Die Monotherapie aus Bevacizumab und die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab wird in der Suche nach geeigneten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht weiter berücksichtigt, wie in Abschnitt 4.2.2 erläutert.

Die Recherchen erfolgten am 02.11.2023. Nach Maßgabe der Modulvorlage des G-BA wurde die Suche in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche ProQuest / Dialog sowie der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche Cochrane Library durchgeführt.

Für jede Datenbank wurden individuelle Suchstrategien und Suchbegriffe formuliert, die in Anhang 4-A beschrieben sind. Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von

verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext- und Schlagwörtern. Die Ergebnisse der Studiensuchen sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Die Liste der ausgeschlossenen und im Volltext gesichteten Studien ist in **Anhang 4-C** zu finden.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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.*

Für die Identifikation von relevanten Studien für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib wurde die Suche in Studienregistern gemäß den Vorgaben des G-BA durchgeführt (23). Die Recherche in Studienregistern erfolgte am 14. November 2023 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search](http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, [apps.who.int/trialsearch](http://apps.who.int/trialsearch)). Die Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) erfolgte am 20. November 2023. Im AMIS wurden die Ergebnisberichte klinischer Prüfungen unter der Funktion „Zusatzdokumente“ gesichtet.

Eine erste Registersuche umfasste die Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Rucaparib und der zVT, einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder der Kombination aus Olaparib mit Bevacizumab. Eine zweite Registersuche zur Identifikation von Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber Rucaparib's Zulassungsstudie ATHENA-MONO umfasste die Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Niraparib oder Olaparib. Der Auslass einer Suche nach den zVT-Bestandteilen Bevacizumab als auch der Kombination aus Olaparib mit Bevacizumab für die Suche nach Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs, wird in Kapitel 4.2.2 näher erläutert.

Die detaillierten Suchstrategien der jeweiligen Studienregister sowie die Ergebnisse der einzelnen Studienregister sind für beide Registersuchen in Anhang 4-B dokumentiert. Alle identifizierten und ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D beschrieben, die gesamte Recherche ist in Modul 5 dokumentiert.

#### **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 -ergebnissen<sup>1</sup>. 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 Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 20. November 2023). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff- (Rucaparib) und der Handelsname (Rubraca<sup>®</sup>) sowie die Produktbezeichnung (CO-338) und der Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Bevacizumab, Olaparib, Niraparib) sowie deren Handelsnamen (Avastin<sup>®</sup>, Lynparza<sup>®</sup>, Zejula<sup>®</sup>) verwendet.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

##### **Bibliographische Literaturrecherche**

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde auf ihre potenzielle Relevanz unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) zur Beantwortung der Fragestellung bewertet und von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde

---

<sup>1</sup> 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

durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und dieser entsprechend dokumentiert.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurden alle Duplikate (und weitere Mehrfachkopien) gekennzeichnet und entfernt. Im zweiten Schritt wurden alle nicht relevanten Treffer der Suche auf Basis der Informationen in Titel und Abstract ausgeschlossen. Bei Treffern, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten und in Fällen, in denen die Eignung sichergestellt werden musste, wurde im dritten Schritt der Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurden alle relevanten eingeschlossenen Treffer / Studien dokumentiert und die ausgeschlossenen Studien in **Anhang 4-C** festgehalten. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

### **Studienregisterrecherche**

Die Ergebnisse der jeweiligen Studienregister wurden in einem Dokument zusammengeführt und alle Studien anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z. B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden Duplikate ausgeschlossen und die verbleibenden Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst. Nach dem Screening wurden alle relevanten eingeschlossenen Treffer / Studien dokumentiert und die ausgeschlossenen Studien im Anhang 4-D festgehalten.

### **Suche auf der Internetseite des G-BA**

Alle Ergebnisse im Suchbereich „alle Bereiche“ wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, IQWiG-Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet. Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin geprüft. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-8) eingeschlossen.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch gemäß den oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen

in Anhang 4-F dargestellt, um anhand dessen die Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit der Zulassung zugrunde liegenden Studie abzuschätzen.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten, dem Studienprotokoll oder dem statistischen Analyseplan.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotentials wurden die vom G-BA in der Verfahrensordnung und die in Anhang 4-F genannten Fragestellungen und Kriterien herangezogen:

*A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene*

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Verblindung der Patientin sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

*B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene*

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurden die der Zulassung zugrunde liegende Studie im Einzelnen evaluiert.

Dabei wurde das Verzerrungspotential entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotential weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotential deutet im Gegenzug darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würde. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte, und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt führte dennoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunkts aus der Nutzenbewertung. Diese Ergebnisse wurden in die Diskussion um heterogene Studienergebnisse und Sicherheit der Schlussfolgerung aufgenommen.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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.*

Zur Nutzenbewertung von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet werden supportiv Ergebnisse der Zulassungsstudie ATHENA-MONO (Rucaparib vs. Placebo) vorgelegt. Die Studie ATHENA ist eine randomisierte, doppelblinde, doppelt Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie zur Beurteilung von Rucaparib als Monotherapie und in Kombination mit Nivolumab bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem epitheliale Eierstock-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf ihre platinbasierte Erstlinientherapie angesprochen haben. Die Gesamtstudie ATHENA beinhaltet die Teilstudien ATHENA-MONO und ATHENA-COMBO (37).

In der Teilstudie ATHENA-MONO wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib als Monotherapie im Vergleich zu Placebo untersucht. Sie stellt die Zulassungsstudie für das vorliegende Anwendungsgebiet dar.

In der Teilstudie ATHENA-COMBO wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib in Kombination mit Nivolumab (Arm A) im Vergleich zu Rucaparib als Monotherapie (Arm B)

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

untersucht. Die ATHENA-COMBO ist aufgrund der abweichenden Intervention für die Nutzenbewertung von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet als für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) nicht zu berücksichtigen.

Sofern zum Verständnis des Studienaufbaus nicht anders erforderlich und entsprechend gekennzeichnet, beziehen sich alle Angaben hinsichtlich des Designs und der Methodik der Studie auf die supportiv dargestellte Studie ATHENA-MONO. Informationen hinsichtlich des Designs und der Methodik der Studie wurden, sofern vorhanden aus dem Studienprotokoll, statistischen Analyseplan und Studienbericht der Studie bzw. den Primärpublikationen extrahiert und in den jeweiligen Abschnitten unter Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements.

Die Ausführung des CONSORT-Statements befindet sich in Anhang 4-E (Items 2b-14, einschließlich eines Flussdiagramms, das den Patientenfluss veranschaulicht). In Übereinstimmung damit werden das Studienziel und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Items 2b-6). Um die Aussagekraft der Studie zu bewerten, werden Details zur Festlegung der Fallzahl, zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuordnung der Patientinnen zu den Behandlungsarmen, zur Verblindung sowie zur Verwendung geeigneter statistischer Analysemethoden beschrieben (Items 7-12). Zusätzlich werden Informationen zur Anzahl der in die Studie eingeschlossenen, behandelten und für die Analyse des primären Endpunkts berücksichtigten Patientinnen gegeben. Etwaige Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patientinnen nach der Randomisierung werden eindeutig und unter Angabe der Gründe dargelegt. Ebenso wird der Studienzeitraum sowie die verschiedenen Datenschnitte einschließlich der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern aufgeführt (Items 13-14).

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien*

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

#### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie hinsichtlich der zu untersuchenden Patientenpopulation werden folgende Patientencharakteristika der Studie ATHENA-MONO zu Studienbeginn erhoben und entsprechend den oben genannten Vorgaben im Dossier dargestellt:

##### *Demographische Charakteristika*

- Alter/Altersgruppen (in Jahren) (Altersgruppen: ≤ 50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, > 90; und < 65, 65-74, ≥ 75)
- Geschlecht (Weiblich)
- Ethnie (Ureinwohner Amerikas oder Alaskas, Asiaten, Schwarz oder Afroamerikanisch, Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner, Weiß, Multipel, Andere, nicht berichtet)
- Ethnische Zugehörigkeit (Hispanisch oder Latino, Nicht Hispanisch oder Latino, nicht berichtet)
- Land
- Geographische Region (USA/Kanada, Europa, Osteuropa, Lateinamerika, Asien, Australien/Neuseeland)
- Größe (cm) (≤ 75, > 75-100, > 100-125, > 125-150, > 150-175, > 175)
- Gewicht (kg) (≤ 50, > 50-75, > 75-100, > 100-125, > 125-150, > 150)
- ECOG-Performance Status (0, 1)
- Raucherstatus (aktueller Raucher, ehemaliger Raucher, nie geraucht)

##### *Krankheitscharakteristika zur Randomisierung*

- Patientinnen mit messbarer Krankheit (Zielläsion bestimmt durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 Kriterien)
- Patientinnen mit ausschließlich nicht-messbarer Krankheit (ausschließlich nicht-Zielläsionen bestimmt durch den Prüfer nach RECIST v1.1 Kriterien)
- Patientinnen ohne jegliche Krankheit (Keine Zielläsion und keine nicht-Zielläsionen bestimmt durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 Kriterien)
- Anzahl der Patientinnen mit CA-125 Werten innerhalb des Normbereichs basierend auf Analysen des Zentrallabors



**Vorgeschichte und Vorbehandlung**

- Zeit seit der Diagnose (Monate) (0-3, > 3-6, > 6-9, > 9-12, > 12)
- Art des Ovarialkarzinoms: epithelial, primär peritoneal, Eileiter
- Histologische Klassifikation
- FIGO-Stadium bei der Diagnose
- Anzahl früherer Chemotherapie-Behandlungen und platinbasierter Behandlungen
- Anzahl der Zyklen früherer Chemotherapie-Behandlungen und platinbasierter Behandlungen
- Anzahl der Patientinnen nach Applikationsart der vorangegangenen Chemotherapie (intravenös mit hyperthermer intraperitonealer Chemoperfusion (HIPEC); ausschließlich intravenös ohne HIPEC; ausschließlich intraperitoneal mit HIPEC; ausschließlich intraperitoneal ohne HIPEC; intravenös und intraperitoneal mit HIPEC, intravenös und intraperitoneal ohne HIPEC)
- Anzahl der Patientinnen mit vorheriger Bevacizumab-Behandlung
- Dauer zwischen Randomisierung und dem Tag der letzten Dosis der vorangegangenen Chemotherapie
- Randomisierungs-Stratifizierung der Tumoroperation (Primäre Tumoroperation oder Debulking-Operation)
- Bestes radiologisches Ansprechen auf die Erstlinientherapie (CR, PR, Keine Resterkrankung nach Operation, nicht auswertbar, andere)
- Bestes GCIG CA-125 Ansprechen auf die Erstlinientherapie (Ansprechen, kein Ansprechen, nicht auswertbar, andere)
- Erkrankungsfrei mit normalem CA-125, definiert als bestes radiologisches Ansprechen (CR, Keine Resterkrankung nach Operation) und CA-125  $\leq$  der oberen Grenze des Normbereichs (Ja, nein)
- Anzahl der vorherigen Operationen (0, 1, 2 > 2)
- Art der Operation (BSO, Hysterektomie, partielle Omentektomie, vollständige Omentektomie, andere)
- Effizienz der zytoreduktiven Operation (Vollständige Entfernung, mikroskopischer Verbleib < 1cm, mikroskopischer Verbleib  $\geq$  1cm, nicht zutreffend)

**4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung**

Zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca<sup>®</sup>) in dem vorliegenden Nutzendossier, werden die für die Indikation patientenrelevanten Endpunkte herangezogen, die den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet werden, welche im Folgenden dargestellt werden.

Die herangezogenen Endpunkte und Operationalisierungen gehören zu den standardmäßig angewendeten Messungen und Erhebungen im Fachbereich der Onkologie und werden

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

### **Mortalität**

- *Gesamtüberleben (OS)*

### **Morbidität**

- *Progressionsfreies Überleben*
  - Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (invPFS)
  - Progressionsfreies Überleben laut bicr (bicrPFS)
- *Postprogression*
  - Chemotherapie-freies Intervall (CFI)
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation (TFST)
- *EQ-5D VAS*
  - Veränderung zur Baseline
  - Responder, Patientinnen mit einer Veränderung um 15 % der Skalenspannweite (erste Verbesserung, erste Verschlechterung, bestätigte Verschlechterung)

### **Lebensqualität**

- *FACT-O*
  - Veränderung zur Baseline: Subskalen, Gesamtscore & TOI
  - Responder, Patientinnen mit einer Veränderung um 15 % der Skalenspannweite: Subskalen, Gesamtscore & TOI (erste Verbesserung, erste Verschlechterung, bestätigte Verschlechterung)

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

- Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE)
  - Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE),
  - UE nach Schweregrad (CTCAE Grad 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / < 3 / ≥ 3),
  - Schwerwiegende UE (SUE),
  - UE mit Folge eines Therapieabbruchs.
- Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse exkl. krankheitsbedingte TEAEs
  - Gesamtrate,
  - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3,
  - SUE.
- UE nach SOC und PT

- Jegliche UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$ , zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind,
  - Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$ , zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind,
  - SUE mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$ , zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE mit Folge eines Therapieabbruchs
  - UESI

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Erhöhung von Sicherheit und Verträglichkeit oder einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Nutzenkategorien werden durch die genannten Endpunkte abgebildet.

Weiterführende Details zu den im folgenden Abschnitt gemachten Angaben zur Operationalisierung, statistischen Auswertung und Darstellung der Endpunkte befinden sich in den jeweiligen Operationalisierungen in der Ergebnisbeschreibung (Abschnitt 4.3.1.3).

Nachfolgend werden die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben:

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (OS)***

Das Gesamtüberleben, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist in der Studie ATHENA-MONO definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache (+ 1 Tag). Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgt in der ITT-Population. Das Überleben der Patientinnen wird kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf erhoben. Nach dem Eintritt eines Progressionsereignisses oder einem anderen Grund für den Abbruch der Behandlung werden die Patientinnen alle 12 Wochen ( $\pm 14$  Tage) beginnend 28 Tage nach dem letzten Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, hinsichtlich ihres Überlebens untersucht, bis sie sterben, nicht mehr weiter beobachtet werden können, ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen oder die Studie beendet wird. Studienteilnehmerinnen, die am Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum Datum der letzten Studienvisite oder dem letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert.

Zur statistischen Analyse des Gesamtüberlebens wurde das Hazard Ratio (HR) sowie das zugehörige 95 %-KI, wie im statistischen Analyseplan präspezifiziert, auf Basis des Cox Proportional Hazard Models berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD

Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Es wird das mediane Gesamtüberleben mit 95 %-Konfidenzintervall und Ereignisraten dargestellt. Der im vorliegenden Nutzendossier dargestellte p-Wert wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet, ebenfalls stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Ereigniszeitanalyse wird dabei mit der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst.

Die Verlängerung des Überlebens ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt, wie in Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln festgelegt ist (23). Eine Verlängerung der Zeit bis zum Tod ist unumstritten ein höchst relevanter Endpunkt für die betroffenen Patientinnen. Die Beurteilung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgt ausschließlich anhand objektiver Kriterien (Tod jeglicher Ursache wird als Ereignis gewertet). Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist somit gegeben.

Der Endpunkt OS der Studie ATHENA-MONO unterliegt für die ITT-Population sonstigen Verzerrungsaspekten, welche durch die Behandlung der Patientinnen mit verschiedensten Postprogressionstherapien, außerhalb der Behandlungsphase des Studiensettings, bedingt werden. Der Effekt der Studienmedikation in Bezug auf das Gesamtüberleben wird durch den Einfluss variabler nachfolgender Postprogressionstherapien eingeschränkter interpretierbar (21, 22).

Zudem können diejenigen Patientinnen, die während der ATHENA-MONO keine Behandlung mit PARP-Inhibitoren erhalten haben, nach Krankheitsprogression, in späteren Therapielinien mitbehandelt worden sein, die nicht mehr dem Studienprotokoll unterliegen. Daher kann für Patientinnen, die innerhalb der ATHENA-MONO in den Placebo-Arm randomisiert worden sind, nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein Therapieeffekt durch die Behandlung mit PARP-Inhibitoren in späteren Therapielinien zeigt, deren Einsatz zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ATHENA-MONO und gegenwärtig in Leitlinien empfohlen ist (2, 16).

## **Morbidität**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wird sowohl durch den Prüfarzt (invPFS) nach RECIST v1.1 Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) als auch mittels eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews nach RECIST v1.1 Kriterien (bicrPFS) erhoben.

Details zu den durchgeführten radiologischen Tumorscans finden sich in der Operationalisierung zu PFS im Abschnitt 4.3.1.3.2.

### ***Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (invPFS)***

Der primäre Endpunkt invPFS, ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression (+1 Tag) nach RECIST v1.1 Kriterien oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Die Erhebung des invPFS erfolgt in der ITT-Population.

Patientinnen ohne eine dokumentierte Krankheitsprogression (oder Tod) werden zum Zeitpunkt ihrer letzten adäquaten radiologischen Tumorbeurteilung oder zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1), falls keine anschließende radiologische Tumoruntersuchung durchgeführt wurde, zensiert. Patientinnen, die die Behandlung vor Eintritt einer Krankheitsprogression beenden, werden wenn möglich weiterhin hinsichtlich ihres Krankheits- und Überlebensstatus nachbeobachtet. Dabei werden nur Tumorbeurteilungen und Todesereignisse bis zu der letzten Gabe der Studienmedikation und zu dem Start einer neuen Krebstherapie berücksichtigt. Andernfalls kommt es zu einer Zensierung wie zuvor beschrieben. Jede Krankheitsprogression oder jedes Todesereignis, das innerhalb zwei ausgebliebener geplanter Tumorbeurteilungen auftritt, wird in die Analyse eingeschlossen. Zwei ausgebliebene Tumorbeurteilungen oder Visiten sind definiert als ein Zeitraum von 26 Wochen innerhalb der ersten 3 Jahre nach Randomisierung bzw. als ein Zeitraum von 50 Wochen nach Ablauf der ersten 3 Jahre nach Randomisierung. Patientinnen mit einem PFS-Ereignis das unmittelbar nach zwei in Folge ausgebliebenen Tumorbeurteilungen auftritt, werden zur letzten stattgefundenen Tumorbeurteilung vor Auftreten des ausgebliebenen Tumorscans, zensiert.

Das Datum der Gesamttumorbeurteilung für Visiten, bei denen mehrere Scans zur Beurteilung herangezogen werden, basiert auf der folgenden Regel: Das Scandatum, das die Krankheitsprogression zeigt, wird für Ereignisse einer Krankheitsprogression verwendet; für zensierte Patientinnen wird das spätere Datum der Tumorscans innerhalb der Beurteilung verwendet.

Die zur Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren in der primären Analyse des invPFS sind:

- HRD-Klassifikation nach Zentrallabor-Analyse (tBRCA-Mutation, keine tBRCA-Mutation LOH-hoch, keine tBRCA-Mutation LOH-niedrig, keine tBRCA-Mutation LOH-unbekannt)
- Post-Chemotherapie Krankheitsstatus (Resterkrankung oder keine Resterkkrankung)
- Tumoroperation (Primäre Tumoroperation oder Intervall-Debulking-Operation)

Zur statistischen Analyse des invPFS wurde das Hazard Ratio (HR) sowie das zugehörige 95 %-KI, wie im statistischen Analyseplan präspezifiziert, auf Basis Cox Proportional Hazard Modells berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Es wird das invPFS mit 95 %-Konfidenzintervall und Ereignisraten dargestellt. Der im vorliegenden Nutzendossier dargestellte p-Wert wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet, ebenfalls stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Ereigniszeitanalyse wird dabei mit der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst.

### *Progressionsfreies Überleben laut bicr (bicrPFS)*

Der sekundäre Endpunkt bicrPFS, festgestellt durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung, ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression (+1 Tag) nach RECIST v1.1 Kriterien oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Die Erhebung des invPFS erfolgt in der ITT-Population.

Von allen Patientinnen werden Kopien von CT-Scans (und ggf. anderen bildgebenden Verfahren) der radiologischen Tumorbewertung für die verblindete unabhängige zentrale Überprüfung angefertigt. Patientinnen ohne eine dokumentierte Krankheitsprogression (oder Tod) werden zum Zeitpunkt ihrer letzten adäquaten radiologischen Tumorbeurteilung oder zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1), falls keine anschließende radiologische Tumoruntersuchung durchgeführt wurde, zensiert. Patientinnen, die die Behandlung vor Eintritt einer Krankheitsprogression beenden, werden wenn möglich weiterhin hinsichtlich ihres Krankheits- und Überlebensstatus nachbeobachtet. Dabei werden nur Tumorbeurteilungen und Todesereignisse bis zu der letzten Gabe der Studienmedikation (Rucaparib) und zu dem Start einer neuen Krebstherapie berücksichtigt. Andernfalls kommt es zu einer Zensierung wie zuvor beschrieben. Jede Krankheitsprogression oder jedes Todesereignis, das innerhalb zwei ausgebliebener geplanter Tumorbeurteilungen auftritt, wird in die Analyse eingeschlossen. Zwei ausgebliebene Tumorbeurteilungen oder Visiten sind definiert als ein Zeitraum von 26 Wochen innerhalb der ersten 3 Jahre nach Randomisierung bzw. als ein Zeitraum von 50 Wochen nach Ablauf der ersten 3 Jahre nach Randomisierung. Patientinnen mit einem PFS-Ereignis das unmittelbar nach zwei oder mehr in Folge ausgebliebenen Tumorbeurteilungen auftritt, werden zur letzten stattgefundenen Tumorbeurteilung vor Auftreten des ausgebliebenen Tumorscans, zensiert.

Zur statistischen Analyse des bicrPFS wurde das Hazard Ratio (HR) sowie das zugehörige 95 %-KI, wie im statistischen Analyseplan präspezifiziert, auf Basis Cox Proportional Hazard Modells berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Es wird das bicrPFS mit 95 %-Konfidenzintervall und Ereignisraten dargestellt. Der im vorliegenden Nutzendossier dargestellte p-Wert wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet, ebenfalls stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Ereigniszeitanalyse wird dabei mit der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst.

### **Betrachtung der Patientenrelevanz und Validität des Endpunkts PFS**

Zur Betrachtung der Patientenrelevanz des Endpunkts PFS müssen zunächst methodische Schwierigkeiten und Limitationen in der Aussagekraft des Endpunkts Gesamtüberleben berücksichtigt werden. Das Gesamtüberleben ist als distaler Endpunkt durch die Anwendung zahlreicher Postprogressionstherapien beeinflusst und bedarf einer beträchtlichen Beobachtungszeit. Aufgrund ethischer Notwendigkeit muss den Studienteilnehmerinnen die Möglichkeit gegeben werden, nach einer Progression, in eine klinisch aktive Therapie zu wechseln. Durch die Studienmedikation bedingte Effekte auf das Gesamtüberleben sind daher

durch den Einfluss variabler nachfolgender Therapien nur eingeschränkt interpretierbar (21, 22). Zudem erhalten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Verlauf ihrer Krankheit meist verschiedenste Postprogressionstherapien. Entsprechend häufig ist die methodische Erfassung des Gesamtüberlebens in onkologischen Phase III-Studien erschwert und die Aussagekraft der Daten limitiert (22). Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens für die ITT-Population der Studie ATHENA-MONO unterliegen somit sonstigen Verzerrungsaspekten. Weiterhin ist das Ansprechen auf nachfolgende Behandlungen maßgeblich durch das progressionsfreie Intervall nach der vorangegangenen Behandlung beeinflusst, welches entsprechend auch als prognostischer Faktor dient (38).

*invPFS und bicrPFS sind valide Endpunkte zur Auswertung proximaler Therapieerfolge durch Rucaparib, welche nach objektiven und anerkannten Kriterien operationalisiert wurden*

In Anbetracht der mit der Erhebung des Gesamtüberlebens verbundenen Limitationen, stellt invPFS bzw. bicrPFS einen angemessenen Endpunkt zur Erhebung der klinischen Wirksamkeit dar, der unbeeinflusst durch Postprogressionstherapien proximale Therapieerfolge zeigt und weiterhin direkten Einfluss auf die symptomatische Krankheitslast der Patientinnen hat. Die Erhebung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt erlaubt die Evaluierung der Krankheitsprogression ohne Zeitverzögerung. So ist der Prüfarzt in der Lage, rasche Entscheidungen bezüglich des für die Patientin bestmöglichen klinischen Verlaufs zu treffen. Die in der Studie ATHENA-MONO zusätzlich durchgeführte Erfassung des PFS durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (bicrPFS) ermöglicht zusätzlich zur Einschätzung des Prüfarztes (invPFS) eine weitere objektive Beurteilung des progressionsfreien Überlebens. Auch in der klinischen Realität ist die Beurteilung der Progression mittels bildgebender Verfahren von hoher Bedeutung, da sie eine histologische Charakterisierung und damit eine Einschätzung des Krankheitsrisikos, der Resektabilität und der Prognose erlaubt (39). Für klinische Studien in Anwendungsgebieten mit mehreren möglichen Postprogressionstherapien wie der Studie ATHENA-MONO, stellt ein primärer Endpunkt PFS und ebenfalls in der Studie ATHENA-MONO durchgeführte Postprogressions-Endpunkte wie der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation (TFST) und dem Chemotherapie-freien Intervall (CFI) unterstützt wird, einen besonders umfassenden Ansatz zur Bewertung der unmittelbaren Wirksamkeit der Studienmedikation dar (22). Dies ist von besonders hoher Relevanz, da sich wie zuvor erläutert in der vorliegenden Indikation die Wirksamkeit der Studienmedikation bei alleiniger Betrachtung des Endpunkts OS, aufgrund der variablen Anzahl und Auswahl nachfolgender Therapielinien, nur schwer interpretieren lässt.

Die in der Studie ATHENA-MONO für Rucaparib angewandte radiologische Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt bzw. durch verblindeten unabhängigen zentralen Review nach RECIST v1.1 Kriterien stellt eine robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs dar. Die RECIST-Kriterien basieren auf den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zum Ansprechen, welche erstmals 1981 veröffentlicht wurden. Die RECIST-Kriterien wurden 2009 im European Journal of Cancer aktualisiert (RECIST v1.1), haben sich in der Onkologie weithin durchgesetzt und werden für die Messung des PFS in klinischen Studien besonders häufig herangezogen als auch empfohlen (22, 40). Damit wird in der Studie ATHENA-MONO

der Hinweis der aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zum fortgeschrittenen Ovarialkarzinom berücksichtigt, dass eine alleinige Beurteilung einer Tumorprogression anhand CA-125 Kriterien zu falsch-positiven Beurteilungen führen kann und entspricht somit der bestmöglichen Praxis zur Detektion eines Rezidivs bzw. Progresses (2).

Das Tumoransprechen im radiologischen Befund spiegelt direkt die Aktivität des Wirkstoffs wider und gibt Aufschluss über Remission, Stabilisierung oder Fortschreiten der Erkrankung (40, 41). Eine Krankheitsprogression ist von maßgeblicher Konsequenz für therapeutische Entscheidungen, die auf den radiologischen Befund folgen. In der Versorgungssituation von Krebspatienten erfolgt auf eine (symptomatisch und / oder bildgebend festgestellte) Progression häufig zeitnah ein Wechsel des Therapieschemas und die Umstellung auf eine alternative Therapie. Wenngleich zur Entscheidung über die Indikation einer Folgetherapie ebenso der symptomatische Krankheitszustand betrachtet wird, ist die Initiierung einer Folgetherapie mit einem zuvor radiologisch bestätigten Progress in der klinischen Versorgungsrealität vorteilhaft. Vor diesem Hintergrund ist ein radiologisch bestätigter Progress (wie in den Endpunkten invPFS und bicrPFS operationalisiert) von großer Bedeutung.

*Ein Tumorprogress leitet eine Folgetherapie ein, die häufig mit schweren Nebenwirkungen einhergeht. Die Angst vor einer Tumorprogression ist von hoher Patientenrelevanz*

In der klinischen Praxis ist die Feststellung eines Progresses wie zuvor beschrieben somit zeitlich eng mit der Einleitung einer Folgetherapie verknüpft. Da eine Folgetherapie (eine erneute Chemotherapie) meist mit schweren Nebenwirkungen verbunden ist, stellt das progressionsfreie Überleben aus Sicht der pharmaand GmbH einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar. Im Besonderen bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, die über die Unheilbarkeit der Krankheit sowie die infolgedessen geringe Lebenserwartung aufgeklärt sind, ist ein zeitliches Intervall, frei von chemotherapeutischer Intervention und Progression, von direktem Einfluss auf ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand. Die Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie, einschließlich der damit assoziierten Belastungen, wird verzögert. Im Besonderen ist der Erhalt des Gesundheitszustands und der damit verbundenen Lebensqualität während der eingeschränkten verbleibenden Lebenszeit für die unheilbar erkrankten Patientinnen essenziell. So sind die zur Behandlung eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms indizierten Chemotherapien, welche während mehrstündiger Visiten in einer Klinik, intravenös und unter ärztlicher Aufsicht, verabreicht werden, mit zum Teil schwersten Nebenwirkungen assoziiert. Zu diesen zählen unter anderem schwerwiegende Hämato- und Neurotoxizitäten, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen, Lymphödeme, Nierenfunktionsstörungen und Haarausfall (2, 42, 43). Aufgrund ihrer Krankheitsgeschichte leiden die Patientinnen häufig unter einer ausgeprägten Progredienzangst (44-46), welche eine starke psychosoziale Einschränkung für sie und ihre Familien darstellt. Die reale krankheitsbedingte Bedrohung durch den unweigerlich bevorstehenden Progress, das Auftreten von Metastasen, einem Rezidiv und einem damit assoziierten Kontrolltermin, erzeugen bei den Patientinnen eine reaktive und spürbare Furcht. Das Konzept der Progredienzangst ist speziell in der palliativen



Versorgung von erheblicher Bedeutung für die Patientinnen, das in der Nutzenbewertung nicht ignoriert werden darf.

In der Bewertung eines anderen PARP-Inhibitors, Olaparib, erkannte der G-BA den Endpunkt TFST (time to first subsequent therapy, Zeit bis zur Folgetherapie) als patientenrelevant an, „weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist“ (47). Diese Kriterien zur Patientenrelevanz treffen ebenso auf das PFS in der Erhaltungstherapie bei neudiagnostiziertem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zu, da ein einsetzender Progress gleichbedeutend mit der Einleitung einer nachfolgenden Chemotherapie ist.

*Eine vorangeschrittene Tumorprogression ist mit einer schlechten Überlebensprognose assoziiert und bedingt durch die Raumausdehnung im Abdomen unmittelbar die Symptomatik des Ovarialkarzinoms*

Zudem hat eine Tumorprogression einen bedeutenden Einfluss auf den Gesundheitszustand und folglich auf die Lebensqualität und Lebensdauer der Patientinnen, da eine fortschreitende Raumforderung im Abdomen eine oft ausgeprägte Symptomatik verursacht und zudem mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (2, 48). Zu der unmittelbar aus dem fortschreitenden Tumorprogress im Bauchraum bedingten Symptomatik, die durch Druck auf umliegende Organe entsteht und daher auch in der AWMF-Leitlinie zur unterstützenden Diagnostik eines Ovarialkarzinoms empfohlen wird, zählen in Abhängigkeit von Lage und Ausmaß des Tumors äußerst variable Anzeichen wie Völlegefühl, Blähungen, unklare abdominelle Schmerzen oder Beschwerden, sowie die Zunahme der Miktionsfrequenz, d.h. des Harndrangs (2). Eine Verlängerung des PFS ist im Fall eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms somit gleichbedeutend mit dem Hinauszögern des Krankheitsfortschritts und der damit einhergehenden Symptomatik. Eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib umfasst ausschließlich Patientinnen, die zum Beginn der Therapie mindestens ein partielles, wenn nicht ein vollständiges Ansprechen auf die zuvor erfolgte Chemotherapie aufwiesen; wodurch mit Beginn der Erhaltungstherapie tumorös bedingte Beschwerden in der Regel geringer ausgeprägt oder nicht mehr vorhanden sind. Daher hat eine Behandlung mit Rucaparib in der vorliegenden Indikation eine besondere Rolle in der Verhinderung erneut einsetzender oder sich erneut verschlechternder, Progressions-bedingter Symptomatik. Die Erhebung von Endpunkten mit Abfrage einer spezifischen Symptomatik stößt in ihrer Aussagekraft im Fall einer symptomatisch heterogenen Patientenpopulation, mit zugleich geringerer bis nicht vorhandener Tumor-bedingter Symptomlast zu Therapiebeginn bis hin zum Einsetzen einer erneuten Tumorprogression, jedoch auf starke Limitationen. Daher liefert die Bewertung der Tumorprogression über das PFS einen objektiv einsetzbaren Maßstab, um auf eine erfolgreiche Verzögerung der höchst patientenrelevanten Symptomatik des Ovarialkarzinoms schließen zu können, die sich unmittelbar aus einer Tumorprogression ableitet und ein vorrangiges Therapieziel einer onkologischen Erhaltungstherapie darstellt.

Von den Zulassungsbehörden EMA und FDA wird das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie gefordert und folglich anerkannt und herangezogen (49, 50). Auch in der AWMF-Leitlinie zum fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

erfolgt eine Empfehlung des zweithöchsten Empfehlungsgrades zur Durchführung einer Erhaltungstherapie durch einen PARP-Inhibitor mit Verweis auf vorteilhafte Behandlungseffekte, die sich in den jeweiligen Studien im Endpunkt PFS zeigten (2). Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS übersetzt sich somit im Anwendungsgebiet einer Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms unmittelbar in praktische Handlungsempfehlungen und somit in die klinische Versorgungsrealität.

*PFS stellt einen validen, höchst patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet einer onkologischen Erhaltungstherapie dar*

Zusammenfassend sind angesichts der hohen Krankheitslast und der Unheilbarkeit des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, die für die Patientinnen eine lebenslange Wiederkehr der Krankheit und eine stetige Belastung durch Folgetherapien bedeutet, progressionsfreie Intervalle von besonders hohem Wert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet einer onkologischen Erhaltungstherapie bildet die Endpunktgruppe PFS sowohl die Verzögerung der unmittelbar aus der Tumorprogression resultierenden, schwerwiegenden Symptomatik des Ovarialkarzinoms als auch die Verzögerung einer zumeist mit starken Nebenwirkungen sowie starker Progredienz-Angst der betroffenen Patientinnen verbundenen nachfolgenden Chemotherapie ab. Aus diesem Grund stellt die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aus Sicht der pharmaand GmbH einen höchst patientenrelevanten Endpunkt dar.

Für klinische Studien in Anwendungsgebieten mit mehreren möglichen Postprogressionstherapien wie der Studie ATHENA-MONO, stellt ein primärer Endpunkt PFS, der in der Studie ATHENA-MONO durchgeführte Postprogressions-Endpunkte wie der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation (TFST) und dem Chemotherapie-freien Intervall (CFI) unterstützt wird, einen besonders umfassenden Ansatz zur Bewertung der Wirksamkeit der Studienmedikation dar. Dabei kann im Gegensatz zu dem stark durch Postprogressionstherapien beeinflussten Endpunkt OS, auf unmittelbare, proximale Therapieerfolge von Rucaparib geschlossen werden.

Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte in der Studie ATHENA-MONO anhand der weithin genutzten und anerkannten, objektiven und validen RECIST v1.1 Kriterien. Neben der Auswertung durch den Prüfarzt erfolgte dabei auch eine Auswertung mittels eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews, sodass eine insgesamt besonders verzerrungsfreie Beurteilung des progressionsfreien Überlebens erfolgte. Zusammenfassend sind die Endpunkte invPFS und bicrPFS somit jeweils neben ihrer hohen Patientenrelevanz als valide operationalisiert zu betrachten.

### ***Postprogression***

Die auf eine Progression folgenden Krebstherapien aller Patientinnen werden alle 12 oder 24 Wochen (+/- 14 Tage) bis zu deren Tod, Verlust aus der Nachbeobachtung, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studie oder der Beendigung der Studie, dokumentiert. Die Daten zu den nachfolgenden Krebsmedikationen werden mit Start- und Stopp-Datum und jeglichem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression für jedes Therapieregime dokumentiert.

Diese Daten werden für die nachfolgenden Endpunkte der Endpunktgruppe der Postprogression herangezogen.

Die verschiedenen Endpunkte der Endpunktgruppe Postprogression werden für die ITT-Population erhoben.

Für den Vergleich der Behandlungsgruppen für die Endpunktgruppe Postprogression wird derselbe statistische Test wie für den primären Endpunkt verwendet (d. h. ein nach stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation stratifiziertes Cox-Proportional-Modell und der ebenfalls nach stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation stratifizierte post-hoc berechnete Log-Rank-Test).

#### *Chemotherapie-freies Intervall (CFI)*

Das Chemotherapie-freie Intervall berechnet sich in Monaten aus der Zeit zwischen Gabe der letzten Dosis der zuletzt zurückliegenden Chemotherapie und der Gabe der ersten Dosis einer an die Studienmedikation anschließenden Chemotherapie oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache (+ 1 Tag). Patientinnen ohne einen dokumentierten Start einer nachfolgenden Chemotherapie werden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekanntlich zuletzt lebten oder zur letzten Visite.

#### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation (TFST)*

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation berechnet sich in Monaten aus der Zeit zwischen Randomisierung und der Gabe der ersten Dosis der ersten an die Studienmedikation anschließenden Krebsmedikation oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache (+ 1 Tag). Patientinnen ohne einen dokumentierten Start einer nachfolgenden Chemotherapie werden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekanntlich zuletzt lebten oder zur letzten Visite.

### **Betrachtung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunktgruppe Postprogression**

Das Chemotherapie-freie Intervall und die Zeit bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Folgetherapie lassen sich jeweils unverzerrt darstellen und objektiv messen. Die Endpunkte CFI und TFST erfassen jeweils ein Intervall bis zu dem Zeitpunkt ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als klinisch so relevant einstufen, dass eine erneute Chemotherapie eingeleitet werden muss. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie erfolgt somit aus der klinischen Notwendigkeit und bildet damit die Behandlungsrealität unmittelbar ab. Die Operationalisierung der Endpunktgruppe Postprogression ist somit valide.

Ein zentrales Behandlungsziel unter Einsatz von Rucaparib als Erhaltungstherapie in der vorliegenden Indikation ist das langanhaltende Hinauszögern der Einleitung einer nachfolgenden Chemotherapie in Folge eines auftretenden Rezidivs. Da eine erneute Chemotherapie in der Regel mit schweren Nebenwirkungen verbunden ist, bildet die Endpunktgruppe Postprogression, die die Endpunkte Chemotherapie-freies Intervall (CFI) und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation (TFST) umschließt, exakt dieses primäre Behandlungsziel in der vorliegenden Indikation ab und ist daher aus Sicht der

pharmaand GmbH unmittelbar patientenrelevant. Im Besonderen bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, die über die Unheilbarkeit der Krankheit sowie die infolgedessen geringe Lebenserwartung aufgeklärt sind, ist ein zeitliches Intervall, frei von chemotherapeutischer Intervention, von direktem Einfluss auf ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand. So sind die zur Behandlung eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms indizierten Chemotherapien, welche während mehrstündiger Visiten in einer Klinik, intravenös und unter ärztlicher Aufsicht, verabreicht werden, mit zum Teil schwersten Nebenwirkungen assoziiert. Zu diesen zählen unter anderem schwerwiegende Hämato- und Neurotoxizitäten, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen, Lymphödeme, Nierenfunktionsstörungen und Haarausfall (2, 42, 43). Die Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie, einschließlich der damit assoziierten Belastungen, wird durch den Einsatz von Rucaparib, verzögert. Im Besonderen ist der Erhalt der damit verbundenen Lebensqualität während der eingeschränkten verbleibenden Lebenszeit für die unheilbar erkrankten Patientinnen essenziell. Auch in der AWMF-Leitlinie zum fortgeschrittenen Ovarialkarzinom heißt es, dass „eine frühzeitige (Folge-)Therapie [...] zu einer früheren Verschlechterung der Lebensqualität und zu mehr Chemotherapie pro Überlebenszeit“ führt (2, 51).

Aufgrund ihrer Krankheitsgeschichte, inklusive der belastenden Nebenwirkungen einer vorangegangenen Chemotherapie, leiden die Patientinnen zudem häufig unter einer ausgeprägten Progredienzangst (44-46), welche eine starke psychosoziale Einschränkung für sie und ihre Familien darstellt.

Für klinische Studien in Anwendungsgebieten mit mehreren möglichen Postprogressionstherapien wie der Studie ATHENA-MONO, stellen intermediäre klinische Endpunkte wie die in der Studie ATHENA-MONO durchgeführte Postprogressions-Endpunkte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation (TFST) und dem Chemotherapie-freien Intervall (CFI) zudem eine wertvolle Unterstützung für den primären Endpunkt PFS dar, da sich somit ein besonders umfassender Ansatz zur Bewertung der unmittelbaren Wirksamkeit der Studienmedikation ergibt, die sich neben einer Verzögerung des Tumorprogresses auch in der Verzögerung der Einleitung einer nachfolgenden Chemotherapie äußert (22). Dies ist von besonders hoher Relevanz, da sich wie zuvor für den Endpunkt PFS erläutert, in der vorliegenden Indikation die Wirksamkeit der Studienmedikation bei alleiniger Betrachtung des Endpunkts OS, aufgrund der variablen Anzahl und Auswahl nachfolgender Therapielinien, nur schwer interpretieren lässt.

In der Bewertung eines anderen PARP-Inhibitors, Olaparib, erkannte der G-BA zudem den Endpunkt TFST (Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie), der auch in der Studie ATHENA-MONO herangezogen wird, als patientenrelevant an, „weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist“. Weiterhin wird dort zur Validität anerkannt, dass „auch in der Versorgungspraxis Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen werden“ (47). Diese Kriterien zur Patientenrelevanz und Validität trifft ebenso auf die weitere Operationalisierung der Endpunktgruppe Postprogression der Studie ATHENA-

MONO, CFI, zu, welches einem durch Patientin und Arzt gemeinsam entschiedenes, somit der Versorgungsrealität entsprechendes Zeitintervall ohne Einsatz einer nachfolgenden Chemotherapie entspricht.

### **Gesundheitszustand: EQ-5D VAS**

Der EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels) ist ein generisches Messinstrument für die patientenberichtete Erhebung des Gesundheitszustandes. Dieser besteht aus einem deskriptiven Teil welcher sich aus den 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala (VAS) zum Gesundheitszustand zusammensetzt. Die deskriptiven Ergebnisse werden in diesem Dossier nicht gezeigt, da diese nur populationsbezogen interpretierbar sind. In dem vorliegenden Nutzendossier wird ausschließlich die EQ-5D VAS ausgewertet. Die EQ-5D VAS bildet eine visuelle Analogskala ab, welche im Standardlayout einer vertikalen Skala einen Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) darstellt. Patientinnen müssen ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand innerhalb dieser Skala abschätzen.

Dabei werden in der Studie ATHENA-MONO nur Studienteilnehmerinnen der ITT-Population ausgewertet, von denen ein Wert zu Baseline und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Hierbei werden die Zeitpunkte für das Ausfüllen der EQ-5D VAS durch die Studienteilnehmerin wie folgt festgelegt:

- innerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen vor Randomisierung (zur Baseline)
- anschließend zum ersten Tag des Zyklus 1 bis 3 und Zyklus 5, sowie nachfolgend alle 12 Wochen in Übereinstimmung mit den Visiten für die Tumor-Scans bis zum Abbruch der Behandlung oder bis zum Cut-Off für die primäre Analyse, je nachdem, was zuerst eintrat
- am Tag der finalen Visite (ggf. der Tag eines Behandlungsabbruchs und/oder die 28-Tage und 5-Monate Sicherheits-Follow Up Visite)

Der letzte Besuch wurde definiert als die letzte Bewertung innerhalb von 28 Tagen nach dem Datum der letzten Dosis der oralen Studienmedikation bei denjenigen, die die orale Behandlung abgesetzt haben, oder vor dem Stichtag des Besuchs bei denjenigen, die die Behandlung noch fortsetzen.

Für die Bewertung der EQ-5D VAS werden für die Studie ATHENA-MONO Verlaufswerte der Kovarianzanalyse (ANCOVA) und der Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM) Analyse sowie die zugehörigen Verlaufskurven abgebildet. Es werden jeweils der Mittelwert (MW) inklusive der zugehörigen Standardabweichung (SD) sowie die zugehörigen kleinste Quadrate Mittelwerte (LS-MW) zum Auswertungszeitpunkt inklusive Standardfehler (SE) dargestellt. Zudem wird die kleinste Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) inklusive des zugehörigen 95 %-KI und p-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt, stratifiziert anhand des Baseline-Wertes und der Randomisierungsfaktoren, HRD-Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und dem Zeitpunkt der Operation als Kovariaten

berechnet wurden. Außerdem wird die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges'g sowie das zugehörige 95 %-KI angegeben.

Zudem wird eine Responderanalyse des Anteils der Patientinnen mit einer klinisch bedeutsamen Veränderung (15 %) der Skalenwerte dargestellt. Dabei wurde das HR sowie das zugehörige 95 %-KI, wie im statistischen Analyseplan präspezifiziert, auf Basis Cox Proportional Hazard Modells, berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Zudem wird der Median mit 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Der im vorliegenden Nutzendossier dargestellte p-Wert wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet ebenfalls stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Ereigniszeitanalyse wird dabei mit der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst.

Die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen wurden anteilig Post-hoc durchgeführt, um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen. Weitere Details zur Operationalisierung und Berechnung des EQ-5D VAS finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.4.

Der EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument, das als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet genutzt wird (52). Als ein patientenberichtetes Instrument ist der EQ-5D einfach in der Handhabung und bereits in über 180 Sprachen übersetzt worden, sowie für unterschiedliche Patientengruppen validiert (53). Da in dem vorliegenden Nutzendossier ausschließlich die EQ-5D VAS ausgewertet wird, zeigt die nachfolgende Darstellung nur die Validität des EQ-5D VAS.

Die Validierung des EQ-5D VAS wurde in einer Studie von de Boer et al. mit 83 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom verifiziert (54). Es wurden hierbei die Konvergenzvalidität, die diskriminante Validität, die Test / Re-Test Reliabilität sowie die Responsivität analysiert. Durch mehrere Validierungsstudien in anderen Indikationen (Rheumatoide Arthritis (55), entzündlichen Darmerkrankungen (56)) kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS durch die Validierungsstudie von de Boer et al. (54) zudem als bestätigt angesehen werden.

Weder für das Erhebungsinstrument EQ-5D 5L noch für die EQ-5D VAS ist eine Validierungsstudie mit Patientinnen mit Ovarialkarzinom zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers bekannt. Jedoch ist die EQ-5D VAS als generisches Instrument in der Nutzenbewertung des IQWiG als patientenrelevant, als auch vom G-BA in den Tragenden Gründen bei der Ableitung des Zusatznutzens von zahlreichen anderen onkologischen Erkrankungen, speziell aber auch beim Ovarialkarzinom (47, 57-60) herangezogen worden.

Die Patientin gibt mit dem EQ-5D VAS eine quantitative Selbstauskunft über ihren Gesundheitszustand ab. Ein verschlechterter Gesundheitszustand hat weitreichende Folgen mit erheblichen Auswirkungen auf alle Bereiche des Lebens. Die Patientenrelevanz ist damit für die Erhebung der EQ-5D VAS zweifelsfrei gegeben. Der mittels der EQ-5D VAS ermittelte

Gesundheitszustand wird auch wie zuvor beschrieben vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren (47, 57, 60) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***FACT-O***

Der patientenberichtete Fragebogen “Functional Assessment of Cancer Therapy – General” (FACT-G) wurde 1987 als allgemeines Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Krebspatienten entwickelt (61) und wurde für diverse Krebstypen validiert. Basierend auf dem FACT-G wurde in der Folge der für das Ovarialkarzinom spezifische FACT-O entwickelt (62, 63). Das Instrument enthält 27 Fragen aus vier Domänen: Physisches Wohlbefinden (PWB; 7 Fragen), soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB; 7 Fragen), emotionales Wohlbefinden (EWB; 6 Fragen) und funktionales Wohlergehen (FWB; 7 Fragen) (61). Jede Frage wird mittels einer 5-Punkte-Likert Skala von der Patientin beantwortet: Von 0 (überhaupt nicht) bis hin zu 4 (sehr). Ein hoher Gesamtscore korrespondiert mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Fall des FACT-O findet sich weiterhin eine Ovarialkarzinom-spezifische Subskala, die 1998 entwickelt wurde und gleichermaßen die 5-Punkte-Skala zur Bewertung der einzelnen Items aufweist (62, 63). Dessen gute Realibilität und Validität wurde bereits im Jahr 2001 beschrieben (62) und wird nachfolgend weiter erläutert. Die Ovarialkarzinom-spezifische Subskala (Version 4) enthält eine Domäne mit 12 Fragen bezüglich Magenschwellung, Gewichtsverlust, Erbrechen, Haarverlust, Magenkrämpfe und Bedenken bezüglich der eigenen Fruchtbarkeit als Negativ-Fragen, sowie Darmkontrolle, Appetit, Auftreten, Empfindung der Weiblichkeit und sexuelles Interesse als Positiv-Fragen (revers-kodiert). Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom zu bestimmen, werden sowohl der generalisierte Teil als auch der Ovarialkarzinom-spezifische Anteil des FACT-O gemeinsam ausgewertet. Dabei ist der Score jeder Skala eine Summierung der umkodierten Fragen-Scores innerhalb jeder Skala. Durch Summierung der Subskalenwerte wird ein Gesamtwert ermittelt. Der FACT-O-Gesamtscore entspricht somit einer Summierung aller Punkte der insgesamt 39 Fragen (27 Fragen + 12 Fragen), während der FACT-O-TOI eine Summierung aller Punkte der insgesamt 26 Fragen aus den Teilskalen PWB, FWB oder OCS (14 Fragen + 12 Fragen) darstellt. Der TOI kann für jede krankheits-, behandlungs- oder zustandsspezifische FACT-Skala berechnet werden. Er ist die Summe aus den Subskalen Physisches Wohlbefinden (PWB), Funktionelles Wohlbefinden (FWB) und der indikationsspezifischen Subskala. Der Studienergebnis-Index ist ein häufig verwendeter Endpunkt in klinischen Studien, der zusätzlich auch unabhängig des sozialen und emotionalen Wohlbefindens Veränderungen der körperlichen/funktionellen Ergebnisse in Kombination mit der krebspezifischen Subskala des FACT-O zeigt (64).

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden für die Studie ATHENA-MONO Verlaufswerte der Kovarianzanalyse (ANCOVA) sowie die zugehörigen Verlaufskurven für den FACT-O Gesamtscore und die einzelnen Subskalen des FACT-O dargestellt. Es werden jeweils der Mittelwert (MW) inklusive der zugehörigen Standardabweichung (SD) sowie die zugehörigen kleinste Quadrate Mittelwerte (LS-MW) zum Auswertungszeitpunkt unter Angabe des Standardfehlers (SE) dargestellt. Zudem wird die

kleinste Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) inklusive des zugehörigen 95 %-KI und p-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt, stratifiziert anhand des Baseline-Wertes und der Randomisierungsfaktoren, HRD-Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und dem Zeitpunkt der Operation als Kovariaten. Außerdem wird die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges'g sowie das zugehörige 95 %-KI angegeben.

Des Weiteren wird eine Responderanalyse des Anteils der Patientinnen mit einer klinisch bedeutsamen Veränderung (15 % der Skalenwerte) der FACT-O-Subskalen, des FACT-O-Gesamtscore und des FACT-O-TOI dargestellt. Die statistische Analyse erfolgt ebenfalls analog zum Endpunkt EQ-5D-VAS. Dabei wurden in der Studie ATHENA-MONO nur Studienteilnehmer der ITT-Population ausgewertet, von denen ein Wert zu Baseline und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Es werden jeweils die Daten für den FACT-O-Gesamtscore, sowie die der einzelnen Subskalen dargestellt. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des FACT-O entsprechen den Zeitpunkten, wie sie zuvor für den Endpunkt EQ-5D VAS beschrieben wurden.

Die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen wurden anteilig Post-hoc durchgeführt, um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen. Weitere Details zur Operationalisierung und Berechnung des FACT-O, des FACT-O-TOI sowie dessen Subskalen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.5.

Laut Vorgaben des FACT-Scoring-Manuals kann in Fällen, in denen einzelne Items bei der Beantwortung durch die Patientin ausgelassen wurden, die Werte der Subskala anhand des Durchschnitts der anderen Antworten in der Skala anteilig berechnet werden. Dies gilt als akzeptabel, solange mehr als 50 % der Items in der Subskala beantwortet wurden. Die Gesamtpunktzahl wird dann aus der Summe der ungewichteten Teilskalenwerte berechnet. Eine FACT-Messung gilt als akzeptabler Indikator für die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten, wenn die Antwortquote bei den einzelnen Items insgesamt mehr als 80 % beträgt. Dies ist nicht zu verwechseln mit der Rücklaufquote der einzelnen Items der Subskala, die eine anteilige Berücksichtigung der fehlenden Items erlaubt, wenn mehr als 50 % der Items beantwortet wurden. Darüber hinaus sollte ein Gesamtscore nur berechnet werden, wenn alle Teilskalen gültige Werte aufweisen (64). Diese Maßgaben wurden in der Studie ATHENA-MONO vollumfänglich berücksichtigt, wodurch eine valide Auswertung des FACT-O Instruments gewährleistet ist.

Die Reliabilität und Validität des FACT-O wurde von Base-Enquist et al. (2001) berichtet (62). Der interne Konsistenzkoeffizient (Cronbachs Alpha) des FACT-O lag bei 0,92, und der Test-Retest-Korrelationskoeffizient des Gesamt-Scores des FACT-O betrug 0,81. Neben dem FACT-O Gesamtscore wiesen auch die Subskalen PWB, EWB und FWB mit Cronbachs Alpha und Test-Retest-Korrelationskoeffizienten größer als 0,8 eine sehr gute Reliabilität auf. Cronbachs Alpha und Test-Retest-Korrelationen zwischen 0,70 und 0,80 zeigten zudem auch für die Subskalen SWB und OCS eine adäquate Reliabilität. Die Korrelationskoeffizienten zwischen dem Gesamtergebnis von FACT-O, den Subskalenwerten von FACT-G und den Subskalenwerten anderer verwandter Instrumente waren wie erwartet (gute konvergente und divergente Validität). Die Scores der Subskalen des FACT-G und der Gesamtwert des FACT-O



waren signifikant unterschiedlich bei unterschiedlichem Performance-Status oder Behandlungsstatus und reagierten empfindlich auf Veränderungen des Performance-Status. Den Validierungsergebnissen von Base-Enquist et al. (2001) zufolge ist der FACT-O ein zuverlässiges und valides Instrument zur Bewertung der ovarialkrebspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patientinnen mit Eierstockkrebs (62).

Die Betrachtung der Patientenrelevanz für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (23) als patientenrelevant. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der patientenberichtete Fragebogen “Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian” (FACT-O) sowie zusätzlich dessen Subskalen und der FACT-O-TOI herangezogen.

Das spezifisch für Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelte Instrument FACT-O ist in diesem Kontext sowohl vom G-BA als auch dem IQWiG in mehreren Nutzenbewertungsverfahren anerkannt worden (47, 57-60). Auch aus Sicht der pharmaand GmbH handelt es sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, operationalisiert durch FACT-O, FACT-O-TOI und dessen Subskalen um einen zweifellos höchst patientenrelevanten Endpunkt.

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation (Rucaparib oder Placebo) wurde innerhalb der Safety-Population evaluiert. Die Safety-Population enthält alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis einer Protokoll-spezifisierten Studienmedikation erhalten haben. Dargestellt sind die Ergebnisse getrennt nach Behandlungsgruppe für die gesamte Safety-Population.

Der Prüfarzt ist für die Bewertung der Sicherheit der Patientinnen und für die Einhaltung des Prüfplans verantwortlich, um die Integrität der Studie zu gewährleisten. Es liegt in der Verantwortung des Prüfarztes, alle während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zu dokumentieren. Das Vorhandensein eines unerwünschten Ereignisses kann aus einem spontanen Bericht der Patientin, aus der körperlichen Untersuchung oder aus speziellen Tests wie dem EKG, Laboruntersuchungen (im Bereich: Hämatologie, klinische Serumparameter, Urinuntersuchungen) oder anderen in der Studie festgelegten Verfahren, wie Untersuchungen der Vitalparameter und des ECOG-Performance-Status, geschlossen werden. Symptome, die die Patientin während der körperlichen Untersuchung spontan meldet, gelten ebenfalls als unerwünschtes Ereignis.

Es werden unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE) dargestellt. TEAE in der Behandlungsphase sind definiert als jegliche unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und UESI, mit einem Auftreten am und nach dem Datum der ersten Dosis der randomisierten Studienmedikation bis zum Datum der letzten Dosis der oralen Studienmedikation (+28 Tage) bzw. zum Datum der letzten Dosis der intravenösen Studienmedikation (+5 Monate), je nachdem, was später eintritt. Ein TEAE steht somit nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung und kann jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds) oder

ein Symptom einer Erkrankung sein, welche zeitlich mit der Anwendung eines Prüfpräparats zusammenfällt. Dazu gehörten auch eine Verschlimmerung bereits bestehender Zustände oder Ereignisse, interkurrente Erkrankungen, Arzneimittelwechselwirkungen oder die signifikante Verschlechterung der in der Studie untersuchten Indikation, die nicht bereits an anderer Stelle im elektronischen Erfassungsbogen unter spezifischen Wirksamkeitsbewertungen erfasst wurde. Vorhersehbare Schwankungen von vorbestehenden Zuständen, einschließlich der untersuchten Krankheit, die keine klinisch bedeutsame Verschlimmerung oder Verschlechterung darstellen, gelten nicht als TEAE. UEs die vor oder nach dem zuvor definierten Erhebungszeitraum eines TEAEs festgestellt werden, werden in den patientenindividuellen Listen festgehalten.

Der **Schweregrad eines UEs** wird nach CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Instituts (NCI) eingestuft. Labordiagnostische Abnormalitäten werden nach NCI-CTCAE v4.03 oder NCI-CTCAE v5.0 eingestuft. UEs, die nicht nach NCI-CTCAE eingestuft werden können, werden wie folgt und im CSR weiter spezifiziert kategorisiert:

- Mild,
- moderat,
- schwer,
- lebensbedrohlich,
- fatal (tödlich).

Neben den UE in unterschiedlichen Schweregraden, werden auch **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** erfasst, die sich, wie im Studienprotokoll und CSR weiter spezifiziert, durch eine oder mehrere der folgenden Charakteristika auszeichnen:

- Tod der Patientin,
- unmittelbar lebensbedrohlich,
- Patientin benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung,
- persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit,
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler,
- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf medizinischer Einschätzung – die Patientinnen gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Eine **Analyse der Gesamtraten der TEAE** wird dargestellt für:

- Jegliche UE
- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Schwerwiegende UE (SUE)

- UE, die zum Therapieabbruch (mit der oralen Studienmedikation) führen
- UE, die zum Therapieabbruch (mit der intravenös verabreichten Studienmedikation) führen
- UE, die zum Therapieabbruch beider Studienmedikationen führen

Ergänzend erfolgt eine **deskriptive Darstellung der Gesamtraten der TEAE** für:

- UE vom CTCAE-Grad 1
- UE vom CTCAE-Grad 2
- UE vom CTCAE-Grad 3
- UE vom CTCAE-Grad 4
- UE vom CTCAE-Grad 5 (UE, die zum Tod führen)
- Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3)

Erfährt eine Patientin mehrmals das gleiche UE, so wird das Auftreten nur einmal gezählt. Tritt ein und dasselbe UE bei einer Patientin mehrfach und in unterschiedlichen Schweregraden auf, so wird dieses Ereignis nur einmal unter Annahme des höchsten Schweregrades in die Auswertung (Anzahl und prozentualer Anteil der Patientinnen mit mindestens einem TEAE mit gegebenem Schweregrad) mit einbezogen.

Die aufgetretenen UE wurden anhand **MedDRA** Version 24.1 oder höher nach der **Systemorganklasse (SOC)** und dem **Preferred Term (PT)** kategorisiert.

Auf der Ebene der SOC und PT wird die Häufigkeit der UE einer Studienteilnehmerin einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet wurden. **Analysen der TEAE nach SOC und PT** werden dargestellt für:

- Jegliche UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$ , zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$ , zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende UE (SUE) mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$ , zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind

Ergänzend erfolgt eine deskriptive Darstellung der TEAE nach SOC und PT für:

- UE, die zum Therapieabbruch führen

Es erfolgt weiterhin eine deskriptive Darstellung der Ereignisraten der **TEAE von besonderem Interesse (UESI)**:

- Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- Akute Myeloische Leukämie (AML)
- Pneumonitis

Analysen der UESI werden dargestellt für:

- Jegliche UE

Nach dem 28-Tage-Fenster der Nachbeobachtung (nach Verabreichung der letzten Dosis oraler Studienmedikation) bzw. dem 5-Monats-Fenster (nach Verabreichung der letzten Dosis intravenöser Studienmedikation) der Sicherheit von Rucaparib werden nur SUE sowie UESI der Kategorie Pneumonitis, die als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet werden, erfasst. UESI der Kategorien MDS und AML werden auch unabhängig einer möglichen Kausalität über diese Zeitfenster hinaus gemeldet. Alle anhaltenden SUE, UESI oder behandlungsbedingten schweren UE des CTCAE Grades 3 oder 4 werden bis zum Verschwinden, bis zur Stabilisierung oder bis zum Verlust der Patientin aus der Nachbeobachtung verfolgt.

Die kumulative Häufigkeit von UEs wird mittels Kaplan-Meier-Kurven präsentiert und die mediane Zeit (Monate) bis zum Beginn eines UE wird mit einem Konfidenzintervall von 95 % berechnet.

Zur statistischen Analyse des Auftretens von TEAEs wurde das HR sowie das zugehörige 95 %-KI auf Basis Cox Proportional Hazard Modells berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Im vorliegenden Nutzendossier wird der p-Wert mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet, ebenfalls stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen wurden anteilig Post-hoc durchgeführt, um die Vorgaben des G-BA zu erfüllen.

#### *Betrachtung der Patientenrelevanz für die Endpunktgruppe Sicherheit und Verträglichkeit*

Die Sicherheit und Verträglichkeit gehören zu den klassischen Sicherheitsendpunkten der Nutzenbewertung durch den G-BA und werden als patientenrelevant eingestuft. Die Erfassung und Auswertung unerwünschter Ereignisse sind erforderlich, um den potenziellen Schaden eines Wirkstoffes einschätzen zu können. 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.

Die Schweregrade der auftretenden TEAE werden entsprechend der aktuellen Version der NCI CTCAE dokumentiert. Die Einordnung der TEAE erfolgt anhand der aktuellen Version der MedDRA nach SOC und PT. Die Erhebung der TEAE erfolgt in der vorliegenden Studie ATHENA-MONO somit gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis, entspricht internationalen Standards und ist validiert (18) (65).

#### 4.2.5.2.3 Statistische Analysen

Die jeweils verwendete Analysepopulation in der Studie ATHENA-MONO ist in der Operationalisierung zu jedem Endpunkt spezifiziert. Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, zugehöriges zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Quantitative Variablen werden mit deskriptiven Statistikangaben präsentiert. Dazu gehören: Anzahl der Patientinnen in der Analyse-Population (N), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und /oder Median. Kontinuierliche Variablen können zudem mit der Angabe von Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt werden. Kategorische Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt. Es wird jeweils der Median zusammen mit einem 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

Um die Gesamtfehlerrate vom Typ 1 zu gewährleisten, wird zudem im statistischen Analyseplan beim Testen der primären und sekundären Endpunkte für ATHENA-MONO ein hierarchisches Step-Down-Verfahren präspezifiziert, welches besagt, dass die statistische Signifikanz für jeden der Endpunkte nur dann als gegeben betrachtet wird, wenn auch die vorangegangenen Endpunkte in der Hierarchie des Step-Down-Verfahrens (startend mit dem primären Endpunkt invPFS) auf dem Signifikanzniveau von beidseitig 0,025 statistisch signifikant sind.

Zur statistischen Analyse der Ereigniszeitanalysen (z. B. OS, PFS) wurde das Hazard Ratio (HR) sowie das zugehörige 95 %-KI, wie im statistischen Analyseplan präspezifiziert, auf Basis des Cox Proportional Hazard Models berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Es werden die Mediane mit 95 %-Konfidenzintervall und Ereignisraten dargestellt. Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten p-Werte wurden mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet, ebenfalls stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Ereigniszeitanalysen werden dabei mit der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst.

Für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D VAS werden zusätzlich die Verlaufswerte, inklusive der zugehörigen Verlaufskurven, für die ANCOVA- und MMRM-Analyse dargestellt. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-O werden ebenfalls die Verlaufswerte der ANCOVA-Analyse für den FACT-O-Gesamtscore, sowie für die einzelnen Subskalen, inklusive der Verlaufskurven dargestellt.

Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Auswertung und Darstellung befinden sich in den jeweiligen Operationalisierungen in der Ergebnisbeschreibung (Abschnitt 4.3.1.3).

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse

nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> 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 verwendet<sup>6</sup> 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<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Dem Dossier zur Nutzenbewertung liegt ausschließlich supportiv die randomisiert kontrollierte Studie ATHENA-MONO zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

#### **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.*

Gemäß statistischem Analyseplan der Studie ATHENA-MONO werden präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt invPFS durchgeführt (66). Die Ergebnisse der im Studienbericht berichteten Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit den Hauptanalysen des primären Endpunkts (18). In diesem Dossier zur Nutzenbewertung von Rucaparib werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen, auch aufgrund der rein supportiven Darstellung der Studie ATHENA-MONO, nicht gesondert berichtet.

#### **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 ).

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.*

#### **4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen**

Aufgrund der rein supportiven Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Rucaparib, ohne formale Ableitung eines Zusatznutzens, werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

#### **4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen**

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen**

Nicht zutreffend.

#### **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 darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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 ist<sup>12</sup>.

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). {Gartlehner, 2008 #522; Sutton, 2008 #533; Song, 2009 #505; Salanti, 2009 #531} Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

---

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

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

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Die zulassungsrelevante Studie ATHENA-MONO bildet die zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung relevante zVT „beobachtendes Abwarten“ über den Placebo-Arm adäquat ab. Durch die heute verfügbaren hochwirksamen PARP-Inhibitoren wurde der Therapiestandard jedoch weiterentwickelt, was sich in den aktualisierten Leitlinien widerspiegelt (2, 4, 16). Ein beobachtendes Abwarten stellt keine adäquate Option in der klinischen Realität mehr dar und wird daher nach aktuellen Therapiestandards auch aus Sicht des G-BA, gegenwärtig nicht als zVT betrachtet (15). Der G-BA bestimmte im Rahmen des Beratungsgesprächs, stattgefunden am 13. Oktober 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-213), gemäß § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®), eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als zVT für Rucaparib in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet (15). Daher erfolgt mit der supportiven Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Dossier zwar die Darstellung der verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib in der vorliegenden Indikation, jedoch wird folglich anhand der Studie ATHENA-MONO keine Herleitung des Zusatznutzens durchgeführt, da diese die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung aufgrund der gegenwärtigen zVT-Situation nicht mehr hinreichend adressieren kann.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde dennoch geprüft, ob sich geeignete randomisiert kontrollierte Studien mit einer patientenindividuell zugeordneten Therapie (vor Randomisierung), bestehend aus einer Monotherapie aus Niraparib oder einer Monotherapie aus Olaparib, für die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der Studie

ATHENA-MONO identifizieren lassen. Es wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen die Monotherapie aus Olaparib bzw. die Monotherapie aus Niraparib gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation verabreicht wurde und der Studienärztin bzw. dem Studienarzt die Möglichkeit einer patientenindividuellen Therapieentscheidung vor Randomisierung gegeben wurde (9, 17). Nur über die patientenindividuelle Therapieentscheidung kann gewährleistet werden, dass die Patientinnen im Fall einer Zuteilung in einen Verum-Arm, einen bestmöglichen Therapieerfolg mittels der in Frage kommenden Therapieoptionen erzielen können.

Für die Studiensuche zur Durchführung eines indirekten Vergleichs wurden die weiteren Bestandteile der zVT; die patientenindividuelle Auswahl aus einer Monotherapie aus Bevacizumab bzw. die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab, nicht weiter berücksichtigt. Dies erfolgte vor dem Hintergrund, dass sowohl die Monotherapie aus Bevacizumab (erfordert Bevacizumab-Vorbehandlung in der Erstlinienbehandlung) als auch die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab (erfordert Bevacizumab-Vorbehandlung in der Erstlinienbehandlung sowie Vorliegen einer tBRCA-Mutation), aufgrund ihres spezifischen Zulassungsstatus für einen indirekten Vergleich über den Placebo-Arm der ATHENA-MONO Studie quantitativ nicht hinreichend abgebildet werden können. Der Anteil der Patientinnen im Placebo-Arm der Studie ATHENA-MONO, die entsprechende Zulassungskriterien für eine mögliche Behandlung mit Bevacizumab oder der Kombination aus Olaparib mit Bevacizumab erfüllen, ist zu gering, als dass ein indirekter Vergleich für diese zVT-Optionen anhand geeigneter Patientinnen statistisch belastbare Ergebnisse generieren könnte (Anteil/Anzahl der Patientinnen mit Bevacizumab-Vorbehandlung 10,8 %; 12 von 111 Patientinnen) (18).

Auf eine Beschreibung der Methodik eines indirekten Vergleichs wird an dieser Stelle verzichtet, da keine Studien identifiziert werden konnten, die einen indirekten Vergleich erlauben.

### 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
ATHENA-MONO	ja	ja	laufend	Studiendauer ereignisgesteuert; <u>Datenschnitt:</u> 23.03.2022 (Interimsanalyse)	Interventionsarm: Rucaparib Vergleichsarm: Placebo

*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 Informationen in Tabelle 4-4 wurden letztmalig am 14. November 2023 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine klinische Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie, vorgelegt (ATHENA-MONO), welche in diesem Nutzendossier supportiv für die Darstellung der vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib dargestellt wird.

*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	

Die zulassungsrelevante Studie ATHENA-MONO bildet die zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung relevante zVT „beobachtendes Abwarten“ mit dem Placebo-Arm adäquat ab. Durch die heute verfügbaren hochwirksamen PARP-Inhibitoren wurde der Therapiestandard jedoch weiterentwickelt, was sich in den kürzlich aktualisierten Leitlinien widerspiegelt (2, 4, 16). Ein beobachtendes Abwarten stellt keine adäquate Option in der klinischen Realität mehr dar und wird daher nach aktuellen Therapie-Standards und wie vorbeschrieben auch aus Sicht des G-BA, gegenwärtig nicht als zVT betrachtet (15). Anhand der Studie ATHENA-MONO soll daher der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden. Die rein supportive Darstellung der Studie ATHENA-MONO dient dennoch der Darstellung der vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib in der vorliegenden Indikation gegenüber dem Komparator Placebo.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib wurde am 02. November 2023 durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 470 Treffer identifiziert. Bei 97 dieser Treffer handelte es sich um Duplikate. Die verbleibenden 373 Treffer wurden somit anhand des Titels und des Abstracts überprüft, wovon 355 Treffer als nicht relevant eingeschätzt wurden. Von den verbleibenden 18 Treffern wurden im Volltext-Screening alle Treffer als nicht relevant ausgeschlossen. Insgesamt 9 Treffer wurden aufgrund einer abweichenden Patientenpopulation ausgeschlossen (Ausschlussgrund A1). In 6 Fällen handelte es sich um eine abweichende Vergleichstherapie (Ausschlussgrund A3). 2 Treffer wurden ausgeschlossen, weil die dargelegten Daten nicht in randomisierten, kontrollierten Studien erhoben worden sind (Ausschlussgrund A5). Ein Treffer wurden ausgeschlossen, weil es sich nicht um Volltextpublikationen mit primären Studiendaten handelte (Ausschlussgrund A8). In der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertende Arzneimittel Rucaparib wurde somit keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

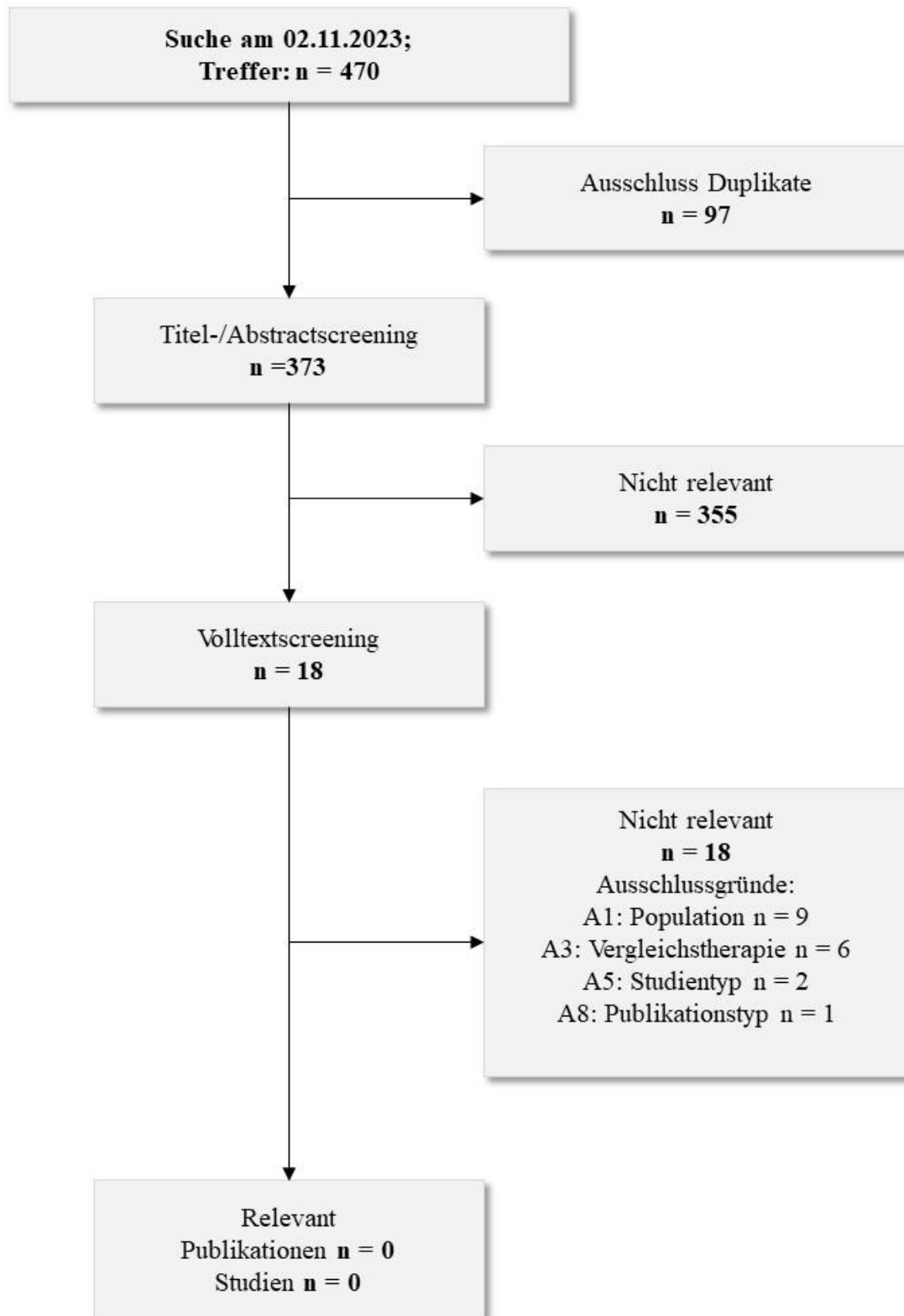


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
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.				

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in Studienregistern wurde am 14. November 2023 in allen Studienregistern durchgeführt. Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib in der vorliegenden Therapiesituation identifiziert, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

In dem Studienregister Clinicaltrials.gov wurden insgesamt 15 Treffer für das zu bewertende Arzneimittel Rucaparib im Anwendungsgebiet zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), identifiziert. Davon wurden 5 Treffer aufgrund einer abweichenden Patientenpopulation ausgeschlossen (Ausschlussgrund A1). Weitere 3 Treffer wurden ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden



Intervention oder Dosierung (Ausschlussgrund A2). Bei 2 Treffern lag eine abweichende Vergleichstherapie vor (Ausschlussgrund A3) und bei weiteren 5 Treffern handelte es sich nicht um eine RCT (Ausschlussgrund A5).

Im EU Clinical Trials Register wurden für Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet 12 Treffer identifiziert. Davon wurden 5 Treffer aufgrund einer abweichenden Patientenpopulation ausgeschlossen (Ausschlussgrund A1). 1 Treffer wurde ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden Intervention (Ausschlussgrund A2). Bei 2 Treffern lag eine abweichende Vergleichstherapie vor (Ausschlussgrund A3) und bei 4 Treffern handelte es sich nicht um RCT (Ausschlussgrund A5).

Bei der Suche im WHO-Suchportal der International Clinical Trials Registry Plattform wurden für Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet 17 Einträge aus 15 Studien gefunden. Davon wurden 5 Studien aufgrund einer abweichenden Patientenpopulation ausgeschlossen (Ausschlussgrund A1). Weitere 4 Treffer wurden ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden Intervention oder Dosierung (Ausschlussgrund A2). Bei 3 Treffern lag eine abweichende Vergleichstherapie vor (Ausschlussgrund A3) und bei 3 Studien handelte es sich nicht um eine RCT (Ausschlussgrund A5).

Im Suchportal Clinical Data der European Medicines Agency wurde für das zu bewertende Arzneimittel Rucaparib kein Suchtreffer erzielt.

Das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) lieferte für die Suche nach Rucaparib bzw. Rubraca® einen Eintrag. Bei der Sichtung des Ergebnisberichts unter der Funktion „Zusatzdokumente“ wurde dieser Treffer aufgrund einer abweichenden Patientenpopulation ausgeschlossen.

#### **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 <sup>a</sup>	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)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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 Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 20. November 2023 durchgeführt. Es wurden in der Suche auf der Internetseite des G-BA keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), identifiziert.

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

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib identifiziert, welche die im G-BA-Beratungsgespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie im Studiendesign abbildet (Beratungsanforderung 2023-B-213) (15). Dennoch wird die Zulassungsstudie ATHENA-MONO (NCT03522246) supportiv im vorliegenden Dossier dargestellt, um die verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib in der vorliegenden Indikation gegenüber dem Komparator Placebo ergänzend darzulegen. Anhand der Studie ATHENA-MONO wird jedoch kein formaler Zusatznutzen abgeleitet.

#### 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.*

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ATHENA-MONO	RCT, doppelblind, parallel, Placebo-kontrolliert, Phase III, multizentrisch	Erwachsene Frauen $\geq 18$ Jahre, mit neu diagnostiziertem, <i>high-grade</i> , fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III/IV), endometrischem, epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom, die eine platinbasierte Chemotherapie und Operation erhalten haben und sich in kompletter oder partieller Remission befinden.	<b>ITT-Population (n = 538):</b> Rucaparib (n = 427) Placebo (n = 111) Zuteilung zu den Behandlungsgruppen 4:1	<b>Screening:</b> Screening-Phase von bis zu 120 Tagen vor der Randomisierung  <b>Randomisierung:</b> Innerhalb von 8 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Zyklus der Erstlinien-Chemotherapie  <b>Doppelt-verblindete Behandlungsphase:</b> Behandlung für 24 Monate <i>orale Medikation:</i> durchgehende 28-tägige Behandlungszyklen <i>IV Medikation:</i> 30-minütige Infusion an Tag 1 von jedem 28-tägigen Zyklus, ab dem 2. Zyklus  <b>Safety Follow-up:</b> Alle 12 Wochen für 3 Jahre, danach alle 24 Wochen bis zum	<b>Ort:</b> 238 Studienzentren weltweit (Australien, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Deutschland, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Singapur, Südkorea, Spanien, Schweden, Taiwan, der Türkei, UK und USA)  <b>Zeitraum:</b> Erste Patientin eingeschlossen: 01. Oktober 2018 Letzte Patientin eingeschlossen: 30. September 2020 Datum des Berichtes: 01. August 2022	<b>Primärer Endpunkt:</b> invPFS  <b>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</b> bcrPFS, Lebensqualität (FACT-O), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), OS, Postprogression (CFI, TFST), Sicherheit und Verträglichkeit, Pharmakokinetik von Rucaparib

---

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

---

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
						Krankheitsprogress; Tod oder Lost-to- Follow-up
<p>Abkürzungen: bicrPFS: Verblindete unabhängige Überprüfung des PFS durch ein zentrales Komitee; EQ-5D: Euro-Quality of Life 5D; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; inv: Prüfarzt; ITT: Intention-To-Treat; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).</p>						

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

Studie	Rucaparib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ATHENA-MONO	Rucaparib, Startdosis 600 mg peroral, 2x täglich im Abstand von ca. 12 h und bestmöglich zur gleichen Zeit, Einnahme als unzerkaute Tablette mit Wasser auf nüchternen oder vollen Magen, Einnahme in 28-tägigen Zyklen + intravenös verabreichtes Placebo.	Placebo peroral, 2x täglich im Abstand von ca. 12 h und bestmöglich zur gleichen Zeit, Einnahme als unzerkaute Tablette mit Wasser auf nüchternen oder vollen Magen, Einnahme in 28-tägigen Zyklen + intravenös verabreichtes Placebo.	<b>Vorbehandlung:</b> 4-8 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie, mit mindestens 4 erhaltenden Zyklen der Platin-Taxan-Kombination in der Erstlinie.
Abkürzungen: ca.: zirka; h: Stunden; mg: Milligramm. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).			

*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 und Studiendurchführung

Bei der Studie ATHENA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie zur Beurteilung von Rucaparib als Monotherapie und in Kombination mit Nivolumab bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem epitheliale Eierstock-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf ihre platinbasierte Erstlinientherapie angesprochen haben. Die Gesamtstudie ATHENA beinhaltet die Teilstudien ATHENA-MONO und ATHENA-COMBO (siehe Abbildung 4-2) (18).

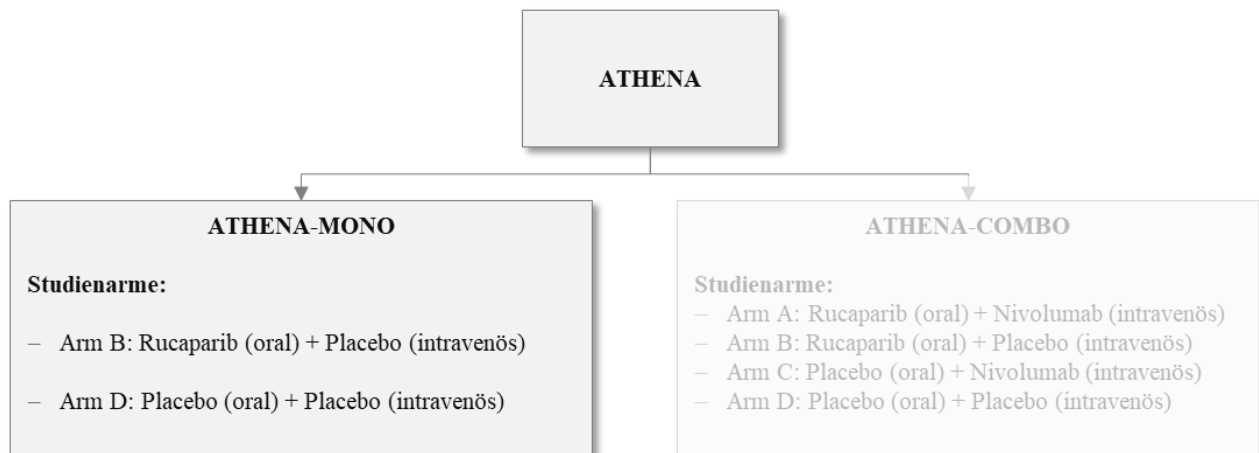


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie ATHENA und Aufteilung in die Teilstudien ATHENA-COMBO und ATHENA-MONO.

Für die supportive Darstellung der Daten zum Gesamtüberleben, Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet werden ausschließlich die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie ATHENA-MONO herangezogen, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib als Monotherapie (Arm B) im Vergleich zu Placebo (Arm D) untersucht wird. Die Teilstudie ATHENA-COMBO wird lediglich zur Übersicht der Gesamtstudie ATHENA dargestellt und ist für die Nutzenbewertung von Rucaparib als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zu berücksichtigen.

Die für die Zusatznutzenbewertung relevante Studie ATHENA-MONO besteht aus einer Screening-Phase gefolgt von einer bis zu zweijährigen doppelblinden Behandlungsphase sowie einer unverblindeten Follow-up-Phase. Die erste Patientin der Studie wurde am 01. Oktober 2018 und die letzte Patientin am 30. September 2020 randomisiert. Zum Zeitpunkt des im vorliegenden Dossier dargestellten Datenschnitts vom 23. März 2022 lag die Randomisierung der letzten Patientin bereits mindestens 1,5 Jahre zurück.

### ***Ort der Durchführung***

Die Studie wurde weltweit in 238 Studienzentren durchgeführt, mit Zentren in Australien, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Deutschland, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Singapur, Südkorea, Spanien, Schweden, Taiwan, der Türkei, UK und den USA.

### ***Screening und Studieneinschluss***

Die Patientinnen müssen vor der Aufnahme in die Studie archiviertes Tumorgewebe oder eine Screening-Biopsie zur zentralen Laboranalyse zur Verfügung stellen. Gene von Interesse werden mithilfe eines *next-generation sequencing* (NGS)-Tests sequenziert, der eine Reihe von karzinogenen Markern untersucht, einschließlich BRCA1/2 und den Grad des Verlusts der

Heterozygotität (LOH) im Tumor. Die Ergebnisse des NGS-Tests werden verwendet, um die Patientinnen in die folgenden genetischen Gruppen einzuteilen:

- tBRCA (BRCA1- oder BRCA2-Mutation)
- non-tBRCA LOH<sup>high</sup> (LOH  $\geq$  16 %)
- non-tBRCA LOH<sup>low</sup> (LOH  $<$  16 %)
- non-tBRCA LOH<sup>unknown</sup>

Der pharmazeutische Unternehmer bleibt gegenüber allen NGS-Testergebnissen (einschließlich aller tBRCA-Ergebnisse) sowie den bestehenden lokalen BRCA-Testergebnissen bis zum Ende der primären Wirksamkeitsanalyse verblindet. Eine Aufnahme in die Studie erfolgt im Anschluss an das Screening, wenn die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt werden.

Die Randomisierung der teilnahmeberechtigten Patientinnen in die jeweiligen Behandlungsarme muss innerhalb von 8 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Zyklus der Chemotherapie erfolgen und ist stratifiziert anhand folgender Faktoren:

- **HRD-Status** (tBRCA, non-tBRCA LOH<sup>high</sup>, non-tBRCA LOH<sup>low</sup>, non-tBRCA LOH<sup>unknown</sup>), welcher durch ein Zentrallabor festgestellt wurde,
- **Krankheitsstatus nach der Chemotherapie** (Resterkrankung vorhanden ja/nein) und
- **Zeitpunkt der Operation** (primäre Operation vs. Intervall debulking Operation).

Der Beginn der Behandlung mit der jeweilig zugeteilten Studienmedikation musste innerhalb von 3 Tagen nach Studieneinschluss oder Randomisierung erfolgen.

#### *Einschlusskriterien*

In die Studie ATHENA-MONO wurden erwachsene Patientinnen mit einem neu diagnostizierten, histologisch bestätigten, fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III/IV) *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom aufgenommen, die eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie und eine zytoreduktive Operation, einschließlich mindestens einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie und partieller Omentektomie, entweder vor einer Chemotherapie (Primäreingriff) oder nach neoadjuvanten Chemotherapie abgeschlossen haben und auf ihre erste platinbasierte Behandlung entweder vollständig oder partiell angesprochen haben und im Anschluss an die Chemotherapie innerhalb von 8 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Zyklus der randomisiert worden sein.

Dabei sollten die Patientinnen im Rahmen der Erstlinienbehandlung mindestens 4 bis 8 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie gemäß der klinischen Standardpraxis, einschließlich mindestens 4 Zyklen einer Platin-/Taxan-Kombination, erhalten haben, wobei eine Patientin, deren Ansprechen auf die Therapie nur partiell war, mindestens 6 Zyklen durchlaufen haben musste. Eine Behandlung mit Bevacizumab war während der Chemotherapie erlaubt, jedoch nicht im Rahmen der Erhaltungstherapie.



Im Anschluss an die Chemotherapie und der zytoreduktive Operation sollte nach Ermessen des Prüfarztes zu keinem Zeitpunkt der Erstlinienbehandlung ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt worden sein, weder radiologisch noch durch Anstieg des Tumormarkers CA-125. Zudem sollte nach einer vollständigen Resektion (R0) durch primäre- oder Intervall debulking Operation zur Zytoreduktion auf Basis der RECIST v1.1 Kriterien kein Hinweis auf eine messbare Erkrankung bestehen. Wenn nach der zytoreduktiven Operation und vor der Chemotherapie eine messbare Krankheit vorlag, mussten die Patientinnen mindestens ein partielles oder vollständiges Ansprechen gemäß RECIST v1.1 zeigen und wenn nach der Operation lediglich eine nicht messbare Erkrankung vorlag, musste wenigstens ein Ansprechen anhand des Tumormarkers CA-125 vorliegen. Wenn die CA-125-Messungen vor der Behandlung unterhalb der Obergrenze des Normalbereichs lag, kam die Patientin für die Randomisierung in Frage, und eine zweite Probe war nicht erforderlich. Lag der erste Wert der CA-125-Messungen oberhalb der Obergrenze des Normalbereichs, musste eine zweite Messung mindestens 7 Tage nach der ersten durchgeführt werden. Sofern dieser Wert  $\geq 15\%$  über dem ersten Wert lag, war die Patientin nicht teilnahmeberechtigt.

Außerdem musste für den Studieneinschluss ausreichend Formalin-fixiertes und in Paraffin-eingebettetes (FFPE)-Tumorgewebe aus der zytoreduktiven Operation (für die geplanten Analysen zur Verfügung stehen. Weitere Einschlusskriterien umfassten eine ausreichende Organfunktion, welche unter anderem eine ausreichende Knochenmarks-, Leber, und Nierenfunktion und einen Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG)-Status von 0 oder 1 einschloss (siehe Anhang 4-E).

#### *Ausschlusskriterien*

Ausgeschlossen von der Studie ATHENA-MONO wurden Patientinnen mit nicht-epithelialen Tumoren (reine Sarkome) oder Ovarialtumoren mit geringem malignem Potenzial (Borderline-Tumore) oder muzinöse Tumoren. Zudem durfte keine aktive zweite bösartige Erkrankung, vorliegen. Patientinnen mit einer vollständig behandelten bösartigen Erkrankung in der Vorgeschichte, bei der seit 3 Jahren vor Studieneinschluss keine Hinweise für eine aktive Krebserkrankung aufgetreten sind, oder Patientinnen mit einem geheilten Niedrigrisikotumor (z. B. Gebärmutterhals- oder Endometriumkrebs im Frühstadium), durften an der Studie teilnehmen. Des Weiteren wurden Patientinnen mit bekannten Metastasen im zentralen Nervensystem und Patientinnen, die jegliche abweichende der für den Studieneinschluss erforderlichen Erstlinientherapie mit Platin des Ovarialkarzinoms erhalten haben. Eine laufende Hormonbehandlung für zuvor behandelten Brustkrebs ist zulässig, eine hormonelle Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms ist jedoch nicht zulässig.

Außerdem wurden schwangere oder stillende Patientinnen, Patientinnen die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments eine Chemotherapie und/oder einer durch die Chemotherapie bedingte, bestehende UE ( $>$  NCI-CTCAE Version 5.0 Grad 1, mit Ausnahme von Grad 2 nicht-hämatologische Toxizität wie Alopezie, periphere Neuropathie, Grad 2 Anämie mit Hämoglobin  $\geq 9$  g/dL) und Patientinnen, bei denen während der letzten 2 Zyklen der platinbasierten Chemotherapie eine Drainage einer Aszites durchgeführt wurde von der Studie ausgeschlossen.

Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen, bei denen ein Hinweis auf eine interstitielle Lungenerkrankung, aktive Pneumonie, Myokarditis oder eine Vorgeschichte mit Myokarditis vorlag. Weiterhin wurden Patientinnen mit einer aktiven, bekannten oder vermuteten Autoimmunerkrankung (z. B. Autoimmun Hepatitis), Patientinnen mit einer Erkrankung, welche eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erforderlich machten, sowie Patientinnen mit bekannter oder bestehender HIV-Infektion (bzw. erworbenem Immunschwächesyndrom (AIDS)) von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Patientinnen mit einem positiven Testergebnis für das Hepatitis B-Virus (HBV) und/oder einer bekannte Hepatitis B-Infektion in der Vorgeschichte (einschließlich Patientinnen mit nicht nachweisbarer HBV-DNA und inaktiven Trägern) oder mit einem positiven Testergebnis für Hepatitis C-Antikörper (Anti-HCV; außer bei negativer HCV-RNA) durften ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen werden.

Weitere Ausschlussgründe beinhalteten einen vorbestehender Duodenalstent und/oder ein gastrointestinaler Defekt der Patientinnen, der nach Ermessen des Prüfarztes die Einnahme der Studienmedikation beeinträchtigen könnte, einen Krankenhausaufenthalt wegen eines Darmverschlusses innerhalb von 12 Wochen vor Aufnahme in die Studie und kleinere nicht studienbezogener chirurgische Eingriffe (z. B. Legen eines zentralvenösen Zugangs) innerhalb von 5 Tagen oder größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments, oder das Vorhandensein jeglicher anderen Erkrankung, die das mit der Studienteilnahme verbundene Risiko erhöht oder die Interpretation der Studienergebnisse behindert.

### ***Doppelt-verblindete Behandlungsphase***

Die doppel-verblindete Behandlungsphase setzt sich aus mehreren kontinuierlichen 28-tägigen Behandlungszyklen zusammen. Zu Beginn des ersten Behandlungszyklus wird zunächst mit der Verabreichung der oralen Studienmedikation als Monotherapie (Rucaparib oder Placebo) begonnen und während des ganzen Zyklus fortgeführt.

Zusätzlich zu der oral eingenommenen Studienmedikation werden die Patientinnen ab dem zweiten Behandlungszyklus alle 28 Tage mit dem intravenös verabreichten Placebo behandelt. Die Behandlung mit der intravenös verabreichten Intervention erfolgt für 24 Monate ab dem Zeitpunkt des geplanten Beginns der Behandlung mit der kombinierten Studienintervention (oral + intravenös), oder bis zur Krankheitsprogression, einer inakzeptablen Toxizität oder dem Entzug der Einwilligung durch die Patientinnen, je nachdem, was davon zuerst eintritt.

In den ersten beiden Behandlungszyklen wird jeweils an Tag 1 sowie an Tag 15 eine Visite durchgeführt, während in allen folgenden Behandlungszyklen jeweils an Tag 1 jedes Zyklus eine Visite stattfindet. Nach Beginn der oralen/intravenösen-Kombinationsbehandlung an Tag 1 von Zyklus 2 werden die Patientinnen für die ersten drei Jahre alle 12 Kalenderwochen auf ihren Krankheitsstatus gemäß RECIST v1.1 untersucht. Dabei wird der erste Scan 16 Wochen nach Beginn der oralen Studienbehandlung durchgeführt, wobei eine flexible Terminierung innerhalb von einer Woche vor dem geplanten Datum des Bildgebungsverfahrens

zulässig ist. Anschließend findet die Bewertung des Krankheitsstatus bis zur objektiven radiologischen Krankheitsprogression alle 24 Wochen statt.

Der Krankheitsstatus wird auch bei Abbruch der Behandlung und bei klinischer Notwendigkeit bewertet. Die Progression der Erkrankung wird ausschließlich nach RECIST v1.1 Kriterien bewertet. Patientinnen, bei denen die Erkrankung gemäß RECIST v1.1 fortschreitet, werden von der Behandlung ausgeschlossen und treten in die Nachbeobachtungsphase der Studie ein. Wenn eine Patientin die Kriterien für eine Progression der Erkrankung nach RECIST v1.1 erfüllt hat, aber nach Ansicht des Prüfarztes noch von der Studienmedikation profitiert, wird die Fortsetzung der Behandlung für eine Dauer von maximal 24 Monaten nach dem geplanten Beginn der oralen/intravenösen-Kombinationstherapie der Studie in Betracht gezogen.

### *Interventionen*

Die orale Studienmedikation nahmen die Patientinnen im Einklang mit der Produktinformation als Tabletten á 600 mg Rucaparib oder der entsprechenden Menge Placebo zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden oral ein, beginnend an Tag 1 des ersten Zyklus (siehe Tabelle 4-10) (1). Die Einnahme der oral eingenommenen Studienmedikation wurde während des ganzen Zyklus fortgeführt. Dosisanpassungen der oralen Studienmedikation (Rucaparib oder Placebo) und Absetzen der Medikation waren erlaubt, wenn dies nach Ermessen des Prüfarztes aufgrund von Toxizität, oder aus anderen im Protokoll präspezifizierten Gründen erforderlich war. Eine Dosisescalation (nach zuvor reduzierter Dosis) war ebenfalls möglich, wenn eine Verbesserung der Toxizität nach Ermessen des Prüfarztes zu beobachten war. Eine Übersicht der möglichen Dosisanpassungen der oralen Studienmedikation während der Studie ATHENA-MONO ist in Tabelle 4-11 dargestellt.

Zusätzlich zu der oral eingenommenen Studienmedikation bekamen die Patientinnen in beiden Studienarmen alle 28 Tage ein Placebo intravenös verabreicht. Die intravenös verabreichte Intervention ist jedoch lediglich für die Beurteilung von Rucaparib als Kombinationstherapie relevant und ist für die Nutzenbewertung von Rucaparib als Monotherapie nicht von Bedeutung.

Tabelle 4-11: Schema der möglichen Dosisanpassungen der oralen Studienmedikation (Rucaparib oder Placebo)

<b>Start Dosis</b>	<b>600 mg (2x täglich)</b>
Dosis Reduktionslevel: -1	500 mg (2x täglich)
Dosis Reduktionslevel: -2	400 mg (2x täglich)
Dosis Reduktionslevel: -3 <sup>a</sup>	300 mg (2x täglich)
<p>a: Vor der Reduzierung auf Dosisstufe 3 war eine Rücksprache mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors erforderlich. Eine Dosisreduktion unter 300 mg (2x täglich) war nach Rücksprache mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors ebenfalls möglich.</p> <p>Abkürzungen: mg: Milligramm.</p> <p>Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).</p>	

### *Relevante Zielkriterien*

Während der Behandlungsphase werden die Patientinnen hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung überwacht. Die Untersuchungen beinhalten das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE), körperliche Untersuchungen, Überprüfung der Vitalparameter und Gewichtsmessung, zentrale Hämatologie, Serumchemie und CA-125-Messung. Des Weiteren werden begleitende Medikationen, Therapien und Verfahren sowie der ECOG-Performancestatus überprüft und eine Bewertung des Krankheitsstatus vorgenommen. Zudem erfolgt eine ctDNA-Analyse, die Erhebung der Verabreichung und Nachverfolgbarkeit der Studienmedikation, sowie eine Bewertung der patientenberichteten Endpunkte (patient-reported outcomes; PRO). EKGs und Urinuntersuchungen werden je nach klinischer Indikation durchgeführt. Zusätzlich werden Blutproben entnommen, um festzustellen, ob eine identifizierte Mutation keimbahnspezifischen oder somatischen Ursprungs ist.

### *Verblindung*

Bei der Studie ATHENA-MONO handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie. Die Patientinnen, das Personal, einschließlich des Prüfarztes und jeglicher Endpunkterheber, sowie alle an der Auswertung der Studie beteiligten Personen sind hinsichtlich der Studienmedikation verblindet. Die einzige Ausnahme stellt der unverblindete Apotheker dar, der für die Zubereitung der intravenös verabreichten Studienintervention zuständig ist.

Der Prüfarzt, jegliches Personal des Studienzentrums und alle Mitarbeiter des Sponsors hatten während der Studie keinen Zugang zum Randomisierungsschema, es sei denn, es handelte sich um einen medizinischen Notfall. Im Fall eines medizinischen Notfalls kann die Behandlungszuteilung für einzelne Patientinnen mithilfe der IRT entblindet werden. Das Modul zur Entblindung der Behandlungszuweisung ist nur für autorisiertes Studienpersonal zugänglich. Unerwünschte Ereignisse per se stellen keinen Grund dar, um eine Entblindung vorzunehmen. Eine Entblindung erfolgt ausschließlich im Falle von solchen medizinischen Notfällen, welche eine explizite Kenntnis der verabreichten Behandlung erfordern, um das weitere Vorgehen zu bestimmen.

Die Patientinnen, der Prüfarzt, jegliches Studienpersonal sowie das Studienteam des Sponsors und seine Vertreter sind zudem gegenüber dem Tumor-HRD Status des Patientinnen verblindet. Vor der Aufnahme in die Studie erhält der Prüfarzt die Ergebnisse der BRCA-Mutationen der Patientinnen, damit er in Anbetracht der Zulassung von PARP-Inhibitoren für die derzeitigen Patientengruppen in bestimmten Ländern eine fundierte Entscheidung treffen kann.

Zusätzlich zur verblindeten Erhebung des Endpunkts invPFS werden alle CT/MRI-Scans für eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung (blinded independent central review; bicr) an einen externen Anbieter geschickt. Allerdings werden alle Behandlungsentscheidungen basierend auf der Bewertung der Scans durch den Prüfarzt getroffen.

Wenn die Kenntnis der Behandlungszuweisung für eine Patientin erforderlich ist (z. B. in einer Notfallsituation) werden die Richtlinien des Sponsors befolgt, um sicherzustellen, dass alle anderen Mitarbeiter verblindet bleiben. Der Prüfarzt kann die Behandlungsplanung einer

Patientin für die Behandlungsplanung nach der Studie anfordern, wenn bei der Patientin eine Krankheitsprogression festgestellt wird.

### ***Safety Follow-up***

Nach Abschluss der Behandlung werden alle Patientinnen mindestens fünf Monate lang nach der letzten Dosis des intravenös verabreichten Studienmedikaments weiter beobachtet. Es werden zwei Nachuntersuchungen durchgeführt: Die erste Nachuntersuchung (Safety Follow-up Visite 1; SFU1) sollte 28 Tage ( $\pm 7$  Tage) nach der letzten Dosis des oralen und/oder intravenösen Studienmedikaments (je nachdem, was später eintritt) erfolgen und die zweite Nachuntersuchung (SFU2) sollte etwa fünf Monate ( $\pm 7$  Tage) nach der letzten Dosis des intravenösen Studienmedikaments (Nivolumab) erfolgen. Nimmt eine Patientin nach Absetzen des intravenösen Studienmedikaments weiterhin ein orales Studienmedikament ein, kann die SFU2 bei einer regulären Zyklusvisite durchgeführt werden, sofern seit der letzten intravenösen Studienmedikamentendosis mindestens fünf Monate vergangen sind. Bei Patientinnen, deren Behandlung aus einem anderen Grund als einer Krankheitsprogression oder dem Tod abgebrochen wurde, sollten in den ersten drei Jahren nach Beginn der oralen/IV-Kombinationsbehandlung weiterhin Tumorscans in 12-wöchigen Abständen ab C2D1 und danach alle 24 Wochen durchgeführt werden, bis eine objektive Progression der Erkrankung nach RECIST v1.1 dokumentiert ist.

Die Patientinnen werden zudem langfristig alle 12 Wochen ( $\pm 14$  Tage) im Hinblick auf die Endpunkte Gesamtüberleben, nachfolgende Behandlungen, Krankheitsverlauf, Progression (falls die Behandlung aus einem anderen Grund als einer Krankheitsprogression oder dem Tod abgebrochen wurde) und Sekundärarmalignome nachverfolgt. Dies geschieht bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Abschluss der Studie.

### ***Anzahl der Studienteilnehmerinnen***

Im Rahmen der Studie ATHENA-MONO wurden 538 Studienteilnehmerinnen im Verhältnis 4:1 in die beiden Studienarme randomisiert (siehe Abbildung 4-2). Dabei wurden 427 Patientinnen dem Rucaparib-Arm und 111 Patientinnen dem Placebo-Arm zugeteilt.

### ***Analysepopulationen***

Für die Analyse wurden folgende Populationen definiert:

**Intent-to-treat (ITT)-Population:** Die ITT-Population ist definiert als alle randomisierten Patientinnen, unabhängig von ihrer HRD-Klassifikation (tBRCA, non-tBRCA LOH<sup>high</sup>, non-tBRCA LOH<sup>low</sup>, and non-tBRCA LOH<sup>unknown</sup>).

**HRD-Population:** Die HRD-Population ist eine genetisch differenzierte Subpopulation der ITT-Population, die alle Patientinnen umfasst die entweder tBRCA oder non-tBRCA LOH<sup>high</sup> einzuordnen sind.

**Safety Population:** Die Safety Population umfasst alle Patientinnen, die nach Randomisierung mindestens eine Dosis der im Studienprotokoll präspezifizierten Studienmedikation erhalten haben.

In der supportiven Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die ITT-Population als auch die Safety-Population dargestellt.

### Patientencharakteristika

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

#### Demographische Charakteristika

- Alter/Altersgruppen (in Jahren) (Altersgruppen:  $\leq 50$ , 51-60, 61-70, 71-80, 81-90,  $> 90$ ; und  $< 65$ , 65-74,  $\geq 75$ )
- Geschlecht (Weiblich)
- Ethnie (Ureinwohner Amerikas oder Alaskas, Asiaten, Schwarz oder Afroamerikanisch, Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner, Weiß, Multipel, Andere, nicht berichtet)
- Ethnische Zugehörigkeit (Hispanisch oder Latino, Nicht Hispanisch oder Latino, nicht berichtet)
- Land
- Geographische Region (USA/Kanada, Europa, Osteuropa, Lateinamerika, Asien, Australien/Neuseeland)
- BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
- Größe (cm) ( $\leq 75$ ,  $> 75-100$ ,  $> 100-125$ ,  $> 125-150$ ,  $> 150-175$ ,  $> 175$ )
- Gewicht (kg) ( $\leq 50$ ,  $> 50-75$ ,  $> 75-100$ ,  $> 100-125$ ,  $> 125-150$ ,  $> 150$ )
- ECOG-Performancestatus (0, 1)
- Raucherstatus (aktueller Raucher, ehemaliger Raucher, nie geraucht, unbekannt)

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

Studie Gruppe	ATHENA-MONO	
	ITT-Population	
	Rucaparib N = 427	Placebo N = 111
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	60,3 (10,24)	61,1 (9,65)
Median	61,0	61,0
Min; Max	30; 83	31; 80
<b>Altersgruppen (Jahre), n (%)</b>		
$\leq 50$	83 (19,4)	13 (11,7)

Studie Gruppe	ATHENA-MONO	
	ITT-Population	
	Rucaparib N = 427	Placebo N = 111
51-60	126 (29,5)	40 (36,0)
61-70	147 (34,4)	39 (35,1)
71-80	65 (15,2)	19 (17,1)
81-90	6 (1,4)	0
<b>Altersgruppen (Jahre), n (%)</b>		
< 65	270 (63,2)	68 (61,3)
65-75	130 (30,4)	33 (29,7)
≥ 75	27 (6,3)	10 (9,0)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Weiblich	427 (100,0)	111 (100,0)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (0,2)	1 (0,9)
Asiatisch	80 (18,7)	16 (14,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	5 (1,2)	3 (2,7)
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	3 (0,7)	1 (0,9)
Weiß	328 (76,8)	87 (78,4)
Mehrere	2 (0,5)	1 (0,9)
Nicht berichtet	8 (1,9)	2 (1,8)
<b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	17 (4,0)	1 (0,9)
Nicht hispanisch oder Latino	397 (93,0)	107 (96,4)
Nicht berichtet	13 (3,0)	3 (2,7)
<b>Land, n (%)</b>		
Australien	17 (4,0)	3 (2,7)
Belgien	4 (0,9)	2 (1,8)
Kanada	30 (7,0)	5 (4,5)
Tschechische Republik	5 (1,2)	3 (2,7)
Dänemark	0	1 (0,9)
Finnland	2 (0,5)	0
Deutschland	4 (0,9)	1 (0,9)
Griechenland	14 (3,3)	6 (5,4)
Irland	6 (1,4)	0

Studie Gruppe	ATHENA-MONO	
	ITT-Population	
	Rucaparib N = 427	Placebo N = 111
Israel	8 (1,9)	3 (2,7)
Italien	18 (4,2)	8 (7,2)
Japan	10 (2,3)	1 (0,9)
Neuseeland	8 (1,9)	4 (3,6)
Polen	8 (1,9)	1 (0,9)
Rumänien	18 (4,2)	3 (2,7)
Russische Föderation	45 (10,5)	11 (9,9)
Singapur	4 (0,9)	0
Südkorea	42 (9,8)	9 (8,1)
Spanien	24 (5,6)	6 (5,4)
Sweden	1 (0,2)	1 (0,9)
Taiwan	16 (3,7)	4 (3,6)
Türkei	14 (3,3)	1 (0,9)
Vereinigtes Königreich	15 (3,5)	5 (4,5)
USA	114 (26,7)	33 (29,7)
<b>Geographische Region, n (%)</b>		
USA/Kanada	144 (33,7)	38 (34,2)
Europa	127 (29,7)	40 (36,0)
Osteuropa	59 (13,8)	12 (10,8)
Asien	72 (16,9)	14 (12,6)
Australien/Neuseeland	25 (5,9)	7 (6,3)
<b>Größe (cm), n (%)</b>		
Mittelwert (SD)	161,26 (6,840)	161,06 (6,901)
Median	161,00	160,90
Min; Max	143,0; 185,0	141,0; 177,0
<b>Größengruppe (cm), n (%)</b>		
≤ 75	0	0
> 75-100	0	0
> 100-125	0	0
> 125-150	26 (6,1)	6 (5,4)
> 150-175	393 (92,0)	103 (92,8)
> 175	8 (1,9)	2 (1,8)



Studie Gruppe	ATHENA-MONO	
	ITT-Population	
	Rucaparib N = 427	Placebo N = 111
<b>Gewicht (kg), n (%)</b>		
Mittelwert (SD)	67,55 (15,806)	67,35 (15,430)
Median	64,00	64,60
Min; Max	36,8; 165,4	40,5; 135,2
<b>Gewichtsguppe (kg), n (%)</b>		
≤ 50	36 (8,4)	9 (8,1)
> 50-75	285 (66,7)	77 (69,4)
> 75-100	90 (21,1)	21 (18,9)
> 100-125	15 (3,5)	3 (2,7)
> 125-150	0	1 (0,9)
> 150	1 (0,2)	0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>		
Mittelwert (SD)	25,94 (5,666)	25,98 (5,749)
Median	24,69	24,60
Min; Max	13,9; 60,5	16,9; 49,6
<b>ECOG-Status, n (%)</b>		
0	295 (69,1)	76 (68,5)
1	131 (30,7)	35 (31,5)
2	1 (0,2)	0
<b>Raucherstatus, n (%)</b>		
Aktueller Raucher	26 (6,1)	5 (4,5)
Ehemaliger Raucher	87 (20,4)	28 (25,2)
Nie geraucht	305 (71,4)	77 (69,4)
Unbekannt	9 (2,1)	1 (0,9)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HRD: Defizit in der homologen Rekombination, ITT: intention-to-treat; SD: Standardabweichung. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).		

Eine Übersicht der demographischen Patientencharakteristika der ITT-Population zur Baseline ist in Tabelle 4-12 dargestellt. In die Studie ATHENA-MONO wurden insgesamt 558 Patientinnen eingeschlossen. Im Rucaparib-Arm lag das Durchschnittsalter der Patientinnen bei 60,3 Jahren und im Placebo-Arm bei 61,1 Jahren.

Der Großteil der Patientinnen im Rucaparib-Arm kam aus den Vereinigten Staaten und Kanada (33,7 %) und Europa (29,7 %). Weiterhin kamen 13,8 % der Patientinnen aus Osteuropa,

16,9 % aus Asien und 5,9 % aus Australien und Neuseeland. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich auch für den Placebo-Arm. So kamen 34,2 % der Patientinnen aus den Vereinigten Staaten und Kanada, 36,0 % aus Europa, 10,8 % aus Osteuropa, 12,6 % aus Asien und 6,3 % aus Australien und Neuseeland.

Zusammenfassend waren die demographischen Patientencharakteristika zwischen den Studienarmen vergleichbar.

### **Krankheitscharakteristika**

- Zeit seit der Diagnose (Monate) (0-3, > 3-6, > 6-9, > 9-12, > 12)
- Art des Ovarialkarzinoms: epithelial, primär peritoneal, Eileiter
- Histologische Klassifikation
- FIGO-Stadium bei der Diagnose
- Vorherige Behandlungszyklen
- Zeit seit der letzten Dosis einer Chemotherapie
- Art der Verabreichung der Chemotherapie
- Vorgegangene Operationen (0, 1, 2, > 2)
- Bestes Ansprechen auf die Chemotherapie
- Art der Operation

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

Studie Gruppe	ATHENA-MONO	
	ITT-Population	
	Rucaparib N = 427	Placebo N = 111
<b>Zeit seit der Krebsdiagnose (Monate)</b>		
Mittelwert (SD)	7,43 (1,404)	7,49 (1,778)
Median	7,20	7,30
Min; Max	3,0; 12,2	4,5; 17,6
<b>Zeit seit der Krebsdiagnose Gruppe (Monate), n (%)</b>		
0-3	1 (0,2)	0
> 3-6	62 (14,5)	19 (17,1)
> 6-9	307 (71,9)	79 (71,2)
> 9-12	55 (12,9)	11 (9,9)
> 12	2 (0,5)	2 (1,8)

Studie Gruppe	ATHENA-MONO	
	ITT-Population	
	Rucaparib N = 427	Placebo N = 111
<b>Art des Ovarialkarzinoms, n (%)</b>		
Epitheliales Ovarialkarzinom	336 (78,7)	85 (76,6)
Eileiterkarzinom	50 (11,7)	18 (16,2)
Primäres Peritonealkarzinom	41 (9,6)	8 (7,2)
<b>Histologische Klassifikation, n (%)</b>		
Serös	384 (89,9)	106 (95,5)
Endometrioid	13 (3,0)	1 (0,9)
Klarzellig	13 (3,0)	2 (1,8)
Gemischt	10 (2,3)	1 (0,9)
Andere	7 (1,6)	1 (0,9)
<b>Histologischer Grad, n (%)</b>		
<i>High-grade</i>	427 (100,0)	111 (100,0)
Low-grade	0	0
<b>FIGO-Stadium bei Diagnosestellung, n (%)</b>		
IIIA	31 (7,3)	9 (8,1)
IIIB	40 (9,4)	9 (8,1)
IIIC	252 (59,0)	60 (54,1)
IV	104 (24,4)	33 (29,7)
<b>Vorherige Zyklen des Doublets (Platin/Taxan)</b>		
Mittelwert (SD)	6,4 (0,92)	6,4 (0,89)
Median	6,0	6,0
Min; Max	4; 8	4; 8
<b>Vorherige Zyklen mit Doublets (Platin/Taxan), n (%)</b>		
< 4 Zyklen	0	0
4 bis < 6 Zyklen	26 (6,1)	8 (7,2)
6-8 Zyklen	401 (93,9)	103 (92,8)
> 8 Zyklen	0	0
<b>Vorherige Zyklen mit Platin</b>		
Mittelwert (SD)	6,5 (0,89)	6,5 (0,85)
Median	6,0	6,0
Min; Max	4; 8	5; 8

Studie Gruppe	ATHENA-MONO	
	ITT-Population	
	Rucaparib N = 427	Placebo N = 111
<b>Vorherige Zyklen mit Platin, n (%)</b>		
< 4 Zyklen	0	0
4 bis < 6 Zyklen	13 (3,0)	4 (3,6)
6-8 Zyklen	414 (97,0)	107 (96,4)
> 8 Zyklen	0	0
<b>Anzahl der Patientinnen mit vorherigem Bevacizumab während der Erstlinien-Chemotherapie, n (%)</b>		
Ja	84 (19,7)	12 (10,8)
Nein	343 (80,3)	99 (89,2)
<b>Zeit seit der letzten Dosis einer Chemotherapie (Wochen), n (%)</b>		
< 2 Wochen	1 (0,2)	0
2 bis < 4 Wochen	26 (6,1)	4 (3,6)
4 bis < 6 Wochen	113 (26,5)	33 (29,7)
6 bis < 8 Wochen	217 (50,8)	61 (55,0)
8 Wochen	65 (15,2)	10 (9,0)
> 8 Wochen	5 (1,2)	3 (2,7)
<b>Art der Verabreichung der Chemotherapie, n (%)</b>		
Nur IV ohne HIPEC	395 (92,5)	107 (96,4)
Nur IP ohne HIPEC	2 (0,5)	0
Nur IV mit HIPEC	12 (2,8)	0
Nur IP mit HIPEC	0	0
IV und IP ohne HIPEC	17 (4,0)	4 (3,6)
IV und IP mit HIPEC	1 (0,2)	0
<b>Anzahl der vorangegangenen Operationen, n (%)</b>		
0	0	0
1	404 (94,6)	104 (93,7)
2	23 (5,4)	7 (6,3)
> 2	0	0

Studie Gruppe	ATHENA-MONO	
	ITT-Population	
	Rucaparib N = 427	Placebo N = 111
<b>Bestes Ansprechen auf Chemotherapie, n (%)</b>		
<b>Radiologisch</b>		
Vollständiges Ansprechen	73 (17,1)	11 (9,9)
Partielles Ansprechen	76 (17,8)	22 (19,8)
Keine Erkrankung nach Operation	224 (52,5)	64 (57,7)
Nicht einschätzbar	53 (12,4)	14 (12,6)
Andere	1 (0,2)	0
<b>CA-125 Ansprechen</b>		
Ansprechen	390 (91,3)	104 (93,7)
Kein Ansprechen	11 (2,6)	1 (0,9)
Nicht einschätzbar	23 (5,4)	6 (5,4)
Andere	3 (0,7)	0
<b>Krankheitsfrei nach Chemotherapie mit normalem CA-125, n (%)</b>		
Ja	270 (63,2)	69 (62,2)
Nein	157 (36,8)	42 (37,8)
<b>Art der Operation, n (%)</b>		
BSO	422 (98,8)	111 (100,0)
Hysterektomie	367 (85,9)	102 (91,9)
Partielle Omentektomie	66 (15,5)	21 (18,9)
Vollständige Omentektomie	364 (85,2)	93 (83,8)
Andere	233 (54,6)	57 (51,4)
<b>Ergebnis der zytoreduktiven Operation, n (%)</b>		
Vollständige Resektion = RO	263 (61,6)	73 (65,8)
Mikroskopischer Rückstand < 1 cm	81 (19,0)	15 (13,5)
Makroskopischer Rückstand ≥ 1 cm	83 (19,4)	23 (20,7)
Unzutreffend	0	0
<b>Randomisierungsstratifizierung des Krankheit-Status nach Chemotherapie, n (%)</b>		
Keine Resterkrankung	322 (75,4)	82 (73,9)
Resterkrankung	105 (24,6)	29 (26,1)
<b>Krankheitsstatus basierend auf EDC, n (%)</b>		
Keine Resterkrankung	308 (72,1)	77 (69,4)
Resterkrankung	119 (27,9)	34 (30,6)

Studie Gruppe	ATHENA-MONO	
	ITT-Population	
	Rucaparib N = 427	Placebo N = 111
<b>Randomisierungsstratifizierung des Zeitpunkts der Operation, n (%)</b>		
Primäre Operation	209 (48,9)	54 (48,6)
Intervall-Debulking	218 (51,1)	57 (51,4)
<b>Zeitpunkt der Operation basierend auf EDC, n (%)</b>		
Primäre Operation	208 (48,7)	51 (45,9)
Intervall-Debulking	219 (51,3)	60 (54,1)
<b>Messbare Krankheit zu Beginn der Studie für Prüfer, n (%)</b>		
Ja	41 (9,6)	11 (9,9)
Nein	386 (90,4)	100 (90,1)
<b>Nur nicht messbare Erkrankung zu Beginn der Studie für Prüfer, n (%)</b>		
Ja	73 (17,1)	23 (20,7)
Nein	354 (82,9)	88 (79,3)
<b>Ohne messbare Krankheit zu Beginn der Studie für Prüfer, n (%)</b>		
Ja	313 (73,3)	77 (69,4)
Nein	114 (26,7)	34 (30,6)
<b>CA-125 innerhalb normaler Grenzwerte bei Studienbeginn, per Zentrallabor, n (%)</b>		
Ja	371 (86,9)	100 (90,1)
Nein	56 (13,1)	11 (9,9)
Abkürzungen: CA-125: Tumormarker; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EDC: Elektronische Datenerfassung; HIPEC: Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie; HRD: Defizit in der homologen Rekombination, IP: Prüfpräparat; ITT: intention-to-treat; IV: intravenös; SD: Standardabweichung. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).		

In Tabelle 4-13 sind die krankheitsspezifischen Charakteristika der ITT-Population zur Baseline dargestellt. Im Rucaparib-Arm betrug die durchschnittliche Zeit seit Diagnose etwa 7,4 Monate und im Placebo-Arm etwa 7,5 Monate. Auch die Verteilung nach Art der Krebserkrankung ist in beiden Studienarmen vergleichbar. Etwa 78,7 % der Patientinnen im Rucaparib-Arm wurden mit einem epithelialen Ovarialkarzinom in die Studie eingeschlossen. Des Weiteren wiesen 11,7 % der Patientinnen im Rucaparib-Arm ein Eileiterkarzinom und 9,6 % der Patientinnen ein primäres Peritonealkarzinom auf. Im Placebo-Arm hatten 76,6 % der Patientinnen ein epitheliales Ovarialkarzinom, 16,2 % hatten ein Eileiterkarzinom und 7,2 % wiesen ein primäres Peritonealkarzinom zur Baseline auf.

Histologisch klassifiziert wurden ausschließlich Patientinnen mit einem *high-grade* Stadium in die Studie eingeschlossen. Dabei handelte es sich bei der Mehrheit der Erkrankungen mit 89,9 % im Rucaparib-Arm und 95,5 % im Placebo-Arm um seröse Krebsarten. Auch die

Verteilung der FIGO-Stadien war in beiden Studienarmen ähnlich: Im Rucaparib-Arm hatten 7,3 % der Patientinnen FIGO-Stadium IIIA, 9,4 % der der Patientinnen FIGO-Stadium IIIB, 59,0 % der der Patientinnen FIGO-Stadium IIIC und 24,4 % der Patientinnen FIGO-Stadium IV. Für die Placebo-Gruppe lag die entsprechende Anzahl bei 8,1 % mit FIGO-Stadium IIIA, 8,1 % FIGO-Stadium IIIB, 54,1 % mit FIGO-Stadium IIIC und 29,7 % mit FIGO-Stadium IV.

In beiden Studienarmen hatten die Patientinnen mindestens eine vorangegangene Operation zur Baseline. Im Rucaparib-Arm hatten 94,6 % der Patientinnen bereits eine und 5,4 % bereits zwei vorangegangene Operation. Im Vergleichsarm hatten 93,7 % der Patientinnen eine und 6,3 % der Patientinnen zwei Operationen.

Insgesamt sind die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientinnen zwischen den Studienarmen für die ITT-Population vergleichbar.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie wurde weltweit in 238 Studienzentren in unterschiedliche Regionen durchgeführt. Neben den europäischen Studienzentren (Deutschland, Belgien, Tschechien, Dänemark, Finnland, Griechenland, Irland, Spanien, Schweden, Italien, Polen) gab es zudem Zentren in weiteren westlichen Ländern, beispielsweise in UK, Kanada, USA, Australien, Neuseeland und in der Türkei. Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 31,0 % der Patientinnen in westeuropäischen Zentren behandelt. Zudem ist der überwiegende Anteil der Studienteilnehmerinnen in der ITT-Population von der Ethnie weiß (Rucaparib-Arm 76,8 % und Placebo-Arm 78,4 %) und kann damit ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

In erster Therapielinie empfehlen die deutschen Leitlinien für die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms im Wesentlichen eine dreiteilige Therapie: einer Operation, bei der so viel Tumorgewebe wie möglich entfernt wird, gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie an die sich bei Abschluss eine Erhaltungstherapie anschließt (2, 4). Die im Studienprotokoll präspezifizierte Vorbehandlung in der Erstlinientherapie der Patientinnen ist somit vergleichbar mit in der deutschen Leitlinie empfohlenen Erstlinientherapie bei des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.

Zudem sehen die internationalen Leitlinienempfehlungen eine ähnliche Versorgung der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder peritonealem Karzinom vor wie in Deutschland (16). Daher kann auch bei den Studienergebnissen aus internationalen Zentren von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Insgesamt ist somit die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie ATHENA-MONO auf den deutschen Versorgungskontext gegeben, da sowohl die Patientencharakteristika als auch die Vorbehandlung in der Erstlinientherapie mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar sind. Außerdem wurden keine weiteren Einflussfaktoren identifiziert, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen.

#### 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 4-14: 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			
ATHENA-MONO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ATHENA-MONO ist eine multizentrische, doppelt-verblindete RCT der Phase III, bei der Rucaparib- und Placebo-Tabletten in ihrem Aussehen identisch sind und deren Lieferung in identischen Behältern erfolgt. Die Medikamentenkennzeichnung stellt sicher, dass Sponsor, Mitarbeiter oder Patientinnen nicht feststellen können, ob die Tabletten Placebo oder Rucaparib enthalten. Die Patientinnen nehmen die gleiche Anzahl von Rucaparib- oder Placebo-Tabletten entsprechend der Behandlungszuordnung und der geplanten Dosis ein.

Die Infusion des Placebos wird von einem unverblindeten, nicht an der Verabreichung beteiligten Apotheker hergestellt, um eine Verblindung der an der Studie beteiligten Personen (Prüfarzt, Patientin etc.) sicherzustellen. Auch das Aussehen der Infusion, sowie die Beschriftung ist identisch zur Studienmedikation.

Die Randomisierung erfolgte zentral mittels interaktiver Antworttechnologie (IRT). Die Gruppenzuteilung in die jeweiligen Studienarme erfolgte verdeckt und sowohl Patientinnen als auch die behandelnden Prüfarzte waren verblindet. Die Zuordnung erfolgte 4:1 in die Rucaparib- oder Placebo-Gruppe. Die Studienbehandlung mit Rucaparib oder Placebo erfolgte innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung. Jeder Studienteilnehmerin ist eine individuelle Patientenummer zugeteilt. Jede der Patientennummern besteht aus einer individuellen 10-stelligen Nummer, wobei die ersten 2 Ziffern die Studie repräsentierten, die nächsten 5 Ziffern den Studienort und die letzten 3 Ziffern eine Patientin innerhalb dieses Studienortes. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung können so gewährleistet werden. Keiner, der an der Behandlung unmittelbar



beteiligten Personen (Arzt, Pflegekräfte), Prüfärzte, Personal des Sponsors hat Zugriff auf das Randomisierungs-Schema.

Wie zuvor beschrieben sind sowohl Patientencharakteristika als auch Krankheitscharakteristika der Patientinnen zur Baseline zwischen den Studienarmen vergleichbar. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher mit „niedrig“ beurteilt.

#### 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 4-15: Matrix der Endpunkte der supportiv dargestellten RCT ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib

Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
Studie: ATHENA-MONO				
Gesamtüberleben	Ja			
invPFS		Ja		
bicrPFS		Ja		
CFI		Ja		
TFST		Ja		
EQ-5D VAS		Ja		
FACT-O			Ja	
Unerwünschte Ereignisse				Ja
Abkürzungen: bicrPFS: Verblindete unabhängige Überprüfung des PFS durch ein zentrales Komitee; CFI: Chemotherapie-freies Intervall; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian; invPFS: festgestellt durch den Prüfarzt; PFS: progressionsfreies Überleben; TFST: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation; VAS: visuelle Analogskala. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).				

##### 4.3.1.3.1 Mortalität – Gesamtüberleben – 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  $\geq 3$ ) 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 [UESI]) 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.*

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität – Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ATHENA-MONO	<p>Das Gesamtüberleben (OS), d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist in der Studie ATHENA-MONO definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache (+ 1 Tag). Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgt anhand der ITT-Population. Dabei umfasst die ITT-Population alle randomisierten Patientinnen der Studie.</p> <p>Das Überleben der Patientinnen wird kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf erhoben. Nach dem Eintritt eines Progressionsereignisses oder einem anderen Grund für den Abbruch der Behandlung werden die Patientinnen alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 14 Tage) beginnend 28 Tage nach dem letzten Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, hinsichtlich ihres Überlebens untersucht, bis sie sterben, nicht mehr weiter beobachtet werden können, ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen oder die Studie beendet wird. Die Nachbeobachtung des Überlebens erfolgt telefonisch.</p> <p>Studienteilnehmerinnen, die am Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum Datum der letzten Studienvisite oder dem letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert.</p> <p>Zur statistischen Analyse des Gesamtüberlebens wurde das Hazard Ratio (HR) sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI), wie im statistischen Analyseplan präspezifiziert, auf Basis des Cox Proportional Hazard Models berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Es wird das mediane Gesamtüberleben mit 95 %-KI und Ereignisraten dargestellt. Der im vorliegenden Nutzendossier dargestellte p-Wert wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet, ebenfalls stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Ereigniszeitanalyse wird dabei mit der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst.</p> <p>Die mediane Nachbeobachtungsdauer wird in den folgenden Patientengruppen für die Analysepopulationen zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei zensierten Patientinnen: Zeit des Datums der Randomisierung bis zum Datum der Zensierung (d. h. Datum des letzten bekannten Überlebens); und</li> <li>- bei allen Patientinnen: Zeit von der Randomisierung bis zum Todesdatum oder dem Datum der Zensierung (d. h. Datum des letzten bekannten Überlebens) für zensierte Patienten.</li> </ul> <p>Die Zeit bis zur Nachbeobachtung wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Tag, an dem bekannt ist, dass die Patientin noch lebt (+1 Tag). Zur Schätzung der mittleren Nachbeobachtungszeit für die oben genannten Patientengruppen wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 23.03.2022</p>
<p>Abkürzungen: d. h.: das heißt; HR: Hazard Ratio; ITT: intention-to-treat; OS: Gesamtüberleben. Referenzen: ATHENA Studienprotokoll (18); ATHENA-MONO Studienbericht (37); Statistischer Analyseplan ATHENA-MONO (66); eigene Berechnungen (24).</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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt OS wird in der Studie ATHENA-MONO definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zensiert. Der Tod einer Patientin ist ein objektiver Endpunkt. Sowohl die Studienteilnehmerinnen als auch die Ärzte und das behandelnde Personal waren verblindet.

Die Analyse des Endpunkts erfolgt anhand der ITT-Population, die definiert ist als alle randomisierten Patientinnen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es werden adäquate statistische Methoden zur Evaluierung der Ergebnisse eingesetzt.

Die Ergebnisse des Endpunkts werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Post-hoc Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Der Endpunkt OS der Studie ATHENA-MONO unterliegt für die ITT-Population sonstigen Verzerrungsaspekten, welche durch die Behandlung der Patientinnen mit verschiedensten Postprogressionstherapien, außerhalb der Behandlungsphase des Studiensettings, bedingt werden. Der Effekt der Studienmedikation in Bezug auf das Gesamtüberleben wird durch den Einfluss variabler nachfolgender Postprogressionstherapien eingeschränkter interpretierbar (21, 22). Entsprechend häufig ist die methodische Erfassung des Gesamtüberlebens in onkologischen Phase III-Studien erschwert und die Aussagekraft der Daten limitiert (22).

Zudem können diejenigen Patientinnen, die während der ATHENA-MONO keine Behandlung mit PARP-Inhibitoren erhalten haben, nach Krankheitsprogression, in späteren Therapielinien mit behandelt worden sein, die nicht mehr dem Studienprotokoll unterliegen. Daher kann für Patientinnen, die innerhalb der ATHENA-MONO in den Placebo-Arm randomisiert worden sind, nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein Therapieeffekt durch die Behandlung mit PARP-Inhibitoren in späteren Therapielinien zeigt.

Auf Grund der noch laufenden ATHENA-MONO Studie ist die Datenlage des aktuellen Datenschnittes für den Endpunkt OS noch unreif.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamtüberleben (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>Gesamtüberleben (Monate)</b>					
106/427 (24,8)	38,8 [38,8; n.b.]	27/111 (24,3)	n.b. [31,4; n.b.]	0,96 [0,63; 1,48]	0,9178
<p>1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).</p>					

Tabelle 4-18 zeigt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der ITT-Population aus der Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib. In der ITT-Population konnte eine mediane Zeit des Gesamtüberlebens für mit Rucaparib behandelte Patientinnen von 38,8 Monaten (95 %-KI = [38,8; n.b.]) bestimmt werden. Eine Bestimmung der medianen Zeit des Gesamtüberlebens für Patientinnen unter Placebo war zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnittes nicht möglich. Es konnte in Bezug auf das Gesamtüberleben mittels des stratifizierten Log-Rank Tests ( $p = 0,9178$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Rucaparib oder Placebo erkannt werden. Auf Grund der noch laufenden ATHENA-MONO Studie ist die Datenlage des aktuellen Datenschnittes für den Endpunkt OS noch unreif.

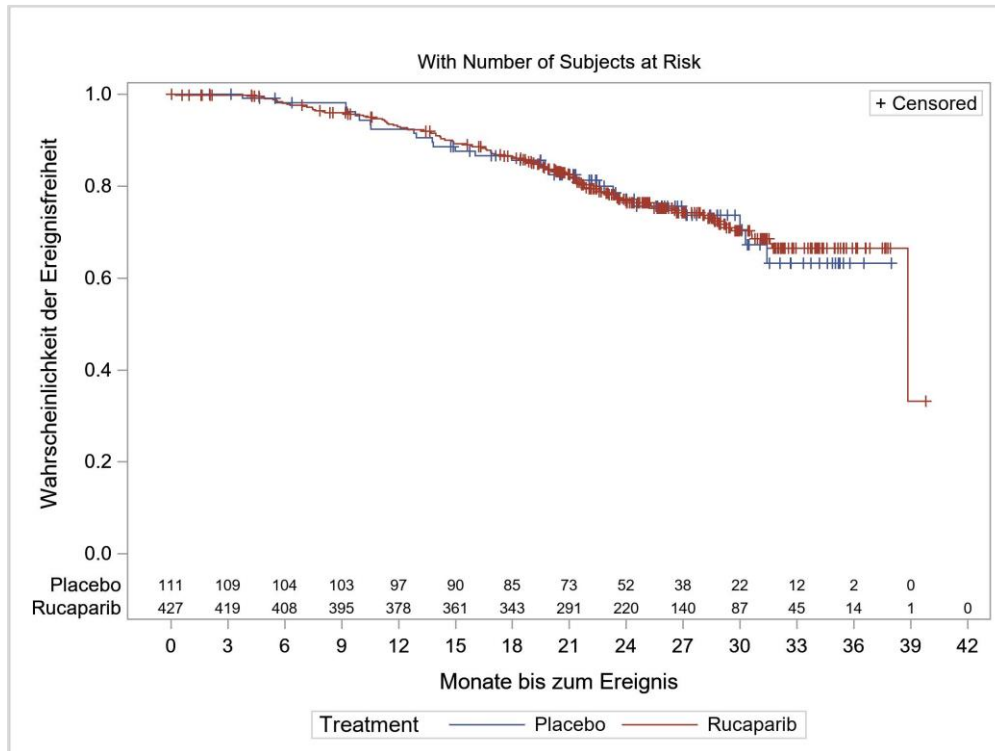


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Gesamtüberleben (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

*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.*

Nicht zutreffend, da die Bewertung ausschließlich anhand der Studie ATHENA-MONO erfolgt.

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 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT**

Tabelle 4-19: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens (PFS) – RCT

Studie	Operationalisierung
ATHENA-MONO	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) wird sowohl durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) als auch mittels eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews nach RECIST v1.1 Kriterien (bicrPFS) erhoben.</p> <p>Radiologische Tumorscans zur Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgen in der Screening-Phase zur Bestimmung des Baseline-Werts einmalig zwischen Tag - 28 und Tag - 1 vor der Randomisierung. In der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase werden Tumorscans in den ersten 3 Jahren nach Behandlungsbeginn alle 12 Wochen relativ zu Tag 1 des zweiten Behandlungszyklus durchgeführt (Scans sind bis zu 7 Tage zuvor erlaubt) und im Anschluss alle 24 Wochen relativ zu Tag 1 des zweiten Behandlungszyklus, bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine Tumorprogression nach RECIST v1.1 Kriterien durch den Prüfarzt festgestellt wird. Erfolgt keine Visite zu Tag 1 des zweiten Behandlungszyklus, wird der erste Tumorscan 16 Wochen nach Tag 1 des ersten Behandlungszyklus durchgeführt. Radiologische Tumorscans werden zusätzlich durchgeführt, wenn diese klinisch angezeigt sind. Tumorscans zur Visite, an der die Behandlung beendet wird, werden nur dann durchgeführt, wenn der Abbruch mindestens 12 Wochen nach dem letzten Tumorscan erfolgt. Für Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen zum Studieneintritt wird eine Tumorprogression nur dann angenommen, wenn eine neue Läsion identifiziert wird. Für Patientinnen, die die Behandlung mit der Studienmedikation aus anderen Gründen als radiologisch bestätigter Tumorprogression oder Tod abbrechen, werden die Tumorscans weiterhin in den ersten 3 Jahren nach Behandlungsbeginn alle 12 Wochen relativ zu Tag 1 des zweiten Behandlungszyklus durchgeführt (Scans sind bis zu 7 Tage zuvor erlaubt) und im Anschluss alle 24 Wochen relativ zu Tag 1 des zweiten Behandlungszyklus, bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine Tumorprogression nach RECIST v1.1 Kriterien durch den Prüfarzt festgestellt wird oder bis eine nachfolgende Therapie eingeleitet wird.</p> <p>Die Beurteilung der Krankheit umfasst sowohl klinische Untersuchungen als auch bildgebende Verfahren nach RECIST v1.1 (CT- und/oder MRT-Scans von Brust, Bauch und Becken mit angemessener Schichtdicke nach RECIST v1.1). Bei Bedarf werden weitere Untersuchungen (Röntgen, PET und Ultraschall) durchgeführt. Wenn ein Untersuchungsstandort dokumentiert, dass das im Rahmen einer PET/CT durchgeführte CT die gleiche diagnostische Qualität aufweist wie ein diagnostisches CT (mit intravenösem und oralem Kontrastmittel), kann der CT-Anteil des PET/CT für RECIST-Messungen verwendet werden. Alle Krankheitsherde werden verfolgt, und dieselben Methoden, die zur Erkennung von Läsionen bei Studienbeginn verwendet werden, werden auch zur Verfolgung derselben Läsionen während der gesamten Studie eingesetzt. CT/MRT-Scans von Brust, Bauch und Becken, die durchgeführt werden, um das Ausmaß der Erkrankung bei Studienbeginn zu bestimmen, sollten ebenfalls zu jedem Zeitpunkt der Krankheitsbewertung durchgeführt werden, selbst wenn die Ergebnisse der Scans bei Studienbeginn negativ waren. Die Ärzte sollten zusätzlich Scans an anderen anatomischen Stellen durchführen, die nach ihrem jeweiligen Ermessen nötig sind, um den Tumorstatus der Patientinnen zu beurteilen. Bei der Erfassung von Bildern und der radiologischen Beurteilung werden, die vom Anbieter des verblindeten unabhängigen zentralen Reviews bereitgestellten Bildgebungsrichtlinien beachtet.</p> <p><b>Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (invPFS)</b></p> <p>Der primäre Endpunkt invPFS, festgestellt durch den Prüfarzt, ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression in Monaten (+1 Tag) nach RECIST v1.1 Kriterien oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Die Erhebung des invPFS erfolgt sowohl in der ITT-Population.</p> <p>Patientinnen ohne eine dokumentierte Krankheitsprogression (oder Tod) werden zum Zeitpunkt ihrer letzten adäquaten radiologischen Tumorbeurteilung oder zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1), falls keine anschließende radiologische Tumoruntersuchung durchgeführt wurde, zensiert. Patientinnen, die die Behandlung vor Eintritt einer Krankheitsprogression beenden, werden wenn möglich weiterhin auf ihren Krankheits- und</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Überlebensstatus nachbeobachtet. Dabei werden nur Tumorbeurteilungen und Todesereignisse bis zu der letzten Gabe der Studienmedikation (Rucaparib) und zu dem Start einer neuen Krebstherapie berücksichtigt. Andernfalls kommt es zu einer Zensierung wie zuvor beschrieben. Jede Krankheitsprogression oder jedes Todesereignis, das innerhalb zwei ausgebliebener geplanter Tumorbeurteilungen auftritt, wird in die Analyse eingeschlossen. Zwei ausgebliebene Tumorbeurteilungen oder Visiten sind definiert als ein Zeitraum von 26 Wochen innerhalb der ersten 3 Jahre nach Randomisierung bzw. als ein Zeitraum von 50 Wochen nach Ablauf der ersten 3 Jahre nach Randomisierung. Patientinnen mit einem PFS-Ereignis das unmittelbar nach zwei in Folge ausgebliebenen Tumorbeurteilungen auftritt, werden zur letzten stattgefundenen Tumorbeurteilung vor Auftreten des ausgebliebenen Tumorscans, zensiert.</p> <p>Das Datum der Gesamttumorbeurteilung für Visiten, bei denen mehrere Scans zur Beurteilung herangezogen werden, basiert auf der folgenden Regel: Das Scandatum, das die Krankheitsprogression zeigt, wird für Ereignisse einer Krankheitsprogression verwendet; für zensierte Patientinnen wurde das spätere Datum der Tumorscans innerhalb der Beurteilung verwendet.</p> <p>Die zur Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren in der primären Analyse des invPFS sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HRD-Klassifikation nach Zentrallabor-Analyse (tBRCA-Mutation, keine tBRCA-Mutation LOH-hoch, keine tBRCA-Mutation LOH-niedrig, keine tBRCA-Mutation LOH-unbekannt)</li> <li>• Post-Chemotherapie Krankheitsstatus (Resterkrankung oder keine Resterkkrankung)</li> <li>• Tumoroperation (Primäre Tumoroperation oder Intervall-Debulking-Operation)</li> </ul> <p>Zur statistischen Analyse des invPFS wurde das Hazard Ratio (HR) sowie das zugehörige 95 %-KI, wie im statistischen Analyseplan präspezifiziert, auf Basis Cox Proportional Hazard Modells berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Es wird das invPFS mit 95 %-KI und Ereignisraten dargestellt. Der im vorliegenden Nutzendossier dargestellte p-Wert wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet, ebenfalls stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Ereigniszeitanalyse wird dabei mit der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 23.03.2022</p> <p><b>Progressionsfreies Überleben laut bicr (bicrPFS)</b></p> <p>Der sekundäre Endpunkt bicrPFS, festgestellt durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung, ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression in Monaten (+1 Tag) nach RECIST v1.1 Kriterien oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Die Erhebung des invPFS erfolgt in der ITT-Population.</p> <p>Von allen Patientinnen werden Kopien von CT-Scans (und ggf. anderen bildgebenden Verfahren) der radiologischen Tumorbewertung für die verblindete unabhängige zentrale Überprüfung angefertigt. Patientinnen ohne eine dokumentierte Krankheitsprogression (oder Tod) werden zum Zeitpunkt ihrer letzten adäquaten radiologischen Tumorbeurteilung oder zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1), falls keine anschließende radiologische Tumoruntersuchung durchgeführt wurde, zensiert. Patientinnen, die die Behandlung vor Eintritt einer Krankheitsprogression beenden, werden wenn möglich weiterhin auf ihren Krankheits- und Überlebensstatus nachbeobachtet. Dabei werden nur Tumorbeurteilungen und Todesereignisse bis zu der letzten Gabe der Studienmedikation (Rucaparib) und zu dem Start einer neuen Krebstherapie berücksichtigt. Andernfalls kommt es zu einer Zensierung wie zuvor beschrieben. Jede Krankheitsprogression oder jedes Todesereignis, das innerhalb zwei ausgebliebener geplanter Tumorbeurteilungen auftritt, wird in die Analyse eingeschlossen. Zwei ausgebliebene</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Tumorbeurteilungen oder Visiten sind definiert als ein Zeitraum von 26 Wochen innerhalb der ersten 3 Jahre nach Randomisierung bzw. als ein Zeitraum von 50 Wochen nach Ablauf der ersten 3 Jahre nach Randomisierung. Patientinnen mit einem PFS-Ereignis das unmittelbar nach zwei oder mehr in Folge ausgebliebenen Tumorbeurteilungen auftritt, werden zur letzten stattgefundenen Tumorbeurteilung vor Auftreten des ausgebliebenen Tumorscans, zensiert.</p> <p>Zur statistischen Analyse des bicrPFS wurde das Hazard Ratio (HR) sowie das zugehörige 95 %-KI, wie im statistischen Analyseplan präspezifiziert, auf Basis Cox Proportional Hazard Modells berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Es wird das bicrPFS mit 95 %-KI und Ereignisraten dargestellt. Der im vorliegenden Nutzendossier dargestellte p-Wert wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet, ebenfalls stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Ereigniszeitanalyse wird dabei mit der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 23.03.2022</p>
	<p>Abkürzungen: bicrPFS: Verblindete unabhängige Überprüfung des PFS durch ein zentrales Komitee; d. h.: das heißt; HR: Hazard Ratio; invPFS: vom Prüfarzt bewertetes PFS; ITT: intention-to-treat; LOH: Verlust der Heterozygotie; PFS: progressionsfreies Überleben; RECIST: response evaluation criteria in solid tumors.</p> <p>Referenzen: ATHENA Studienprotokoll (18); ATHENA-MONO Studienbericht (37); Statistischer Analyseplan ATHENA-MONO (66); eigene Berechnungen (24).</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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt PFS wird in der Studie ATHENA-MONO definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression in Monaten (+1 Tag) nach RECIST v1.1 Kriterien oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches

Ereignis zuerst eintritt. Der als invPFS und bicrPFS operationalisierte Endpunkt wird doppelt verblindet erhoben. Das bicrPFS wird zusätzlich festgestellt durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung.

Der Endpunkt PFS (invPFS und bicrPFS) wird durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 Kriterien erhoben und analysiert. Die Analyse des Endpunkts erfolgt anhand der ITT-Population, die definiert ist als alle randomisierten Patientinnen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Die Ergebnisse des Endpunkts werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Post-hoc Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Beschreibung des Endpunkts ist transparent dargestellt und es werden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die eine Verzerrung bedingen würden. Insgesamt wird somit des Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als gering eingestuft.

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

### Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (invPFS)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt " Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (Monate)</b>					
230/427 (53,9)	20,2 [15,2; 24,7]	78/111 (70,3)	9,2 [8,3; 12,2]	0,52 [0,40; 0,68]	< 0,0001
<p>1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).</p>					

Tabelle 4-21 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt „invPFS“ aus der Studie ATHENA-MONO für die ITT-Population. Der primäre Endpunkt wurde mit einem hoch signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Rucaparib und Placebo erreicht. Die ermittelten Werte des stratifizierten Log-Rank Tests wurden mittels des Cox Hazard Proportional Models bestätigt.

Für die Rucaparib-Gruppe der ITT-Population konnte eine eindeutig signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit (stratifizierter Log-Rank Test,  $p < 0,0001$ ) gezeigt werden. Das mediane invPFS betrug dabei 20,2 Monate (95 %-KI = [15,2; 24,7]) für die Rucaparib-Gruppe und 9,2 Monate (95 %-KI = [8,3; 12,2]) für die Placebo-Gruppe. Damit zeigte sich eine mehr als doppelt so lange Zeit ohne Progress für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden. Dem Studienbericht ist zudem zu entnehmen, dass nach einem halben bzw. ganzen Jahr waren weiterhin 86,2 % bzw. 63,0 % der Patientinnen der ITT-Population unter Rucaparib progressionsfrei (Placebo: 68,4 % bzw. 42,1 %). Nach 18 bzw. 24 Monaten lag der Anteil der progressionsfreien Patientinnen bei 51,5 % und 45,1 %, wohingegen in der Placebo-Gruppe lediglich 34,0 % bzw. 25,4 % der Patientinnen kein Anzeichen eines Progresses zeigten. Nach 30 bzw. 36 Monaten waren immer noch 38,7 % bzw. 32,8 % der Patientinnen unter Rucaparib ohne Progress (Placebo: 21,5 % bzw. 21,5 %) (18). Eine Behandlung mit Rucaparib verringerte demnach das Risiko eines Progresses deutlich, was durch das stratifizierte Cox Proportional Hazard Model mit einem hohen Signifikanzniveau gezeigt werden konnte (HR = 0,52; 95 %-KI = [0,40; 0,68];  $p < 0,0001$ ).

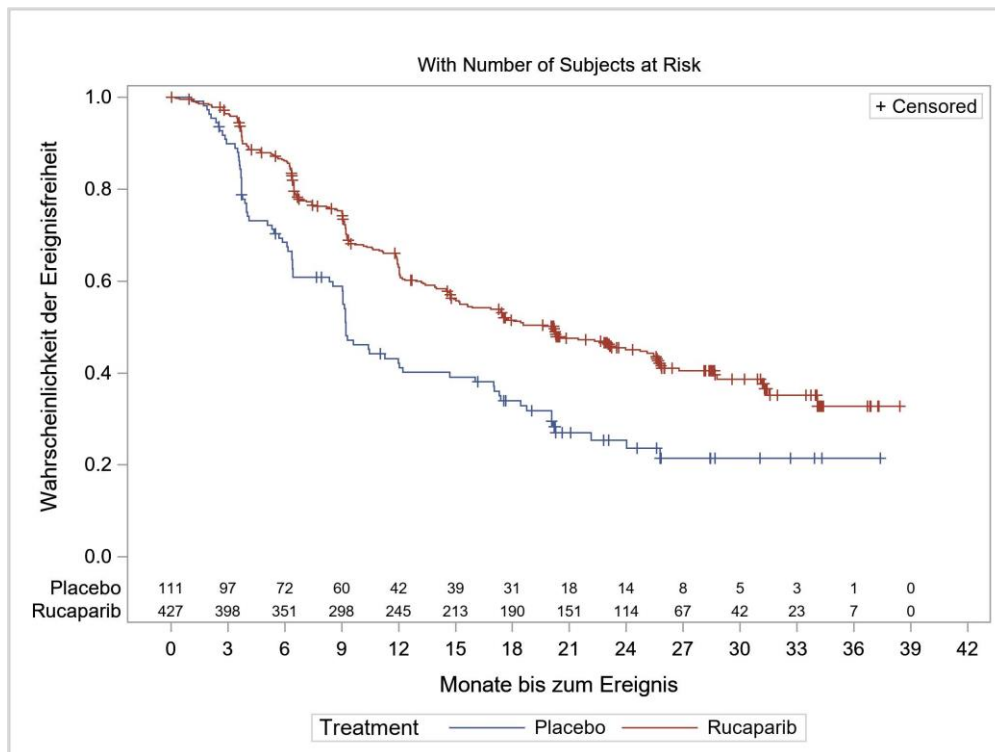


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

**Progressionsfreies Überleben laut bicr (bicrPFS)**

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt " Progressionsfreies Überleben laut bicr (bicrPFS) (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben laut bicr (Monate)</b>					
192/427 (45,0)	25,9 [16,8; n.b.]	70/111 (63,1)	9,1 [6,4; 9,7]	0,47 [0,36; 0,63]	< 0,0001
<p>1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt. Abkürzungen: bicrPFS: verblindete unabhängige Überprüfung des PFS durch ein zentrales Komitee; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).</p>					

Tabelle 4-22 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt „bicrPFS“ aus der Studie ATHENA-MONO für die ITT-Population. Der sekundäre Endpunkt wurde mit einem hoch signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Rucaparib und Placebo erreicht. Die ermittelten Werte des stratifizierten Log-Rank Tests wurden mittels des Cox Hazard Proportional Models bestätigt.

Für die Rucaparib-Gruppe der ITT-Population konnte eine eindeutig signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit (stratifizierter Log-Rank Test,  $p < 0,0001$ ) gezeigt werden. Das mediane bicrPFS betrug dabei 25,9 Monate (95 %-KI = [16,8; n.b.]) für die Rucaparib-Gruppe und 9,1 Monate (95 %-KI = [6,4; 9,7]) für die Placebo-Gruppe. Damit zeigte sich eine mehr als doppelt so lange Zeit ohne Progress für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden. Nach einem halben bzw. ganzen Jahr waren weiterhin 83,8 % bzw. 61,9 % der Patientinnen der ITT-Population unter Rucaparib progressionsfrei (Placebo: 64,3 % bzw. 36,1 %). Nach 18 bzw. 24 Monaten lag der Anteil der progressionsfreien Patientinnen bei 53,1 % und 50,1 %, wohingegen in der Placebo-Gruppe lediglich 31,7 % bzw. 31,7 % der Patientinnen kein Anzeichen eines Progresses zeigten. Nach 30 bzw. 36 Monaten waren immer noch 45,8 % bzw. 42,0 % der Patientinnen unter Rucaparib ohne Progress (Placebo: 31,7 % bzw. 31,7 %). Eine Behandlung mit Rucaparib verringerte demnach das Risiko eines Progresses deutlich, was durch das stratifizierte Cox Proportional Hazard Model mit einem hohen Signifikanzniveau gezeigt werden konnte (HR = 0,47; 95 %-KI = [0,36; 0,63];  $p < 0,0001$ ).

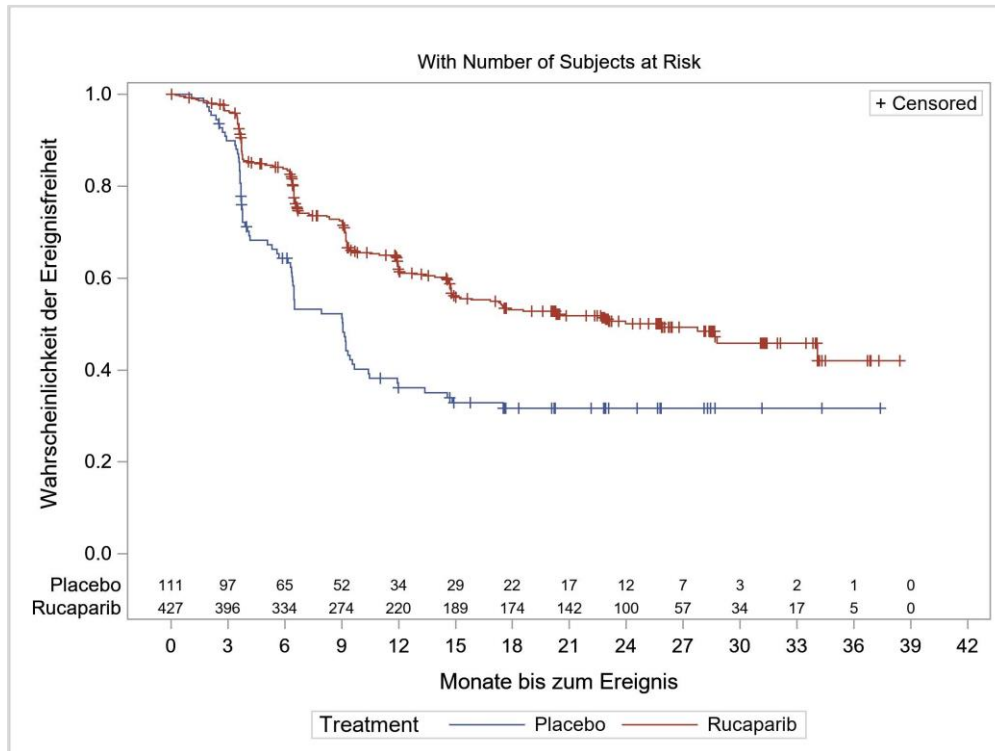


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben laut bcr (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

*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.*

*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.*

Nicht zutreffend, da im vorliegenden Nutzendossier ausschließlich die Studie ATHENA-MONO vorgelegt wird.

**4.3.1.3.3 Morbidität – Postprogression – RCT**

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Postprogression – RCT

Studie	Operationalisierung
ATHENA-MONO	<p>Die auf eine Progression folgenden Krebstherapien aller Patientinnen werden alle 12 oder 24 Wochen (+/- 14 Tage) bis zu deren Tod, Verlust aus der Nachbeobachtung, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studie oder der Beendigung der Studie, dokumentiert. Die Daten zu den nachfolgenden Krebsmedikationen werden mit Start- und Stopp-Datum und jeglichem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression für jedes Therapieregime dokumentiert. Diese Daten werden für die nachfolgenden Endpunkte der Endpunktgruppe der Postprogression herangezogen.</p> <p>Die verschiedenen Operationalisierungen der Endpunktgruppe Postprogression werden für die ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Für den Vergleich der Behandlungsgruppen für die Endpunktgruppe Postprogression wird derselbe statistische Test wie für den primären Endpunkt verwendet (d. h. ein nach stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation stratifiziertes Cox-Proportional-Modell und der ebenfalls nach stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation stratifizierte post-hoc berechnete Log-Rank-Test).</p> <p><b>Chemotherapie-freies Intervall (CFI)</b></p> <p>Das Chemotherapie-freie Intervall berechnet sich in Monaten aus der Zeit zwischen Gabe der letzten Dosis der zuletzt zurückliegenden Chemotherapie und der Gabe der ersten Dosis einer an die Studienmedikation anschließenden Chemotherapie oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache (+ 1 Tag). Patientinnen ohne einen dokumentierten Start einer nachfolgenden Chemotherapie werden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekanntlich zuletzt lebten oder zur letzten Visite.</p> <p><b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation (TFST)</b></p> <p>Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation berechnet sich in Monaten aus der Zeit zwischen Randomisierung und der Gabe der ersten Dosis der ersten an die Studienmedikation anschließenden Krebsmedikation oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache (+ 1 Tag). Patientinnen ohne einen dokumentierten Start einer nachfolgenden Chemotherapie werden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekanntlich zuletzt lebten oder zur letzten Visite.</p>
<p>Abkürzungen: CFI: Chemotherapie-freies Intervall; d. h.: das heißt; ITT: intention-to-treat; TFST: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation.</p> <p>Referenzen: ATHENA Studienprotokoll (18); ATHENA-MONO Studienbericht (37); Statistischer Analyseplan ATHENA-MONO (66); eigene Berechnungen (24).</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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Postprogression in ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Postprogression wird in der Studie ATHENA-MONO operationalisiert als CFI, definiert als Zeit zwischen Gabe der letzten Dosis der zuletzt zurückliegenden Chemotherapie und der Gabe der ersten Dosis einer an die Studienmedikation anschließenden Chemotherapie oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache (+ 1 Tag) und als TFST, definiert als Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation berechnet sich in Monaten aus der Zeit zwischen Randomisierung und der Gabe der ersten Dosis der ersten an die Studienmedikation anschließenden Krebsmedikation oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache (+ 1 Tag).

Der Endpunkt wird innerhalb der Studie ATHENA-MONO doppelt verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts Postprogression erfolgte anhand der ITT-Population, welche jegliche randomisierten Patientinnen umfasst. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es werden adäquate statistische Methoden für die Auswertung des Endpunktes verwendet.

Die Ergebnisse des Endpunkts werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Post-hoc Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Postprogression wird daher als gering eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Chemotherapie-freies Intervall für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Chemotherapie-freies Intervall – CFI**

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt "Chemotherapie-freies Intervall (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(Ir) <sup>1</sup>
<b>Chemotherapie-freies Intervall (Monate)</b>					
223/427 (52,2)	25,4 [21,0; 28,4]	80/111 (72,1)	13,7 [11,2; 17,0]	0,52 [0,40; 0,67]	< 0,0001
<p>1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).</p>					

Tabelle 4-25 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt „CFI“ aus der Studie ATHENA-MONO für die ITT-Population. In der ITT-Population zeigte sich eine Verlängerung des CFI mit einem Median von 25,4 Monaten (95 %-KI = [21,0; 28,4]) in der Rucaparib-Gruppe im Vergleich zu 13,7 Monaten (95 %-KI = [11,2; 17,0]) in der Placebo-Gruppe (stratifizierter Log-Rank Test,  $p < 0,0001$ ). Das stratifizierte Cox Proportional Hazard Model zeigte eine statistisch signifikante Risikoreduktion bis zur nächsten Chemotherapie unter Rucaparib im Vergleich zu Placebo (HR = 0,52; 95 %-KI = [0,40; 0,67];  $p < 0,0001$ ).

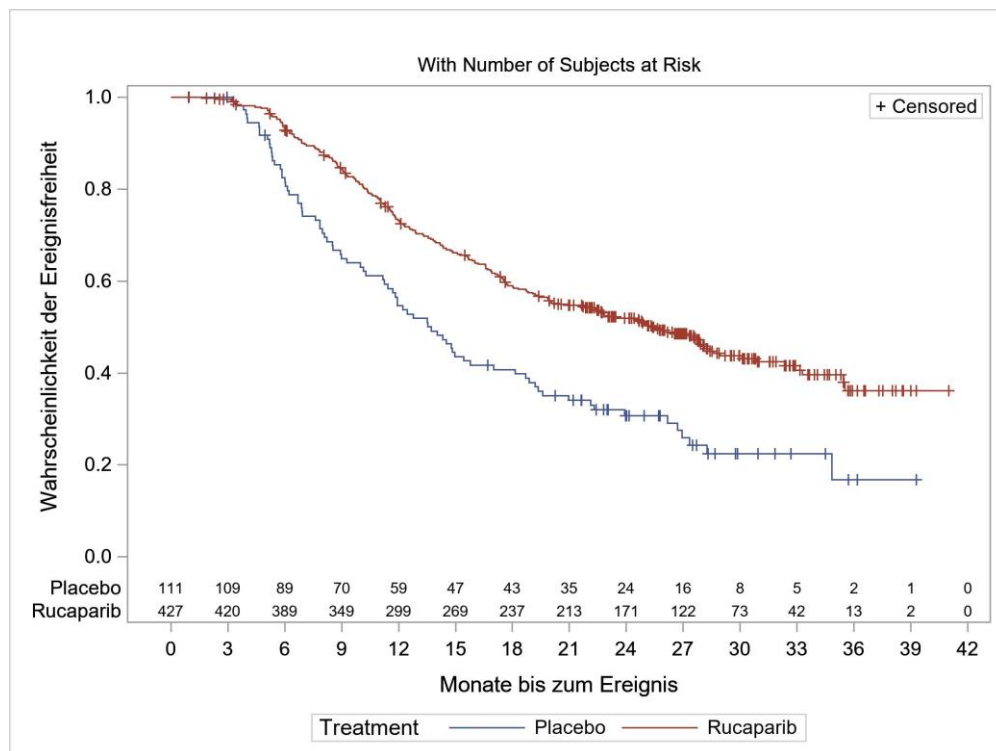


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben laut bcr (Monate)" aus Studie ATHENA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

### Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation – TFST

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Folgebehandlung (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>Zeit bis zur ersten Folgebehandlung (Monate)</b>					
223/427 (52,2)	23,7 [19,7; 27,7]	80/111 (72,1)	12,1 [10,1; 16,1]	0,52 [0,40; 0,67]	< 0,0001
1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).					

Die mediane Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie (TFST) lag bei den Patientinnen in der ITT-Population unter Rucaparib bei 23,7 Monaten (95 %-KI = [19,7; 27,7]) und bei den Patientinnen unter Placebo bei 12,1 Monaten (95 %-KI = [10,1; 16,1]). Durch die Erhaltungs-

therapie mit Rucaparib konnte somit die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation statistisch signifikant verlängert werden (stratifizierter Log-Rank Test  $p < 0,0001$ ). Das Risiko einer notwendig werdenden Folgetherapie konnte durch die Einnahme von Rucaparib dabei deutlich reduziert werden (stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model: HR = 0,52; 95 %-KI = [0,40;0,67];  $p < 0,0001$ ).

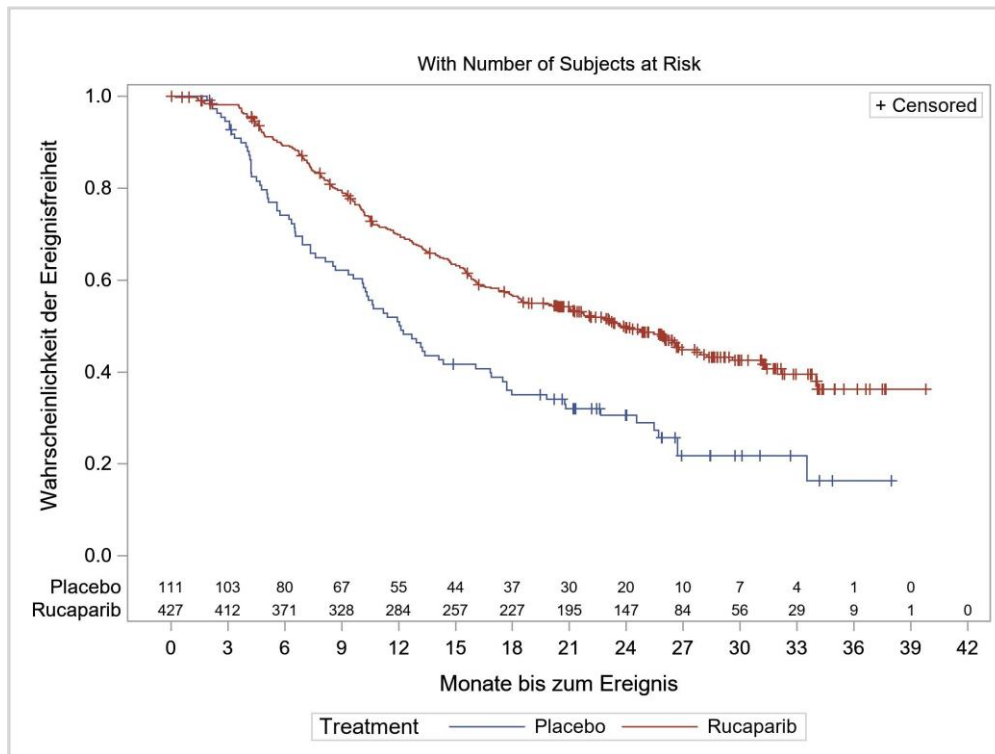


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Folgebehandlung (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

*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.*

*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.*

Nicht zutreffend, da die Bewertung ausschließlich anhand der Studie ATHENA-MONO erfolgt.

#### 4.3.1.3.4 Morbidität – Von Patientinnen selbst berichtete Ergebnisse: EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ATHENA-MONO	<p>Der EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimensionen-5 Level) ist ein generisches Messinstrument für die patientenberichtete Erhebung des Gesundheitszustandes. Dieser besteht aus einem deskriptiven Teil welcher sich aus den 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala (VAS) zum Gesundheitszustand zusammensetzt. Die deskriptiven Ergebnisse werden in diesem Dossier nicht gezeigt, da diese nur populationsbezogen interpretierbar sind.</p> <p>In dem vorliegenden Nutzendossier wird ausschließlich die EQ-5D VAS ausgewertet.</p> <p>Domäne EQ-5D VAS: Die EQ-5D VAS bildet eine visuelle Analogskala ab, welche im Standardlayout einer vertikalen Skala einen Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) darstellt. Patientinnen müssen ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand innerhalb dieser Skala abschätzen.</p> <p>Dabei werden in der Studie ATHENA-MONO nur Studienteilnehmerinnen der ITT-Population ausgewertet, von denen ein Wert zu Baseline und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Hierbei werden die Zeitpunkte für das Ausfüllen der EQ-5D VAS durch die Studienteilnehmerinnen wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• innerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen vor Randomisierung (zur Baseline),</li> <li>• anschließend zum ersten Tag des Zyklus 1 bis 3 und Zyklus 5, sowie nachfolgend alle 12 Wochen in Übereinstimmung mit den Visiten für die Tumor-Scans bis zum Abbruch der Behandlung oder bis zum Cut-Off für die primäre Analyse, je nachdem, was zuerst eintrat,</li> <li>• am Tag der finalen Visite (ggf. der Tag eines Behandlungsabbruchs und/oder die 28-Tage und 5-Monate Sicherheits-Follow Up Visite).</li> </ul> <p>Der letzte Besuch wird definiert als die letzte Bewertung innerhalb von 28 Tagen nach dem Datum der letzten Dosis der oralen Studienmedikation bei denjenigen, die die orale Behandlung abgesetzt haben, oder vor dem Stichtag des Besuchs bei denjenigen, die die Behandlung noch fortsetzen.</p> <p>Die Patientinnen füllen die Fragebögen an den jeweiligen Studienvisiten elektronisch oder in einem anderen Format (z. B. Papierformular) aus, bevor andere geplante Studienverfahren durchgeführt werden und die Gabe der Studienmedikation erfolgt (falls zutreffend). Aufgrund von COVID-19 war es im Rahmen der Studie möglich, dass die Patientinnen über telemedizinische Visiten Angaben zu patientenberichteten Fragebögen machten und diese weiterhin auf Papier ausgefüllt werden konnten.</p> <p><b>Verlaufswerte des EQ-5D VAS</b></p> <p>Die absoluten EQ-5D VAS-Skalenwerte werden deskriptiv zu den jeweiligen Studienvisiten erfasst. Es werden der Mittelwert und die Standardabweichung grafisch dargestellt.</p> <p>Für eine gegebene Visite wird die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert zwischen den Behandlungsarmen mit Hilfe einer ANCOVA analysiert, wobei die Behandlungs- und Stratifizierungsvariable als kategoriale Faktoren und die Ausgangsmessung für den Parameter als kontinuierliche Kovariate verwendet werden. Zusätzlich wird eine grafische Darstellung der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>mittleren Veränderungen im Zeitverlauf und eine MMRM-Analyse zur Darstellung der Veränderung zur Baseline präsentiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 23.03.2022</p> <p><b>Patientinnenanteil mit einer klinisch bedeutsamen Veränderung der EQ-5D VAS-Skalenwerte</b></p> <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen in der EQ-5D VAS werden in einer Responderanalyse durch den absoluten und prozentualen Patientinnenanteil mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um einen durch das IQWiG vorgegebenen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: Schwellenwert <math>\geq 15</math> Punkte), sowie der Zeit bis zum Erreichen der Veränderung berichtet. Dabei wurde das HR sowie das zugehörige 95 %-KI, wie im statistischen Analyseplan präspezifiziert, auf Basis Cox Proportional Hazard Modells, berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Zudem wird der Median mit 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Der im vorliegenden Nutzendossier dargestellte p-Wert wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet ebenfalls stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Ereigniszeitanalyse wird dabei mit der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst. Die Analysen werden für die Zeit bis zur ersten Verbesserung sowie für die Zeit bis zur ersten und bestätigten Verschlechterung dargestellt.</p> <p>Für die Bewertung der EQ-5D VAS werden für die Studie ATHENA-MONO Verlaufswerte der Kovarianzanalyse (ANCOVA) und der Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM) Analyse sowie die zugehörigen Verlaufskurven abgebildet. Es werden jeweils der Mittelwert (MW) inklusive der zugehörigen Standardabweichung (SD) sowie die zugehörigen kleinste Quadrate Mittelwerte (LS-MW) zum Auswertungszeitpunkt inklusive Standardfehler (SE) dargestellt. Zudem wird die kleinste Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) inklusive des zugehörigen 95 %-KI und p-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt, stratifiziert anhand des Baseline-Wertes und der Randomisierungsfaktoren, HRD-Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und dem Zeitpunkt der Operation als Kovariaten berechnet wurden. Außerdem wird die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges'g sowie das zugehörige 95 %-KI angegeben.</p> <p>Die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen wurden anteilig post-hoc durchgeführt, um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 23.03.2022</p>
	<p>Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensionen-5 Level; ggf.: gegebenenfalls; HR: Hazard Ratio; ITT: intention-to-treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; VAS: visuelle Analogskala; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Referenzen: ATHENA Studienprotokoll (18); ATHENA-MONO Studienbericht (37); Statistischer Analyseplan ATHENA-MONO (66); eigene Berechnungen (24).</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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS“ in ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS wird in der Studie ATHENA-MONO doppelt verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts Gesundheitszustand: EQ-5D VAS erfolgte anhand der ITT-Population, welche jegliche randomisierten Patientinnen umfasst. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen zu jedem Studienzeitpunkt in beiden Studienarmen über 70 %. Während des Zeitraums der Verabreichung der Studienmedikation waren keine Patientinnen Lost-to follow-up.

Es werden adäquate statistische Methoden für die Auswertung des Endpunktes verwendet.

Die Ergebnisse des Endpunkts werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Post hoc Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitszustand: EQ-5D VAS wird daher als gering eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - 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.*

### EQ-5D VAS

Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus der Studie ATHENA-MONO, ITT-Population

	Rucaparib n/N (%)	Placebo n/N (%)
<b>Baseline</b>	418/427 (97,9 %)	109/111 (98,2 %)
<b>Zyklus 2</b>	385/425 (90,6 %)	105/110 (95,5 %)
<b>Zyklus 3</b>	378/407 (92,9 %)	102/108 (94,4 %)
<b>Zyklus 5</b>	338/370 (91,4 %)	89/96 (92,7 %)

	<b>Rucaparib n/N (%)</b>	<b>Placebo n/N (%)</b>
<b>Zyklus 8</b>	292/330 (88,5 %)	71/77 (92,2 %)
<b>Zyklus 11</b>	253/282 (89,7 %)	57/62 (91,9 %)
<b>Zyklus 14</b>	217/245 (88,6 %)	43/49 (87,8 %)
<b>Zyklus 17</b>	195/217 (89,9 %)	38/41 (92,7 %)
<b>Zyklus 20</b>	183/197 (92,9 %)	35/36 (97,2 %)
<b>Zyklus 23</b>	158/178 (88,8 %)	25/27 (92,6 %)
<b>Zyklus 26</b>	103/139 (74,1 %)	14/17 (82,4 %)
<b>Zyklus 29</b>	53/69 (76,8 %)	7/8 (87,5 %)
<b>Zyklus 32</b>	1/1 (100 %)	0
<b>Zyklus 35</b>	1/1 (100 %)	0
<p>Abkürzungen: n: Anzahl der Patientinnen, die mindestens eine Frage ausgefüllt haben; N: Anzahl der Patientinnen, die für das Ausfüllen des Fragebogens in Frage kommen; (%) ist die Ausfüllquote, definiert als das Verhältnis dieser Größen.</p> <p>Referenzen: ATEHNA Studienbericht (18).</p>		



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

Tabelle 4-30: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt EQ-5D VAS, Veränderung zu Baseline aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>EQ-5D VAS</b>								
Zyklus 2	381	79,74 (13,99)	-1,98 (0,83)	104	78,54 (16,34)	-1,92 (1,34)	-0,06 [-2,79; 2,67] 0,9649	-0,00 [-0,22; 0,21]
Zyklus 3	374	80,15 (13,70)	-2,40 (0,97)	102	78,73 (16,45)	-0,97 (1,44)	-1,43 [-4,31; 1,45] 0,3298	-0,11 [-0,33; 0,11]
Zyklus 5	332	79,56 (13,94)	-2,02 (0,99)	88	77,59 (16,99)	0,50 (1,51)	-2,51 [-5,53; 0,50] 0,1021	-0,20 [-0,43; 0,04]
Zyklus 8	288	79,68 (13,98)	-0,14 (0,95)	71	77,62 (17,37)	-0,87 (1,52)	0,73 [-2,32; 3,78] 0,6383	0,06 [-0,20; 0,32]
Zyklus 11	248	79,62 (14,28)	-0,37 (0,95)	57	78,04 (17,81)	0,67 (1,58)	-1,04 [-4,29; 2,21] 0,5292	-0,09 [-0,38; 0,20]
Zyklus 14	215	79,53 (13,62)	-0,40 (1,12)	43	76,63 (17,34)	0,92 (1,99)	-1,32 [-5,35; 2,70] 0,5176	-0,11 [-0,44; 0,22]
Zyklus 17	192	79,95 (13,56)	-0,30 (1,31)	38	76,05 (17,36)	1,16 (2,32)	-1,46 [-6,11; 3,18] 0,5351	-0,11 [-0,46; 0,24]
Zyklus 20	181	80,11 (13,60)	0,72 (1,24)	35	77,57 (16,88)	1,90 (2,31)	-1,18 [-5,83; 3,47] 0,6177	-0,09 [-0,45; 0,27]

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

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zyklus 23	158	80,46 (13,85)	0,26 (1,37)	25	78,60 (18,01)	0,12 (2,78)	0,14 [-5,50; 5,78] 0,9615	0,01 [-0,41; 0,43]
Zyklus 26	103	79,95 (14,51)	2,56 (1,27)	14	79,64 (12,51)	-1,08 (2,80)	3,64 [-1,76; 9,04] 0,1843	0,38 [-0,18; 0,94]
Zyklus 29	53	79,68 (12,93)	3,82 (1,74)	7	77,86 (16,80)	6,73 (4,16)	-2,91 [-11,33; 5,51] 0,4896	-0,28 [-1,07; 0,51]

Die Berechnungen beruhen jeweils auf einer ANCOVA mit dem Baseline-Wert und den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation als Kovariaten.  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.  
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; VAS: visuelle Analogskala.  
Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18); eigene Berechnungen (24).

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse der MMRM-Analyse für den Endpunkt EQ-5D VAS, Veränderung zu Baseline aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung über den Verlauf [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung über den Verlauf [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>EQ-5D VAS</b>								
MMRM	398	79,82 (14,00)	-0,80 (0,33)	108	78,69 (16,45)	-0,05 (0,56)	-0,75 [-1,86; 0,37] 0,1876	-0,14 [-0,36; 0,07]
<p>Die Berechnungen beruhen auf einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen mit dem Baseline-Wert und den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation als Kovariaten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>Referenzen: Eigene Berechnungen (24).</p>								

Die Verlaufswerte für die Veränderung im EQ-5D VAS gegenüber dem Ausgangswert wurden für jeden geplanten Besuch analysiert und dokumentiert. Die Veränderung des EQ-5D-VAS werden mittels der LS-Mittelwerte und der LS-Mittelwertdifferenz dargestellt.

In der ITT-Population konnte mittels eines stratifizierten ANCOVA-Modells zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen unter Rucaparib oder Placebo beobachtet werden (absolute Änderung: -0,75; 95 %-KI = [-1,86; 0,37];  $p = 0,1876$ ; standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g: -0,14; 95 %-KI = [-0,36; 0,07]).

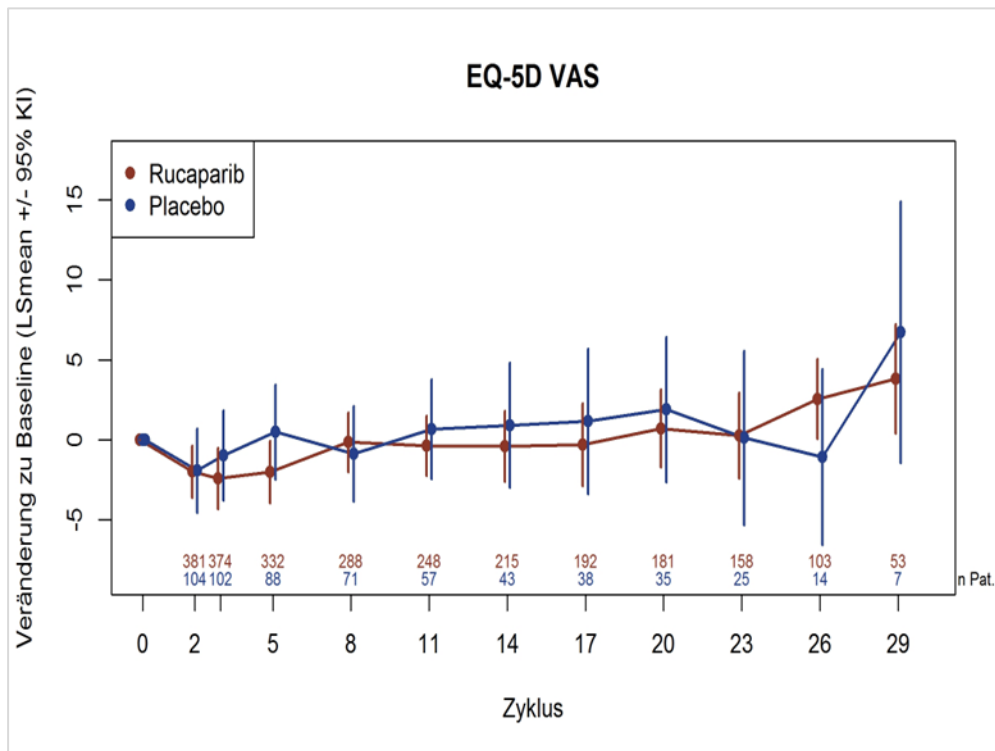


Abbildung 4-8: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt EQ-5D VAS aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

*EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 15\%$*

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 15\%$  (Monate)“ aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(Ir) <sup>1</sup>
<b>EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verbesserung <math>\geq 15\%</math> (Monate)</b>					
90/406 (22,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/109 (18,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,04 [0,64; 1,69]	0,8075
<p>1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; VAS: visuelle Analogskala. Referenzen: Eigene Berechnungen (24).</p>					

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des EQ-5D VAS um 15 % war nicht berechenbar. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 1,04; 95 %-KI = [0,64; 1,69]; p = 0,8075).

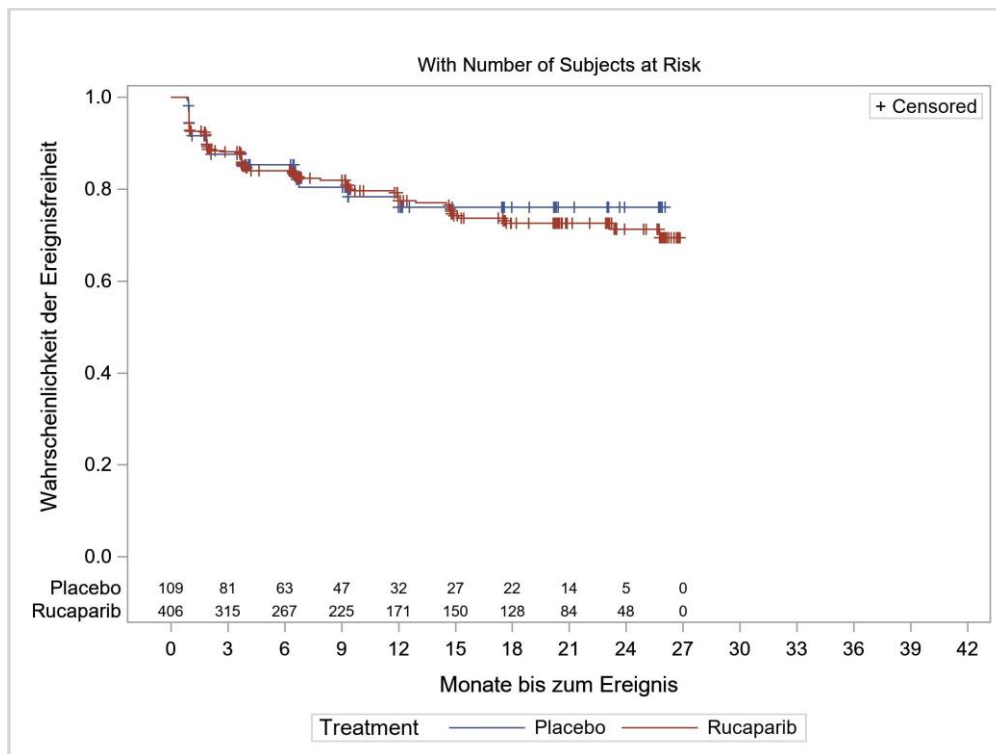


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 15$  % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung  $\leq 15$  %

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt "EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung  $\leq 15$  % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung <math>\leq -15</math> % (Monate)</b>					
146/406 (36,0)	26,0 [25,7; n.b.]	36/109 (33,0)	n.b. [14,8; n.b.]	1,04 [0,72; 1,50]	0,7969

1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation  
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.  
In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt.

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; VAS visuelle Analogskala.

Referenzen: Eigene Berechnungen (24).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS um 15 % betrug 26 Monate in der Rucaparib-Gruppe (95 %-KI = [25,7; n.b.]) und war in der Placebo-Gruppe nicht berechenbar. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 1,04; 95 %-KI = [0,72; 1,50]; p = 0,7969).

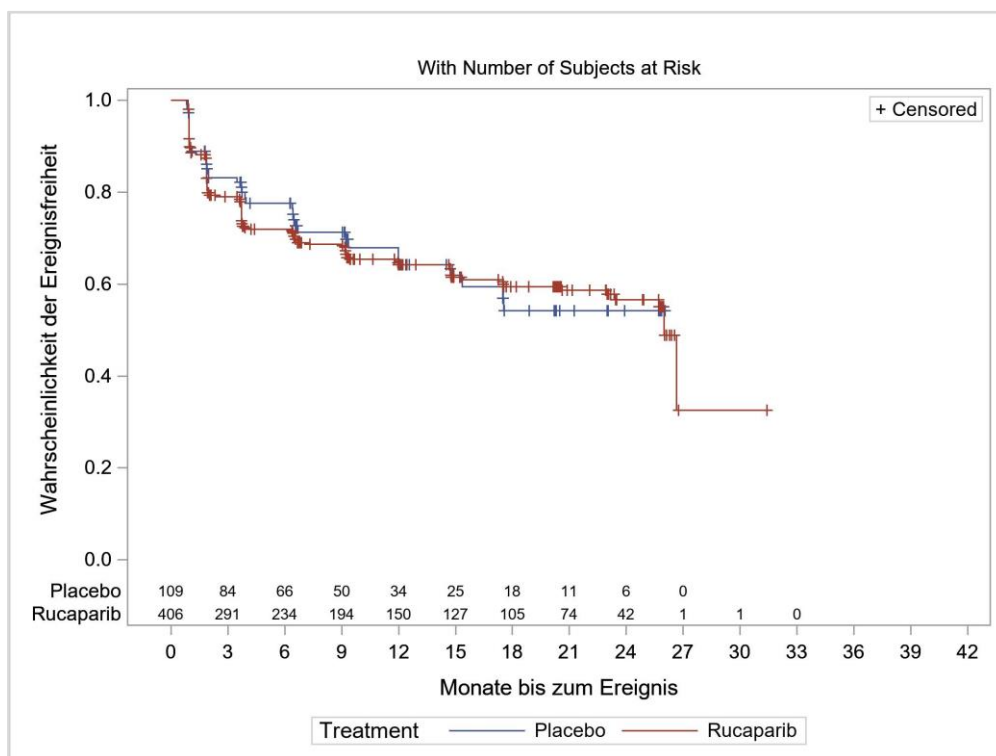


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung ≤ 15 % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

*EQ-5D VAS: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ 15 %*

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt "EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ 15 % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ -15 % (Monate)</b>					
48/406 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/109 (8,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,24 [0,61; 2,50]	0,4789
1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt.					

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(Ir) <sup>1</sup>
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; VAS visuelle Analogskala.					
Referenzen: Eigene Berechnungen (24).					

Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D VAS um 15 % war für beide Behandlungsgruppen nicht berechenbar. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 1,24; 95 %-KI = [0,61; 2,50]; p = 0,4789).

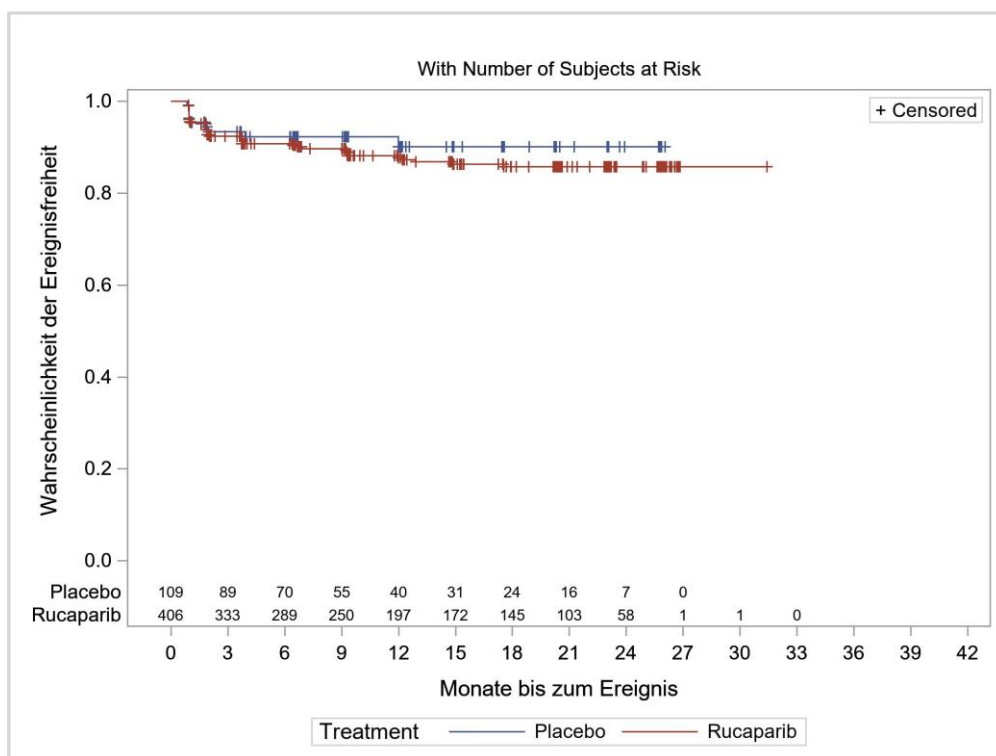


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ 15 % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

*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.*



Nicht zutreffend, da die Bewertung ausschließlich anhand der Studie ATHENA-MONO erfolgt.

#### 4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-O – RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität – *FACT-O*

Studie	Operationalisierung
ATHENA-MONO	<p>Der FACT-O-Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, Version 4) ist ein umfassendes, von den Patientinnen auszufüllendes Formular zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen einer Krebstherapie, das in fünf Subskalen das körperliche (PWB; 7 Fragen), das soziale/familiäre (SWB; 7 Fragen), das emotionale (EWB; 6 Fragen) und das funktionelle Wohlbefinden (FWB; 7 Fragen) unter zusätzlicher Berücksichtigung krankheitsspezifischer Gegebenheiten des Ovarialkarzinoms (OCS; 12 Fragen), erfasst.</p> <p>Dabei werden in der Studie ATHENA-MONO nur Studienteilnehmerinnen der ITT-Population ausgewertet, von denen ein Wert zu Baseline und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Hierbei werden die Zeitpunkte für das Ausfüllen des FACT-O durch die Studienteilnehmerinnen wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• innerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen vor Randomisierung (zur Baseline)</li> <li>• anschließend zum ersten Tag des Zyklus 1 bis 3 und Zyklus 5, sowie nachfolgend alle 12 Wochen in Übereinstimmung mit den Visiten für die Tumor-Scans bis zum Abbruch der Behandlung oder bis zum Cut-Off für die primäre Analyse, je nachdem, was zuerst eintritt</li> <li>• am Tag der finalen Visite (ggf. der Tag eines Behandlungsabbruchs und/oder die 28-Tage und 5-Monate Sicherheits-Follow Up Visite)</li> </ul> <p>Der letzte Besuch wird definiert als die letzte Bewertung innerhalb von 28 Tagen nach dem Datum der letzten Dosis der oralen Studienmedikation bei denjenigen, die die orale Behandlung abgesetzt haben, oder vor dem Stichtag des Besuchs bei denjenigen, die die Behandlung noch fortsetzen.</p> <p>Die Patientinnen füllen die Fragebögen zur jeweiligen Studienvisite elektronisch oder in einem anderen Format (z. B. Papierformular) aus, bevor andere geplante Studienverfahren zum Zeitpunkt einer Visite durchgeführt werden und die Gabe der Studienmedikation erfolgt (falls zutreffend). Aufgrund von COVID-19 war es im Rahmen der Studie möglich, dass die Patientinnen über telemedizinische Visiten Angaben zu patientenberichteten Fragebögen machten und diese auf Papier ausgefüllt werden konnten.</p> <p>Es werden die einzelnen FACT-O-Subskalen, der FACT-O-Gesamtscore unter Einschluss aller Subskalen und der FACT-O-TOI (Trial Outcome Index), welcher lediglich die Subskalen OCS, FWB und PWB umschließt, berechnet.</p> <p>Gemäß Protokoll ist vorgesehen, dass die 5 Subskalen des Instruments (PWB-, SWB-, EWB-, FWB- und OCS-Subskalenwerte) nur berechnet werden, wenn &gt; 50 % der Fragen, die in die Subskala eingehen, beantwortet wurden. Der FACT-O-Gesamtscore wird nur berechnet, wenn &gt; 80 % der Fragen beantwortet wurden und keine der Teilskalenwerte aus PWB, SWB, EWB, FWB oder OCS fehlen. Der TOI wird nur berechnet, wenn &gt; 80 % der Fragen beantwortet wurden und keine der Teilskalenwerte aus PWB, FWB oder OCS fehlen.</p> <p>Die FACT-O Daten werden dabei gemäß dem Scoring-Handbuch für den FACT-O (Version 4) Fragebogen ausgewertet und zusammengefasst.</p> <p>Für jede Auswertung werden die Subskalenwerte berechnet, indem zunächst negativ angegebene Items umgekehrt werden (indem die Antwortmöglichkeit von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) von 4 abgezogen wird) und dann die Rohwerte (0-4) addiert werden. Die Summe der Punktwerte der Items wird mit der Anzahl der Items in der jeweiligen Subskala multipliziert und anschließend durch die Zahl der beantworteten Items dividiert. Dies ergibt den Score der Subskala. Durch Summierung der Subskalenwerte wird ein Gesamtwert ermittelt. Der FACT-O-Gesamtscore entspricht somit einer Summierung aller Punkte der insgesamt 39 Fragen (27 + 12 Fragen).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>während der FACT-O-TOI eine Summierung aller Punkte der insgesamt 26 Fragen aus den Teilskalen PWB, FWB oder OCS (14 Fragen +12 Fragen) darstellt.</p> <p>Hieraus ergibt sich, dass höhere Gesamtwerte sowohl bei Betrachtung einzelner FACT-O-Subskalen, des FACT-O-Gesamtscore als auch des FACT-O-TOI einer höheren (besseren) gesundheitsbezogene Lebensqualität entsprechen.</p> <p><b>Verlaufswerte der FACT-O-Subskalen, des FACT-O-Gesamtscore und des FACT-O-TOI</b></p> <p>Die Analysen der Veränderungen gegenüber dem Baseline-Wert werden für jede geplante Post-Baseline Visite und die finale Visite für jede FACT-O-Subskala, den FACT-O-Gesamtscore und den FACT-O-TOI analysiert.</p> <p>Für eine gegebene Visite wird die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert zwischen den Behandlungsarmen mit Hilfe einer ANCOVA analysiert, wobei die Behandlungs- und Stratifizierungsvariable als kategoriale Faktoren und die Ausgangsmessung für den Parameter als kontinuierliche Kovariate verwendet wurden. Zusätzlich wurde eine grafische Darstellung der mittleren Veränderungen im Zeitverlauf präsentiert.</p> <p><b>Patientinnenanteil mit einer klinisch bedeutsamen Veränderung der (TOI-) FACT-O- (Gesamt-) Skalenwerte</b></p> <p>Es werden die Verlaufswerte der Kovarianzanalyse (ANCOVA) sowie die zugehörigen Verlaufskurven für den FACT-O Gesamtscore und die einzelnen Subskalen des FACT-O dargestellt. Es werden jeweils der Mittelwert (MW) inklusive der zugehörigen Standardabweichung (SD) sowie die zugehörigen kleinste Quadrate Mittelwerte (LS-MW) zum Auswertungszeitpunkt unter Angabe des Standardfehlers (SE) dargestellt. Zudem wird die kleinste Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) inklusive des zugehörigen 95 %-KI und p-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt, stratifiziert anhand des Baseline-Wertes und der Randomisierungsfaktoren, HRD-Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und dem Zeitpunkt der Operation als Kovariaten. Außerdem wird die standardisiertes Mittelwertdifferenz nach Hedges'g sowie das zugehörige 95 %-KI angegeben.</p> <p>Des Weiteren wird eine Responderanalyse des Anteils der Patientinnen mit einer klinisch bedeutsamen Veränderung (15 % der Skalenwerte) der FACT-O-Subskalen, des FACT-O-Gesamtscore und des FACT-O-TOI dargestellt. Die statistische Analyse erfolgt ebenfalls analog zum Endpunkt EQ-5D VAS. Dabei wurden in der Studie ATHENA-MONO nur Studienteilnehmerinnen der ITT-Population ausgewertet, von denen ein Wert zu Baseline und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Es werden jeweils die Daten für den FACT-O-Gesamtscore, sowie die der einzelnen Subskalen dargestellt. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des FACT-O entsprechen den Zeitpunkten, wie sie zuvor für den Endpunkt EQ-5D VAS beschrieben wurden. Die Analysen werden für die Zeit bis zur ersten Verbesserung sowie für die Zeit bis zur ersten und bestätigten Verschlechterung dargestellt. Die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen wurden anteilig Post-hoc durchgeführt, um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 23.03.2022</p>
	<p>Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; FWB: funktionelles Wohlbefinden; ggf.: gegebenenfalls; HR: Hazard Ratio; ITT: intention-to-treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OCS: Subskala Ovarialkarzinom; PWB: körperliches Wohlbefinden; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Referenzen: ATHENA Studienprotokoll (18); ATHENA-MONO Studienbericht (37); Statistischer Analyseplan ATHENA-MONO (66); eigene Berechnungen (24).</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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-O in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des FACT-O, wird in der Studie ATHENA-MONO doppelt verblindet erhoben, indem die Patientin selbst den Fragebogen ausfüllt.

Die Analyse des FACT-O erfolgte anhand der ITT-Population, welche alle Patientinnen jegliche randomisierte Patientinnen umfasst. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen zu jedem Studienzeitpunkt in beiden Studienarmen über 70 %. Während des Zeitraums der Verabreichung der Studienmedikation waren keine Patientinnen Lost-to follow-up.

Es werden adäquate statistische Methoden für die Auswertung des Endpunktes verwendet.

Die Ergebnisse des Endpunkts werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Post-hoc Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Lebensqualität, gemessen anhand des FACT-O, wird daher als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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.

**FACT-O**

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für den Endpunkt FACT-O aus der Studie ATHENA-MONO, ITT-Population

	<b>Rucaparib n/N (%)</b>	<b>Placebo n/N (%)</b>
<b>Baseline</b>	418/427 (97,9 %)	109/111 (98,2 %)
<b>Zyklus 2</b>	382/425 (89,9 %)	104/110 (94,5 %)
<b>Zyklus 3</b>	374/407 (91,9 %)	100/108 (92,6 %)
<b>Zyklus 5</b>	334/370 (90,3 %)	88/96 (91,7 %)
<b>Zyklus 8</b>	288/330 (87,3 %)	71/77 (92,2 %)
<b>Zyklus 11</b>	250/282 (88,7 %)	56/62 (90,3 %)
<b>Zyklus 14</b>	216/245 (88,2 %)	43/49 (87,8 %)
<b>Zyklus 17</b>	188/217 (86,6 %)	37/41 (90,2 %)
<b>Zyklus 20</b>	180/197 (91,4 %)	35/36 (97,2 %)
<b>Zyklus 23</b>	154/178 (86,5 %)	25/27 (92,6 %)
<b>Zyklus 26</b>	102/139 (73,4 %)	14/17 (82,4 %)
<b>Zyklus 29</b>	52/69 (75,4 %)	7/8 (87,5 %)
<b>Zyklus 32</b>	1/1 (100 %)	0
<b>Zyklus 35</b>	1/1 (100 %)	0
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen, die mindestens eine Frage ausgefüllt haben; N: Anzahl der Patientinnen, die für das Ausfüllen des Fragebogens in Frage kommen; (%) ist die Ausfüllquote, definiert als das Verhältnis dieser Größen.		
Referenzen: ATEHNA Studienbericht (18).		

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für die Endpunkte des FACT-O, Veränderung zu Baseline aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>FACT-O Gesamtscore</b>								
<b>Zyklus 2</b>	377	117,39 (18,30)	-5,51 (0,89)	103	115,46 (20,83)	-2,87 (1,43)	-2,63 [-5,57; 0,30] 0,0781	-0,20 [-0,41; 0,02]
<b>Zyklus 3</b>	370	117,73 (18,41)	-4,62 (1,03)	100	116,90 (19,75)	-2,31 (1,53)	-2,31 [-5,37; 0,76] 0,1398	-0,17 [-0,39; 0,05]
<b>Zyklus 5</b>	328	117,17 (18,06)	-3,35 (1,06)	87	114,71 (20,02)	-0,05 (1,62)	-3,30 [-6,55; -0,06] 0,0459	-0,24 [-0,48; -0,00]
<b>Zyklus 8</b>	284	117,19 (17,68)	-2,17 (1,11)	71	113,60 (20,75)	-2,90 (1,79)	0,73 [-2,87; 4,33] 0,6897	0,05 [-0,21; 0,31]
<b>Zyklus 11</b>	244	116,54 (17,47)	-1,12 (1,20)	56	114,46 (21,28)	1,19 (1,99)	-2,31 [-6,41; 1,79] 0,2692	-0,16 [-0,45; 0,13]
<b>Zyklus 14</b>	213	116,83 (16,85)	-0,35 (1,35)	43	111,33 (21,56)	0,70 (2,41)	-1,05 [-5,91; 3,81] 0,6694	-0,07 [-0,40; 0,26]
<b>Zyklus 17</b>	184	116,95 (17,11)	-1,19 (1,42)	37	110,68 (21,15)	1,27 (2,50)	-2,46 [-7,47; 2,55] 0,335	-0,17 [-0,53; 0,18]
<b>Zyklus 20</b>	178	116,71 (17,25)	0,49 (1,50)	35	110,64 (21,33)	0,34 (2,80)	0,15 [-5,49; 5,78] 0,959	0,01 [-0,35; 0,37]

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

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>Zyklus 23</b>	154	117,69 (16,85)	1,15 (1,55)	25	109,17 (22,53)	-1,13 (3,16)	2,28 [-4,14; 8,70] 0,484	0,15 [-0,27; 0,57]
<b>Zyklus 26</b>	102	116,91 (17,90)	0,41 (2,06)	14	113,70 (16,76)	1,79 (4,57)	-1,38 [-10,19; 7,42] 0,7555	-0,09 [-0,65; 0,47]
<b>Zyklus 29</b>	52	117,72 (15,16)	4,49 (2,09)	7	116,95 (24,33)	10,22 (5,01)	-5,72 [-15,81; 4,36] 0,2585	-0,45 [-1,25; 0,34]
<b>FACT-O TOI</b>								
<b>Zyklus 2</b>	377	76,42 (12,26)	-3,95 (0,65)	103	75,06 (13,91)	-1,59 (1,04)	-2,36 [-4,49; -0,23] 0,0299	-0,24 [-0,46; -0,02]
<b>Zyklus 3</b>	370	76,75 (12,10)	-3,77 (0,75)	100	75,87 (13,31)	-1,95 (1,12)	-1,82 [-4,07; 0,43] 0,112	-0,18 [-0,40; 0,04]
<b>Zyklus 5</b>	328	76,35 (11,89)	-2,25 (0,76)	87	74,31 (13,47)	-0,03 (1,16)	-2,22 [-4,55; 0,11] 0,0616	-0,23 [-0,46; 0,01]
<b>Zyklus 8</b>	284	76,21 (11,88)	-1,23 (0,78)	71	73,63 (14,07)	-1,03 (1,26)	-0,20 [-2,73; 2,32] 0,874	-0,02 [-0,28; 0,24]
<b>Zyklus 11</b>	245	75,49 (11,88)	-0,35 (0,83)	56	74,21 (14,04)	2,44 (1,37)	-2,79 [-5,61; 0,04] 0,053	-0,29 [-0,58; 0,00]

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

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>Zyklus 14</b>	214	75,76 (11,54)	0,93 (0,93)	43	72,20 (14,48)	1,50 (1,66)	-0,57 [-3,93; 2,80] 0,7406	-0,06 [-0,38; 0,27]
<b>Zyklus 17</b>	185	75,92 (11,57)	0,56 (0,96)	37	72,49 (13,73)	2,37 (1,69)	-1,81 [-5,19; 1,57] 0,2932	-0,19 [-0,54; 0,16]
<b>Zyklus 20</b>	178	75,75 (11,33)	0,72 (1,00)	35	72,74 (13,91)	2,27 (1,87)	-1,56 [-5,32; 2,20] 0,4149	-0,15 [-0,51; 0,21]
<b>Zyklus 23</b>	154	76,21 (11,52)	1,88 (1,01)	25	71,96 (14,95)	0,84 (2,04)	1,04 [-3,11; 5,20] 0,6208	0,11 [-0,32; 0,53]
<b>Zyklus 26</b>	102	75,80 (12,19)	1,81 (1,30)	14	73,57 (11,44)	2,97 (2,89)	-1,16 [-6,73; 4,41] 0,68	-0,12 [-0,68; 0,44]
<b>Zyklus 29</b>	52	75,62 (10,36)	3,96 (1,44)	7	75,14 (15,42)	9,04 (3,42)	-5,08 [-11,96; 1,81] 0,1443	-0,59 [-1,39; 0,21]
<b>FACT-O Körperliches Wohlbefinden (PWB)</b>								
<b>Zyklus 2</b>	378	24,02 (3,76)	-1,71 (0,26)	103	23,54 (4,41)	-0,42 (0,43)	-1,28 [-2,16; -0,41] 0,004	-0,32 [-0,54; -0,10]
<b>Zyklus 3</b>	370	24,15 (3,57)	-1,81 (0,28)	100	23,65 (4,37)	-0,70 (0,42)	-1,10 [-1,94; -0,27] 0,0098	-0,29 [-0,51; -0,07]

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

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>Zyklus 5</b>	328	24,15 (3,46)	-1,17 (0,28)	87	23,32 (4,57)	-0,10 (0,42)	-1,07 [-1,92; -0,22] 0,0141	-0,30 [-0,53; -0,06]
<b>Zyklus 8</b>	284	24,13 (3,50)	-0,95 (0,27)	71	23,18 (4,65)	-0,36 (0,44)	-0,59 [-1,46; 0,29] 0,1911	-0,17 [-0,43; 0,09]
<b>Zyklus 11</b>	245	23,93 (3,56)	-0,26 (0,27)	56	23,41 (4,75)	0,99 (0,45)	-1,26 [-2,19; -0,33] 0,0081	-0,39 [-0,69; -0,10]
<b>Zyklus 14</b>	214	24,20 (3,27)	-0,45 (0,30)	43	23,00 (5,02)	0,45 (0,54)	-0,90 [-1,98; 0,19] 0,1046	-0,27 [-0,60; 0,06]
<b>Zyklus 17</b>	185	24,29 (3,30)	-0,17 (0,30)	37	23,14 (5,12)	0,93 (0,53)	-1,10 [-2,17; -0,04] 0,0421	-0,37 [-0,72; -0,01]
<b>Zyklus 20</b>	178	24,33 (3,15)	-0,01 (0,34)	35	23,54 (5,07)	1,12 (0,64)	-1,12 [-2,41; 0,17] 0,0873	-0,32 [-0,68; 0,05]
<b>Zyklus 23</b>	154	24,29 (3,28)	0,04 (0,34)	25	23,64 (5,42)	0,73 (0,68)	-0,68 [-2,07; 0,70] 0,3306	-0,21 [-0,63; 0,21]
<b>Zyklus 26</b>	102	24,11 (3,11)	0,22 (0,40)	14	23,50 (4,74)	1,15 (0,88)	-0,93 [-2,64; 0,77] 0,2782	-0,31 [-0,87; 0,25]
<b>Zyklus 29</b>	52	24,27 (3,02)	0,57 (0,52)	7	23,57 (4,43)	2,39 (1,24)	-1,82 [-4,33; 0,69] 0,1513	-0,58 [-1,38; 0,22]



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

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden (SWB)</b>								
<b>Zyklus 2</b>	377	22,54 (5,49)	-1,16 (0,28)	103	21,74 (6,44)	-1,07 (0,45)	-0,09 [-1,00; 0,82] 0,8479	-0,02 [-0,24; 0,20]
<b>Zyklus 3</b>	370	22,52 (5,60)	-1,17 (0,32)	100	22,19 (6,21)	-0,47 (0,47)	-0,70 [-1,64; 0,24] 0,1441	-0,16 [-0,39; 0,06]
<b>Zyklus 5</b>	328	22,45 (5,56)	-0,85 (0,33)	87	22,09 (6,18)	-0,20 (0,50)	-0,65 [-1,64; 0,35] 0,2014	-0,15 [-0,39; 0,08]
<b>Zyklus 8</b>	284	22,46 (5,39)	-0,51 (0,39)	71	21,73 (6,20)	-1,50 (0,63)	0,99 [-0,28; 2,25] 0,1261	0,20 [-0,06; 0,46]
<b>Zyklus 11</b>	245	22,63 (4,91)	-0,73 (0,40)	56	21,80 (6,40)	-1,30 (0,66)	0,57 [-0,78; 1,92] 0,4088	0,12 [-0,17; 0,41]
<b>Zyklus 14</b>	213	22,81 (4,65)	-0,92 (0,43)	43	20,80 (6,78)	-1,28 (0,77)	0,36 [-1,18; 1,90] 0,6452	0,08 [-0,25; 0,40]
<b>Zyklus 17</b>	184	22,86 (4,67)	-1,26 (0,51)	37	20,44 (6,93)	-1,65 (0,91)	0,39 [-1,43; 2,20] 0,6735	0,08 [-0,28; 0,43]
<b>Zyklus 20</b>	178	22,86 (4,82)	-0,70 (0,48)	35	19,87 (6,94)	-2,25 (0,91)	1,55 [-0,26; 3,37] 0,0929	0,31 [-0,05; 0,67]

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

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>Zyklus 23</b>	154	23,27 (4,39)	-0,89 (0,54)	25	19,17 (7,49)	-1,97 (1,13)	1,08 [-1,19; 3,36] 0,3485	0,20 [-0,22; 0,62]
<b>Zyklus 26</b>	102	23,01 (4,72)	-1,56 (0,69)	14	21,49 (5,72)	-1,67 (1,53)	0,11 [-2,85; 3,06] 0,943	0,02 [-0,54; 0,58]
<b>Zyklus 29</b>	52	23,10 (4,86)	0,29 (0,71)	7	22,67 (7,94)	-0,15 (1,69)	0,45 [-2,97; 3,87] 0,7936	0,10 [-0,68; 0,89]
<b>FACT-O Emotionales Wohlbefinden (EWB)</b>								
<b>Zyklus 2</b>	377	18,43 (4,06)	-0,48 (0,19)	103	18,66 (4,04)	-0,45 (0,30)	-0,03 [-0,65; 0,59] 0,9282	-0,01 [-0,23; 0,21]
<b>Zyklus 3</b>	370	18,46 (4,09)	0,15 (0,23)	100	18,84 (3,99)	-0,09 (0,34)	0,24 [-0,44; 0,91] 0,4908	0,08 [-0,14; 0,30]
<b>Zyklus 5</b>	328	18,37 (4,14)	-0,29 (0,25)	87	18,32 (4,08)	0,01 (0,38)	-0,30 [-1,05; 0,46] 0,4368	-0,09 [-0,33; 0,14]
<b>Zyklus 8</b>	284	18,52 (3,98)	-0,54 (0,25)	71	18,24 (4,15)	-0,63 (0,41)	0,09 [-0,73; 0,90] 0,8312	0,03 [-0,23; 0,29]
<b>Zyklus 11</b>	244	18,30 (4,14)	-0,02 (0,28)	56	18,45 (4,16)	-0,03 (0,46)	0,00 [-0,94; 0,95] 0,9919	0,00 [-0,29; 0,29]

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

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>Zyklus 14</b>	214	18,14 (4,11)	-0,06 (0,32)	43	18,33 (4,08)	0,34 (0,57)	-0,40 [-1,54; 0,74] 0,4857	-0,12 [-0,44; 0,21]
<b>Zyklus 17</b>	185	18,03 (4,29)	-0,17 (0,36)	37	17,76 (4,29)	0,09 (0,63)	-0,26 [-1,53; 1,00] 0,6824	-0,07 [-0,43; 0,28]
<b>Zyklus 20</b>	178	18,09 (4,34)	0,46 (0,35)	35	18,03 (4,27)	0,04 (0,65)	0,42 [-0,88; 1,73] 0,524	0,12 [-0,24; 0,48]
<b>Zyklus 23</b>	154	18,20 (4,28)	0,20 (0,37)	25	18,04 (4,63)	-0,68 (0,75)	0,88 [-0,63; 2,39] 0,2526	0,25 [-0,18; 0,67]
<b>Zyklus 26</b>	102	18,10 (4,46)	0,14 (0,47)	14	18,64 (4,09)	0,31 (1,03)	-0,17 [-2,15; 1,81] 0,8653	-0,05 [-0,61; 0,51]
<b>Zyklus 29</b>	52	19,00 (3,31)	0,38 (0,56)	7	19,14 (5,24)	1,57 (1,34)	-1,19 [-3,89; 1,51] 0,3789	-0,35 [-1,14; 0,44]
<b>FACT-O Funktionales Wohlbefinden (FWB)</b>								
<b>Zyklus 2</b>	377	19,42 (5,52)	-1,53 (0,29)	103	19,47 (6,03)	-1,15 (0,47)	-0,38 [-1,34; 0,58] 0,4364	-0,09 [-0,30; 0,13]
<b>Zyklus 3</b>	370	19,50 (5,55)	-1,30 (0,34)	100	19,87 (5,71)	-0,88 (0,50)	-0,42 [-1,43; 0,59] 0,4159	-0,09 [-0,31; 0,13]

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

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>Zyklus 5</b>	328	19,29 (5,49)	-0,86 (0,36)	87	19,02 (5,77)	-0,29 (0,55)	-0,57 [-1,67; 0,53] 0,3083	-0,12 [-0,36; 0,11]
<b>Zyklus 8</b>	284	19,30 (5,51)	-0,53 (0,36)	71	18,96 (5,93)	-1,15 (0,59)	0,63 [-0,55; 1,80] 0,2961	0,14 [-0,12; 0,40]
<b>Zyklus 11</b>	245	19,11 (5,52)	-0,32 (0,40)	56	19,04 (5,91)	0,25 (0,66)	-0,57 [-1,93; 0,78] 0,4056	-0,12 [-0,41; 0,17]
<b>Zyklus 14</b>	214	19,26 (5,38)	0,22 (0,42)	43	18,19 (6,06)	0,04 (0,75)	0,18 [-1,34; 1,70] 0,8135	0,04 [-0,29; 0,37]
<b>Zyklus 17</b>	185	19,33 (5,42)	0,20 (0,48)	37	17,95 (5,91)	0,22 (0,84)	-0,02 [-1,70; 1,66] 0,9825	-0,00 [-0,36; 0,35]
<b>Zyklus 20</b>	178	19,32 (5,26)	0,21 (0,45)	35	17,89 (5,98)	0,56 (0,85)	-0,35 [-2,05; 1,35] 0,6834	-0,08 [-0,44; 0,29]
<b>Zyklus 23</b>	154	19,58 (5,14)	0,66 (0,46)	25	17,44 (6,23)	-0,21 (0,94)	0,87 [-1,04; 2,77] 0,3705	0,19 [-0,23; 0,62]
<b>Zyklus 26</b>	102	19,37 (5,50)	0,42 (0,62)	14	17,29 (4,84)	0,44 (1,38)	-0,01 [-2,68; 2,65] 0,9914	-0,00 [-0,56; 0,56]
<b>Zyklus 29</b>	52	19,27 (4,83)	1,54 (0,69)	7	18,00 (7,28)	2,29 (1,63)	-0,74 [-4,03; 2,54] 0,6497	-0,18 [-0,97; 0,61]

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

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>FACT-O Subskala Ovarialkarzinom (OCS)</b>								
<b>Zyklus 2</b>	378	33,02 (5,15)	-0,74 (0,26)	103	32,05 (5,69)	-0,10 (0,41)	-0,64 [-1,49; 0,21] 0,141	-0,16 [-0,38; 0,05]
<b>Zyklus 3</b>	370	33,10 (5,19)	-0,70 (0,31)	100	32,35 (5,39)	-0,41 (0,46)	-0,29 [-1,20; 0,62] 0,5333	-0,07 [-0,29; 0,15]
<b>Zyklus 5</b>	328	32,91 (5,00)	-0,22 (0,33)	87	31,97 (5,32)	0,32 (0,50)	-0,54 [-1,55; 0,47] 0,2943	-0,13 [-0,36; 0,11]
<b>Zyklus 8</b>	284	32,78 (5,08)	0,29 (0,37)	71	31,49 (5,78)	0,39 (0,60)	-0,10 [-1,30; 1,10] 0,8672	-0,02 [-0,28; 0,24]
<b>Zyklus 11</b>	245	32,45 (5,02)	0,25 (0,37)	56	31,77 (5,68)	1,12 (0,62)	-0,87 [-2,15; 0,40] 0,1784	-0,20 [-0,49; 0,09]
<b>Zyklus 14</b>	214	32,31 (5,10)	1,24 (0,41)	43	31,02 (6,15)	0,91 (0,73)	0,32 [-1,15; 1,80] 0,666	0,07 [-0,26; 0,40]
<b>Zyklus 17</b>	185	32,30 (5,11)	0,52 (0,44)	37	31,41 (5,51)	1,02 (0,77)	-0,50 [-2,05; 1,05] 0,5238	-0,11 [-0,47; 0,24]
<b>Zyklus 20</b>	178	32,11 (5,10)	0,52 (0,45)	35	31,31 (5,56)	0,45 (0,83)	0,07 [-1,61; 1,75] 0,9344	0,02 [-0,35; 0,38]

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

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung zum Auswertungszeitpunkt [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>Zyklus 23</b>	154	32,34 (5,19)	1,21 (0,46)	25	30,88 (6,07)	0,20 (0,92)	1,01 [-0,87; 2,89] 0,289	0,23 [-0,19; 0,65]
<b>Zyklus 26</b>	102	32,32 (5,33)	1,14 (0,59)	14	32,79 (4,77)	1,22 (1,31)	-0,07 [-2,60; 2,45] 0,9539	-0,02 [-0,58; 0,54]
<b>Zyklus 29</b>	52	32,08 (4,74)	1,75 (0,67)	7	33,57 (6,53)	4,51 (1,62)	-2,76 [-6,02; 0,50] 0,0954	-0,68 [-1,48; 0,12]

Die Berechnungen beruhen jeweils auf einer ANCOVA mit dem Baseline-Wert und den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation als Kovariaten.

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; FWB: funktionelles Wohlbefinden; ggf.: gegebenenfalls; HR: Hazard Ratio; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; OCS: Subskala Ovarialkarzinom; PWB: körperliches Wohlbefinden; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; z. B.: zum Beispiel.

Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18); eigene Berechnungen (24).

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse der MMRM-Analyse für die Endpunkte des FACT-O, Veränderung zu Baseline aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung über den Verlauf [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung über den Verlauf [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>FACT-O Gesamtscore<sup>1</sup></b>								
MMRM	398	117,50 (18,40)	-1,40 (0,28)	108	115,52 (20,49)	-0,12 (0,59)	-1,28 [-2,56; -0,00] 0,0492	-0,21 [-0,43; -0,00]
<b>FACT-O TOI<sup>1</sup></b>								
MMRM	398	76,50 (12,29)	-0,65 (0,25)	108	74,89 (13,84)	0,70 (0,44)	-1,36 [-2,25; -0,46] 0,003	-0,32 [-0,54; -0,11]
<b>FACT-O Körperliches Wohlbefinden (PWB)</b>								
MMRM	398	24,07 (3,73)	-0,86 (0,11)	108	23,55 (4,35)	0,20 (0,17)	-1,06 [-1,37; -0,74] 0	-0,71 [-0,93; -0,49]
<b>FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden (SWB)</b>								
MMRM	398	22,55 (5,51)	-0,94 (0,12)	108	21,89 (6,37)	-1,16 (0,21)	0,22 [-0,19; 0,64] 0,2923	0,11 [-0,10; 0,33]
<b>FACT-O Emotionales Wohlbefinden (EWB)</b>								
MMRM	398	18,45 (4,08)	-0,13 (0,09)	108	18,73 (3,99)	-0,14 (0,15)	0,01 [-0,28; 0,30] 0,9443	0,01 [-0,21; 0,22]
<b>FACT-O Funktionales Wohlbefinden (FWB)</b>								
MMRM	398	19,44 (5,58)	-0,56 (0,12)	108	19,38 (6,01)	-0,40 (0,20)	-0,16 [-0,57; 0,25] 0,4417	-0,08 [-0,30; 0,13]

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

	Rucaparib			Placebo			Rucaparib vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung über den Verlauf [SE]	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW Veränderung über den Verlauf [SE]	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
<b>FACT-O Subskala Ovarialkarzinom (OCS)</b>								
MMRM	398	32,99 (5,21)	0,13 (0,13)	108	31,96 (5,70)	0,38 (0,20)	-0,25 [-0,64; 0,14] 0,2084	-0,14 [-0,35; 0,08]
<p>Die Berechnungen beruhen auf einem gemischten Modell mit Meßwiederholungen mit dem Baseline-Wert und den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation als Kovariaten.</p> <p>1) Modell aus Konvergenzgründen ohne Randomisierungsfaktoren. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.</p> <p>Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; FWB: funktionelles Wohlbefinden; ggf.: gegebenenfalls; HR: Hazard Ratio; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; OCS: Subskala Ovarialkarzinom; PWB: körperliches Wohlbefinden; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Referenzen: Eigene Berechnungen (24).</p>								



In Tabelle 4-38 sind die Verlaufswerte der ANCOVA-Analysen für die Veränderung der Lebensqualität zur Baseline, gemessen anhand des FACT-O für jede geplante Visite analysiert und dokumentiert. Zudem werden die Verlaufswerte der einzelnen Subskalen dargestellt. Die Veränderung des FACT-O werden mittels der LS-Mittelwerte und der LS-Mittelwertdifferenz dargestellt.

Tabelle 4-39 zeigt zusätzlich die Ergebnisse der MMRM-Analysen des FACT-O, sowie die Ergebnisse der einzelnen Subskalen.

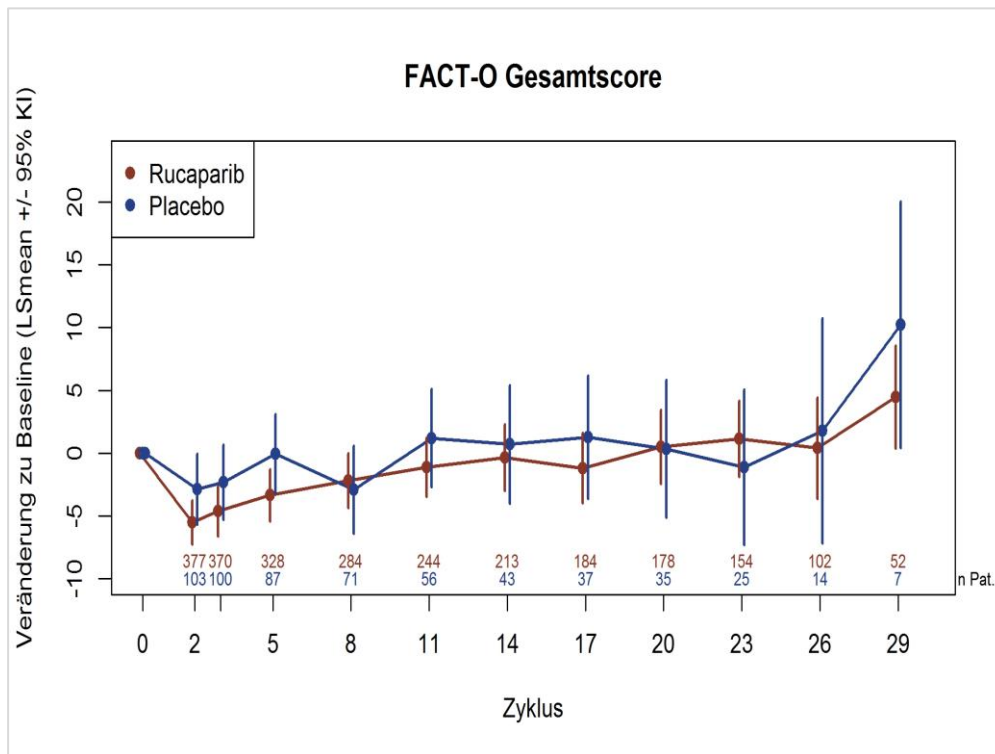


Abbildung 4-12: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Gesamtscore" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

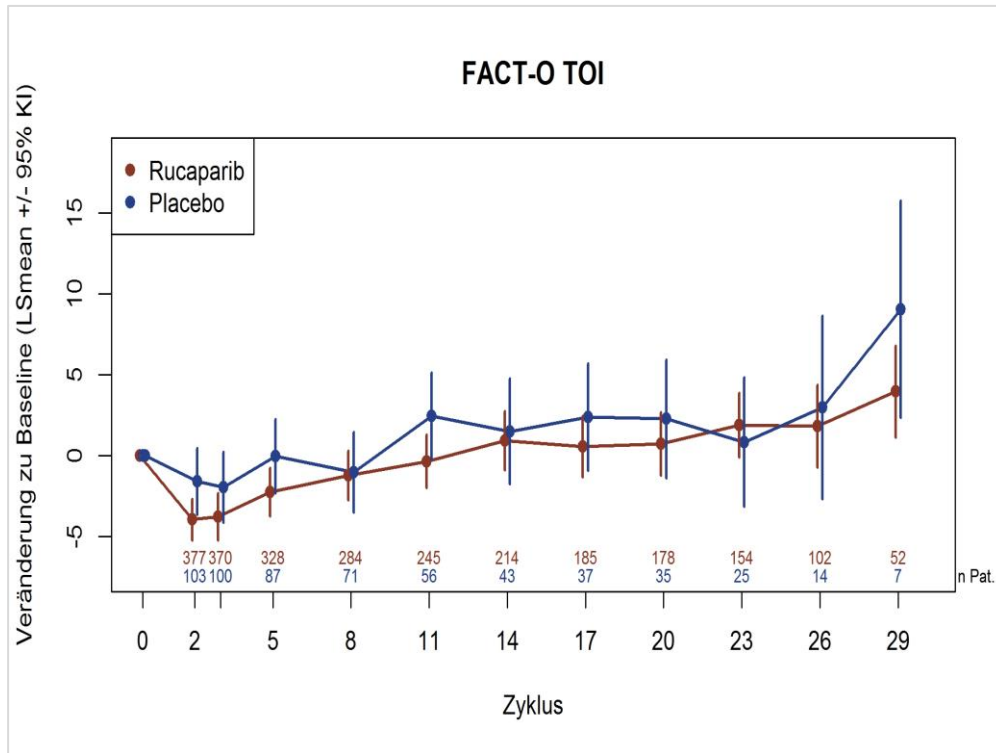


Abbildung 4-13: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O TOI" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

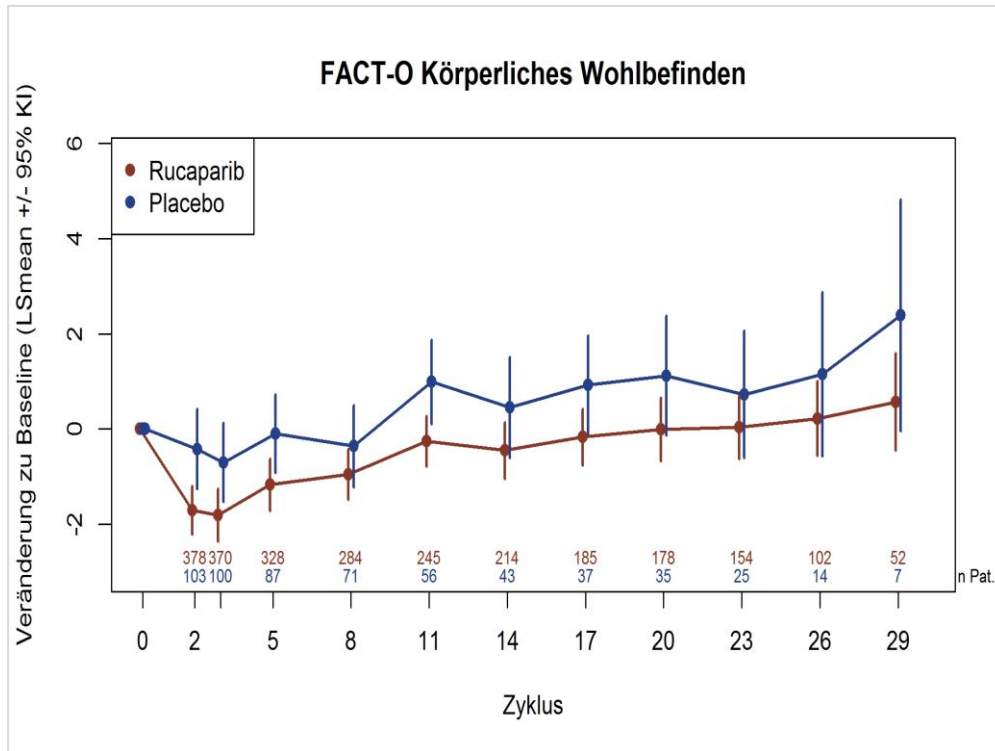


Abbildung 4-14: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Körperliches Wohlbefinden" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

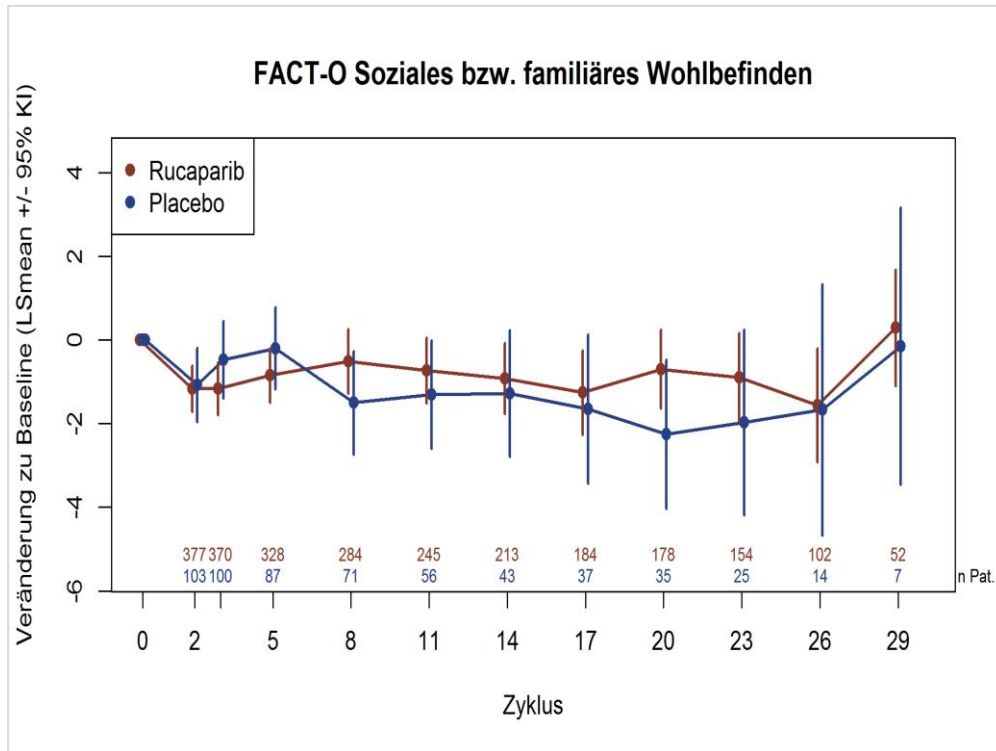


Abbildung 4-15: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

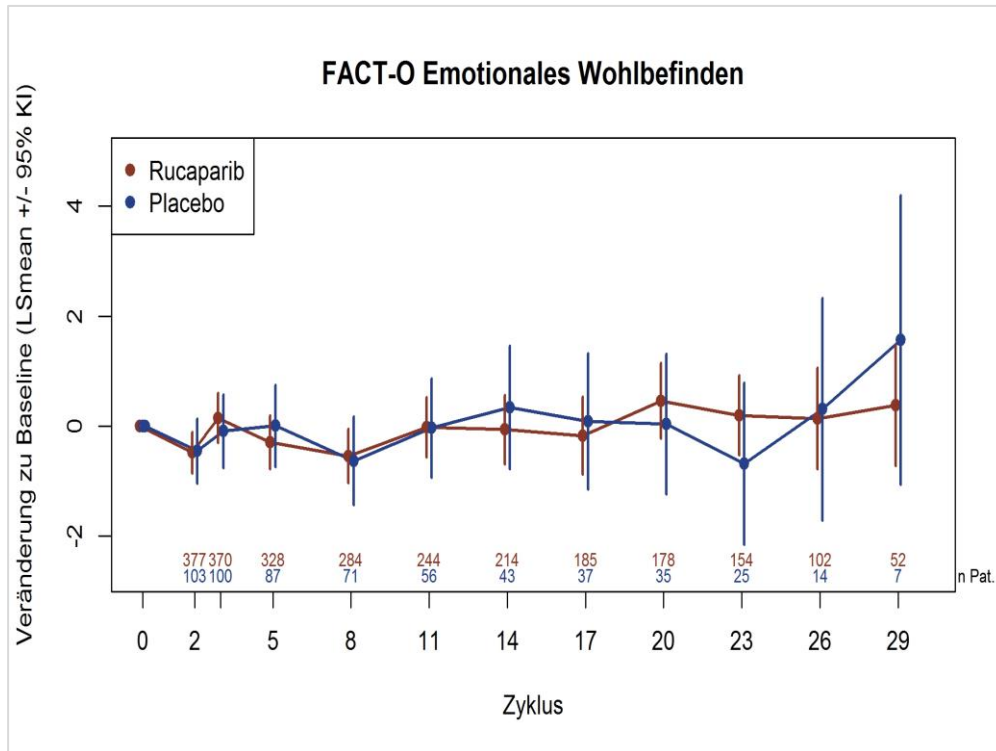


Abbildung 4-16: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Emotionales Wohlbefinden" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

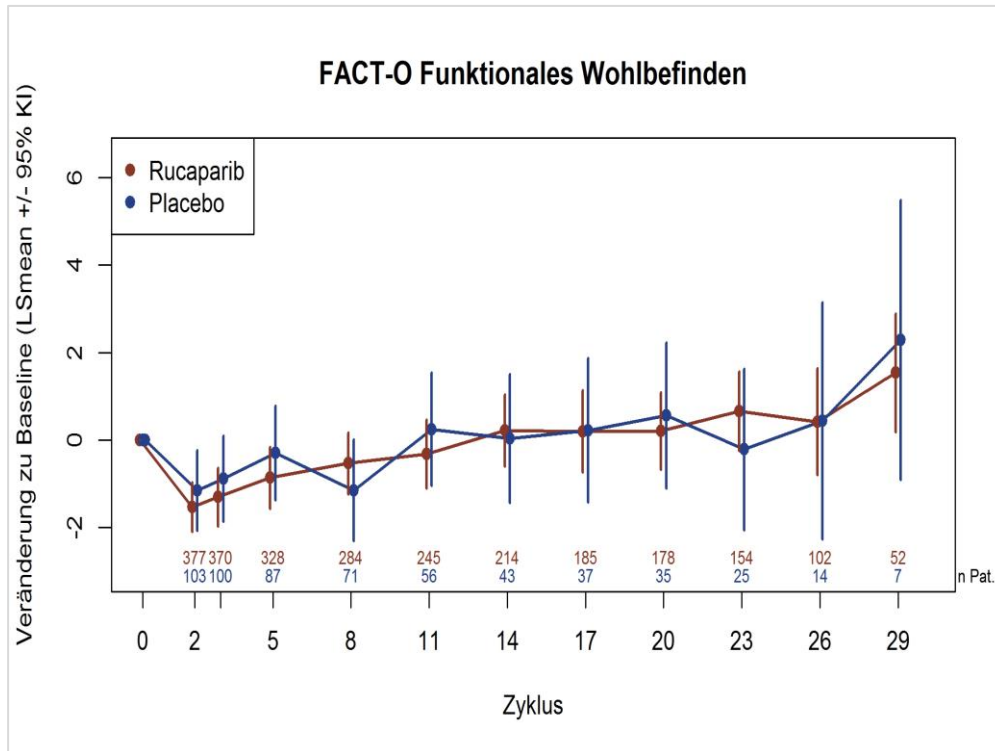


Abbildung 4-17: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Funktionales Wohlbefinden" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

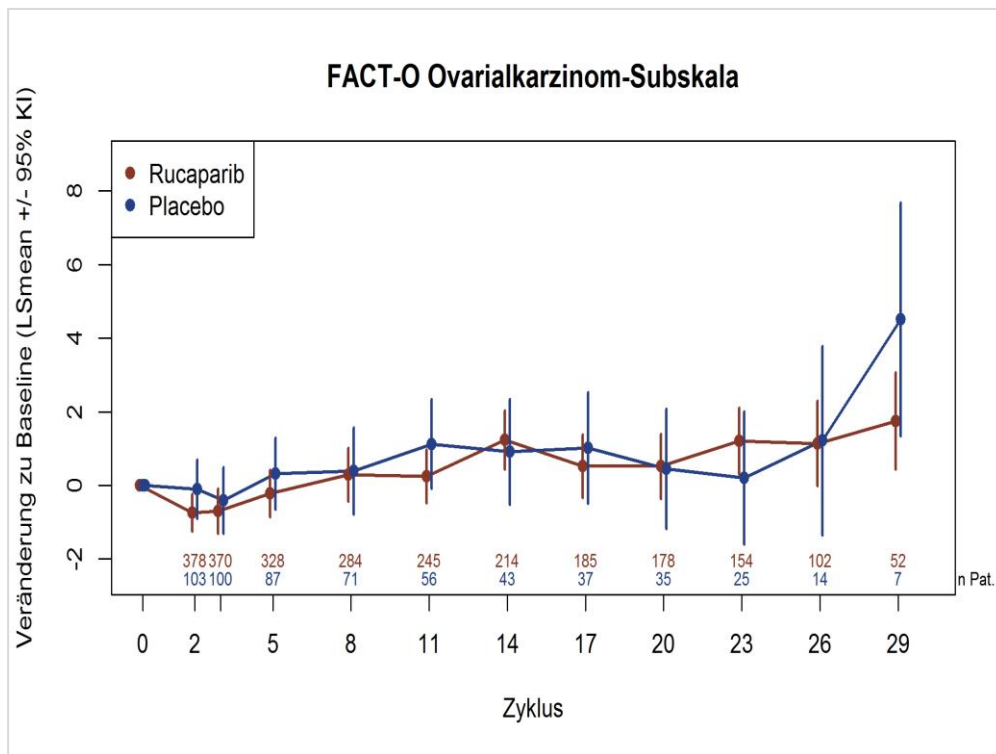


Abbildung 4-18: Verlaufskurve der Veränderung zu Baseline aus ANCOVA-Modellen für den Endpunkt "FACT-O Ovarialkarzinom-Subskala" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

*FACT-O: Zeit bis zur Verbesserung ≥ 15 %*

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Endpunkte "FACT-O, Zeit bis zur Verbesserung ≥ 15 % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur Verbesserung ≥ 15 % (Monate)</b>					
47/406 (11,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/109 (11,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,86 [0,45; 1,62]	0,7046
<b>FACT-O TOI, Zeit bis zur Verbesserung ≥ 15 % (Monate)</b>					
51/406 (12,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/109 (9,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,10 [0,56; 2,16]	0,6992
<b>FACT-O Körperliches Wohlbefinden (PWB), Zeit bis zur Verbesserung ≥ 15 % (Monate)</b>					
58/406 (14,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/109 (16,5)	n.b. [23,1; n.b.]	0,66 [0,38; 1,13]	0,1465
<b>FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden (FWB), Zeit bis zur Verbesserung ≥ 15 % (Monate)</b>					
92/406 (22,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/109 (16,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,16 [0,70; 1,92]	0,5133

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>FACT-O Emotionales Wohlbefinden (EWB), Zeit bis zur Verbesserung <math>\geq</math> 15 % (Monate)</b>					
102/406 (25,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	26/109 (23,9)	n.b. [23,0; n.b.]	0,99 [0,64; 1,52]	0,9971
<b>FACT-O Funktionales Wohlbefinden (FWB), Zeit bis zur Verbesserung <math>\geq</math> 15 % (Monate)</b>					
121/406 (29,8)	n.b. [23,0; n.b.]	21/109 (19,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,26 [0,79; 2,01]	0,2969
<b>FACT-O Subskala Ovarialkarzinom (OCS), Zeit bis zur Verbesserung <math>\geq</math> 15 % (Monate)</b>					
57/406 (14,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/109 (16,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,67 [0,39; 1,15]	0,1592
<p>1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; FWB: funktionales Wohlbefinden; ggf.: gegebenenfalls; HR: Hazard Ratio; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OCS: Subskala Ovarialkarzinom; PWB: körperliches Wohlbefinden; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Referenzen: Eigene Berechnungen (24).</p>					

Für den Endpunkt FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur Verbesserung  $\geq$  15 %, ist mit einem HR = 0,86, 95 %-KI = [0,45; 1,62] und einem p-Wert von 0,7046 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellbar. Statistische Signifikanz wird auch für keinen der Subscores des FACT-O erreicht.



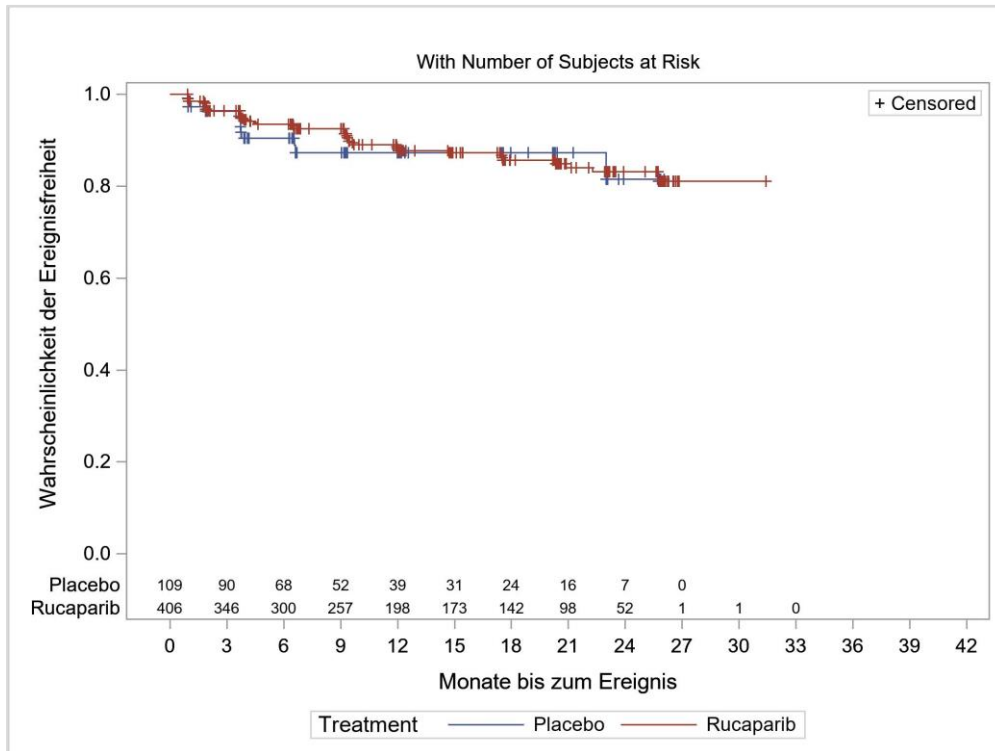


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

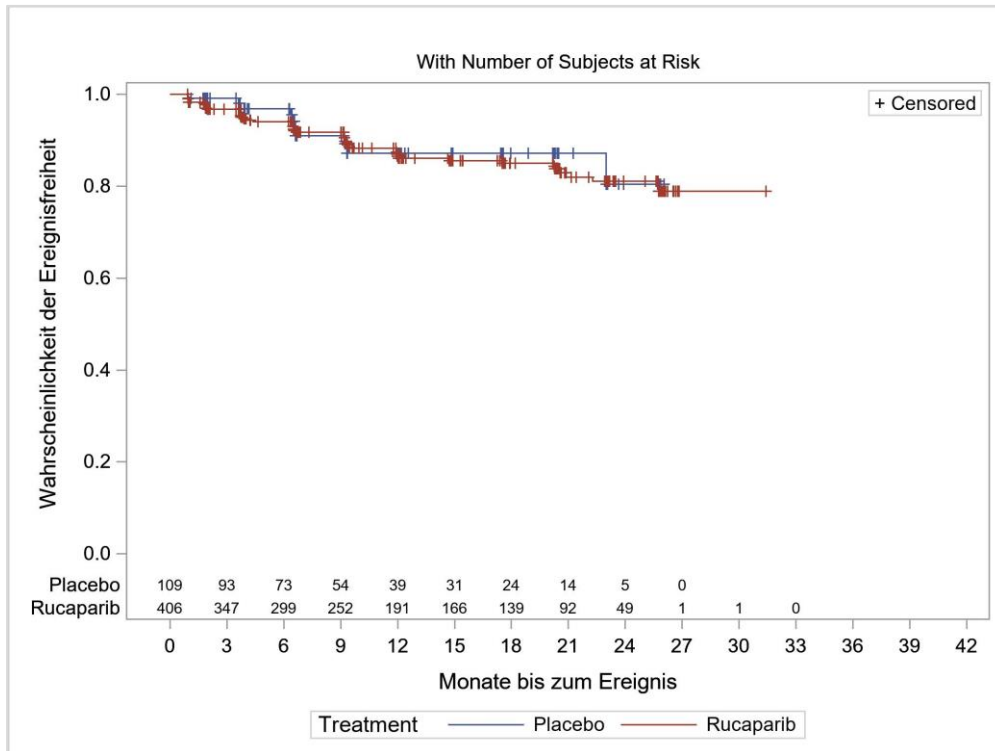


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O TOI, Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

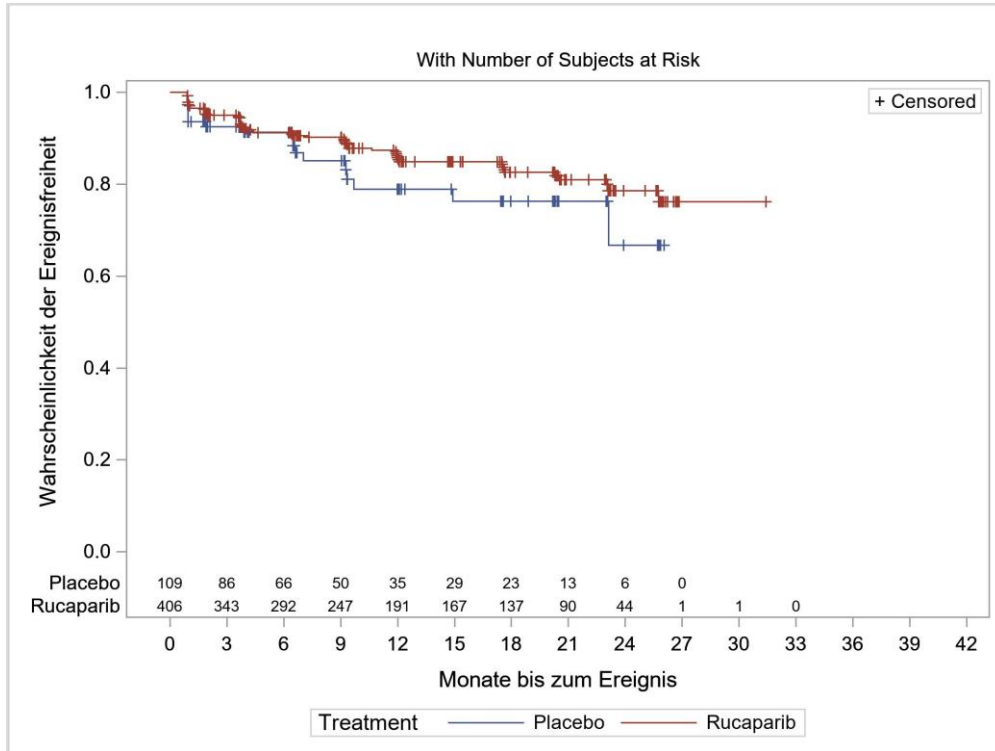


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Körperliches Wohlbefinden, Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

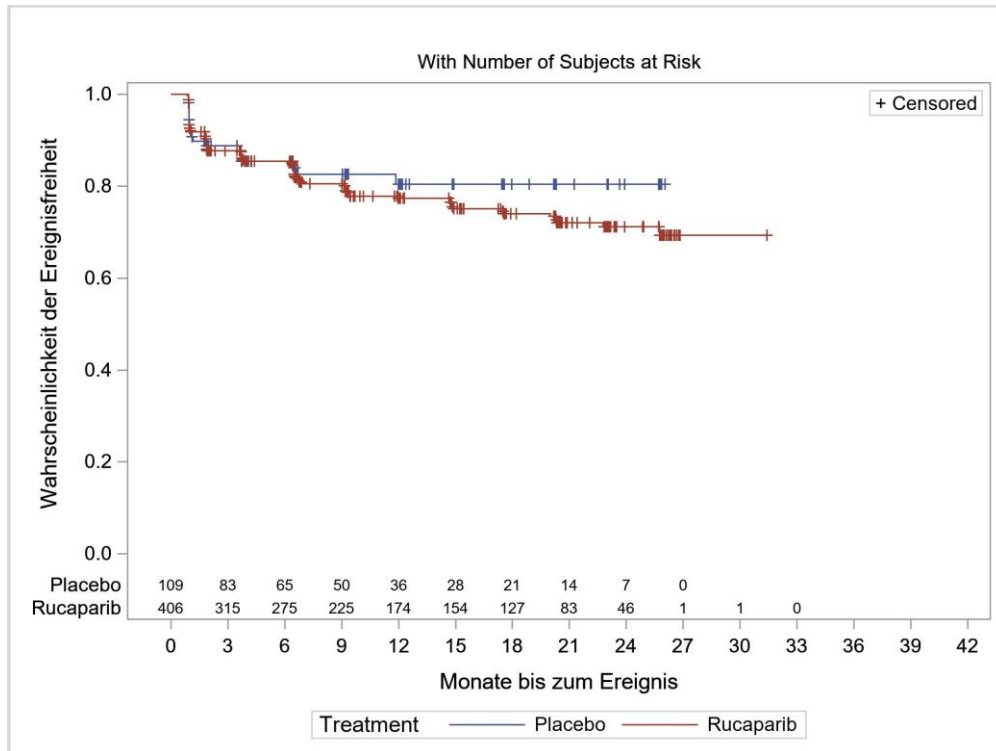


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden, Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

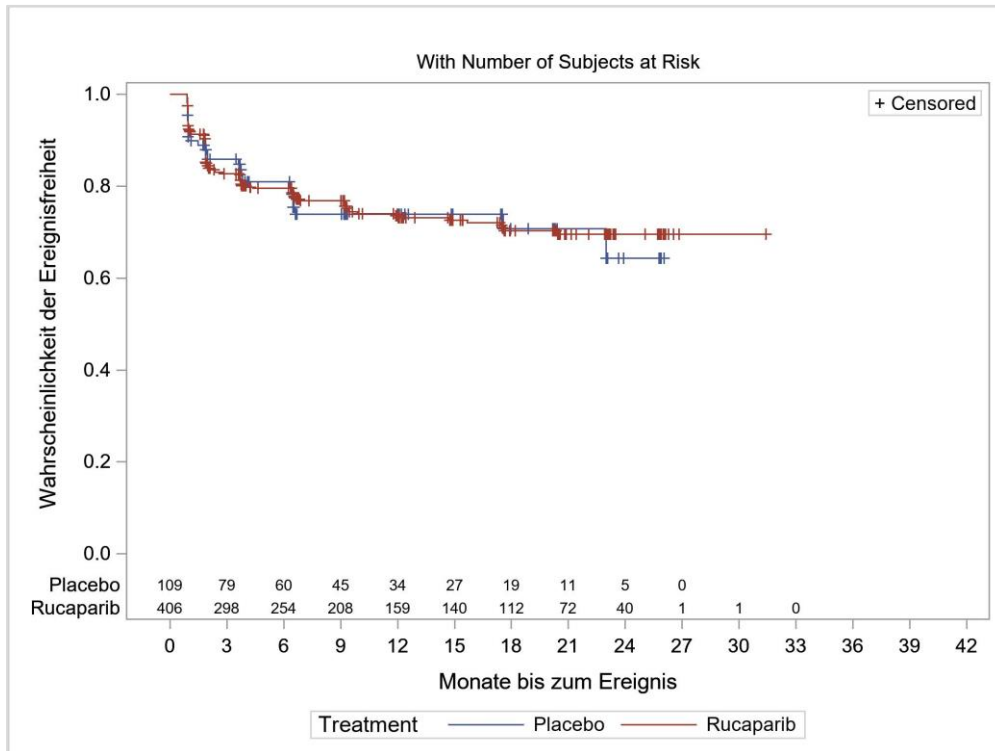


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Emotionales Wohlbefinden, Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

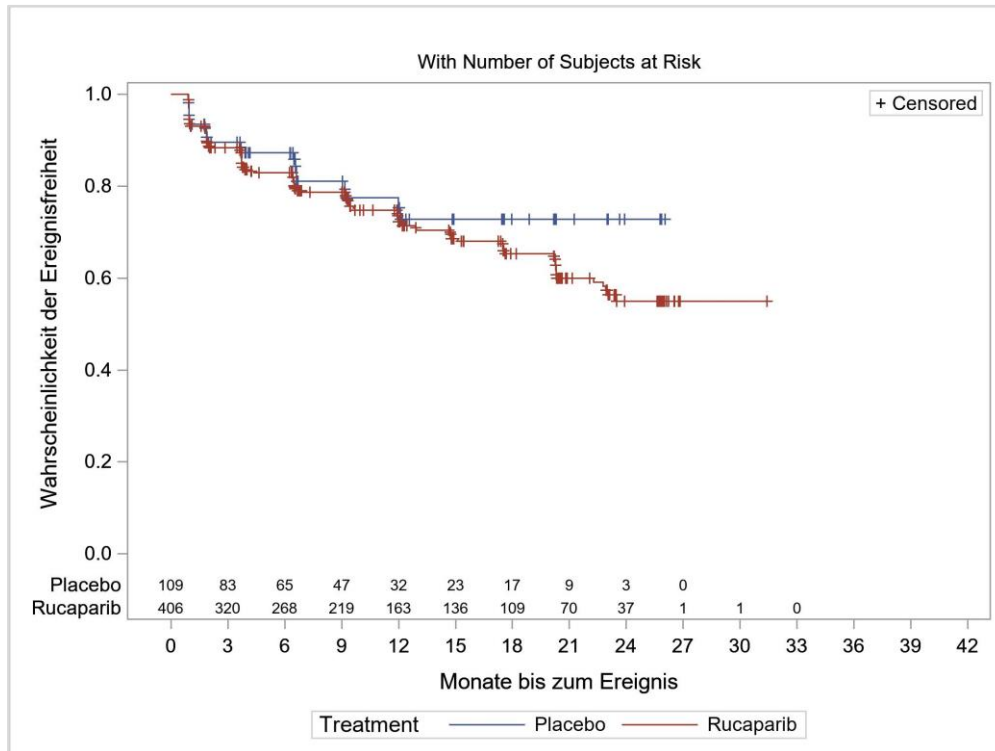


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Funktionales Wohlbefinden, Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

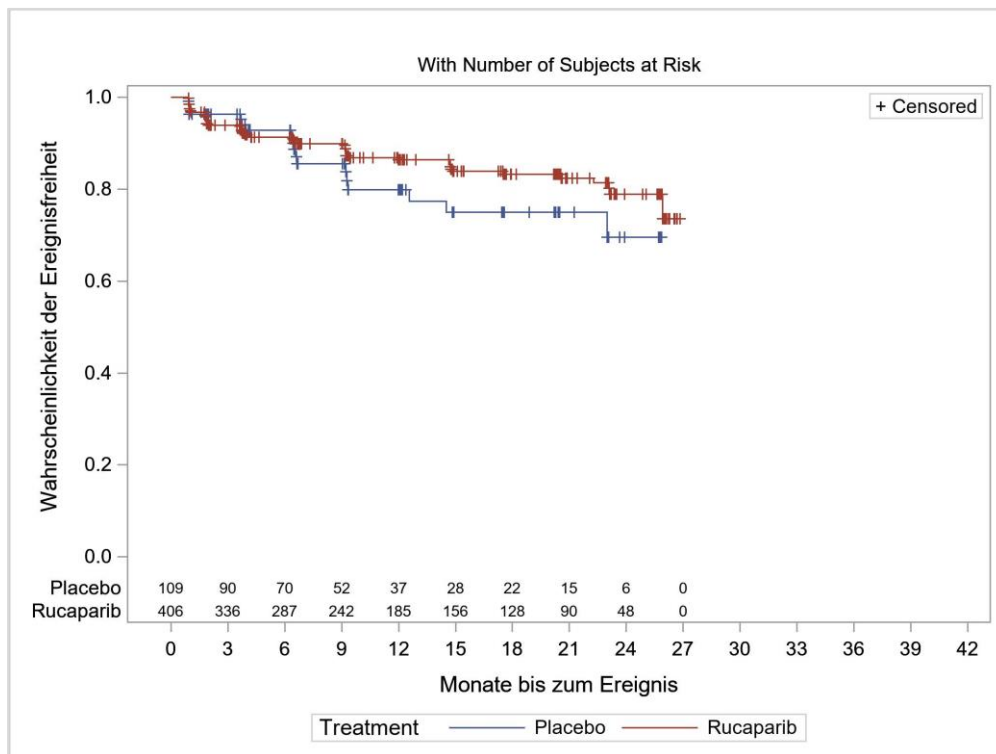


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Ovarialkarzinom-Subskala, Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

*FACT-O: Zeit bis zur Verschlechterung  $\leq 15\%$*

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Endpunkte "FACT-O, Zeit bis zur Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur Verschlechterung <math>\leq -15\%</math> (Monate)</b>					
86/406 (21,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/109 (18,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,04 [0,64; 1,70]	0,8055
<b>FACT-O TOI, Zeit bis zur Verschlechterung <math>\leq -15\%</math> (Monate)</b>					
105/406 (25,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/109 (18,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,36 [0,84; 2,20]	0,1768
<b>FACT-O Körperliches Wohlbefinden (PWB), Zeit bis zur Verschlechterung <math>\leq -15\%</math> (Monate)</b>					
157/406 (38,7)	26,0 [26,0; n.b.]	28/109 (25,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,61 [1,08; 2,41]	0,0136
<b>FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden (SWB), Zeit bis zur Verschlechterung <math>\leq -15\%</math> (Monate)</b>					
155/406 (38,2)	23,4 [17,5; n.b.]	44/109 (40,4)	17,5 [9,2; n.b.]	0,86 [0,61; 1,20]	0,3943

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>FACT-O Emotionales Wohlbefinden (EWB), Zeit bis zur Verschlechterung ≤ -15 % (Monate)</b>					
177/406 (43,6)	17,9 [14,7; 25,7]	41/109 (37,6)	20,3 [12,1; n.b.]	1,00 [0,71; 1,42]	0,9387
<b>FACT-O Funktionales Wohlbefinden (FWB), Zeit bis zur Verschlechterung ≤ -15 % (Monate)</b>					
162/406 (39,9)	26,0 [20,2; n.b.]	41/109 (37,6)	20,2 [12,1; n.b.]	0,98 [0,69; 1,40]	0,9754
<b>FACT-O Subskala Ovarialkarzinom (OCS), Zeit bis zur Verschlechterung ≤ -15 % (Monate)</b>					
65/406 (16,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/109 (14,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,97 [0,56; 1,68]	0,9711
<p>1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt. Abkürzungen: EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; FWB: funktionales Wohlbefinden; ggf.: gegebenenfalls; HR: Hazard Ratio; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OCS: Subskala Ovarialkarzinom; PWB: körperliches Wohlbefinden; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; z. B.: zum Beispiel. Referenzen: Eigene Berechnungen (24).</p>					

Für den Endpunkt FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur Verschlechterung ≤ 15 %, ist mit einem HR = von 1,04, 95 %-KI = [0,64;1,70] und einem p-Wert von 0,8055 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellbar. Statistische Signifikanz wird auch für keinen der Subscores des FACT-O erreicht, mit Ausnahme des FACT-O Körperliches Wohlbefinden mit einem HR von 1,61, 95 %-KI = [1,08; 2,41] und einem p-Wert von 0,0136. Durch die geringen Ereigniszahlen im Placebo-Arm ist die statistische Aussagekraft jedoch als begrenzt zu betrachten und es kann keine Herleitung einer klinischen Relevanz erfolgen.



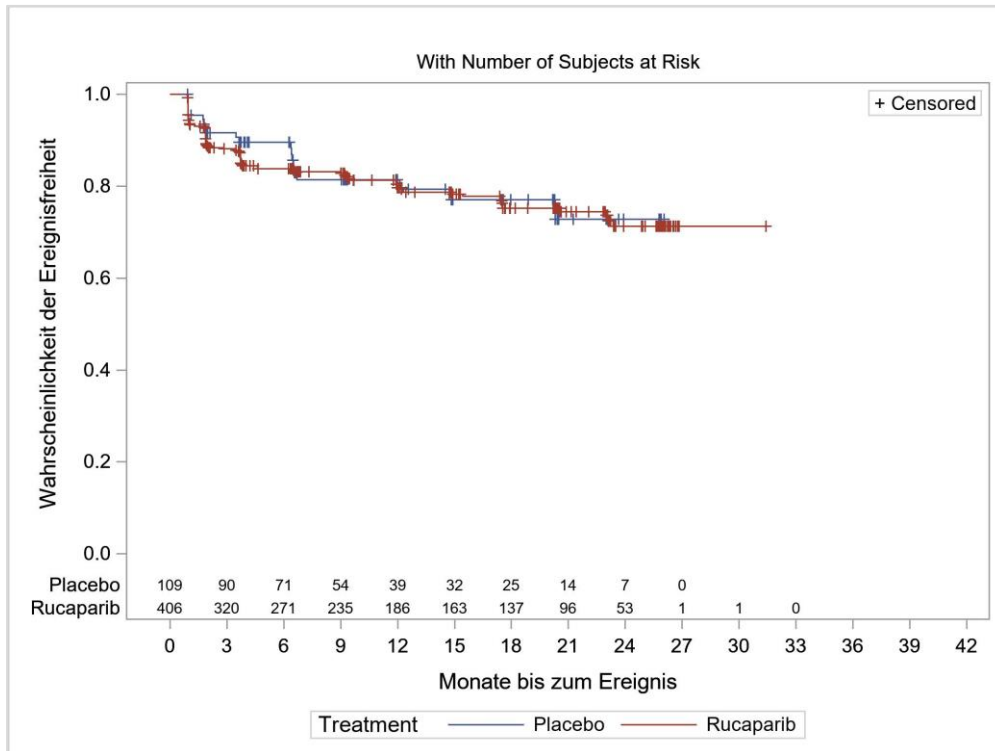


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

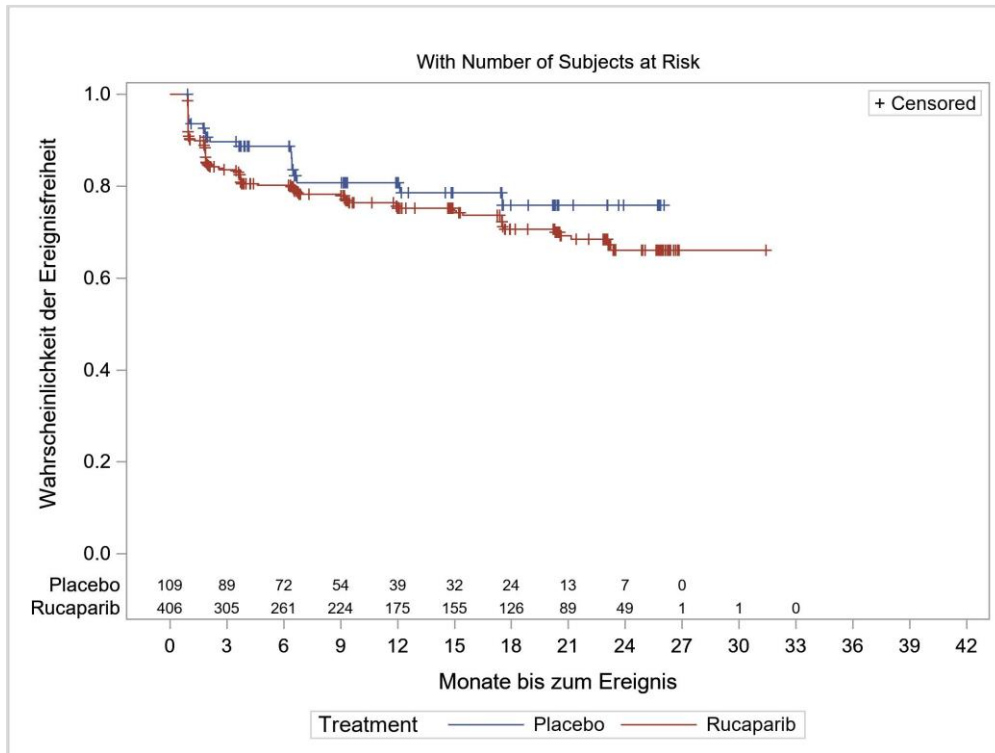


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O TOI, Zeit bis zur Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

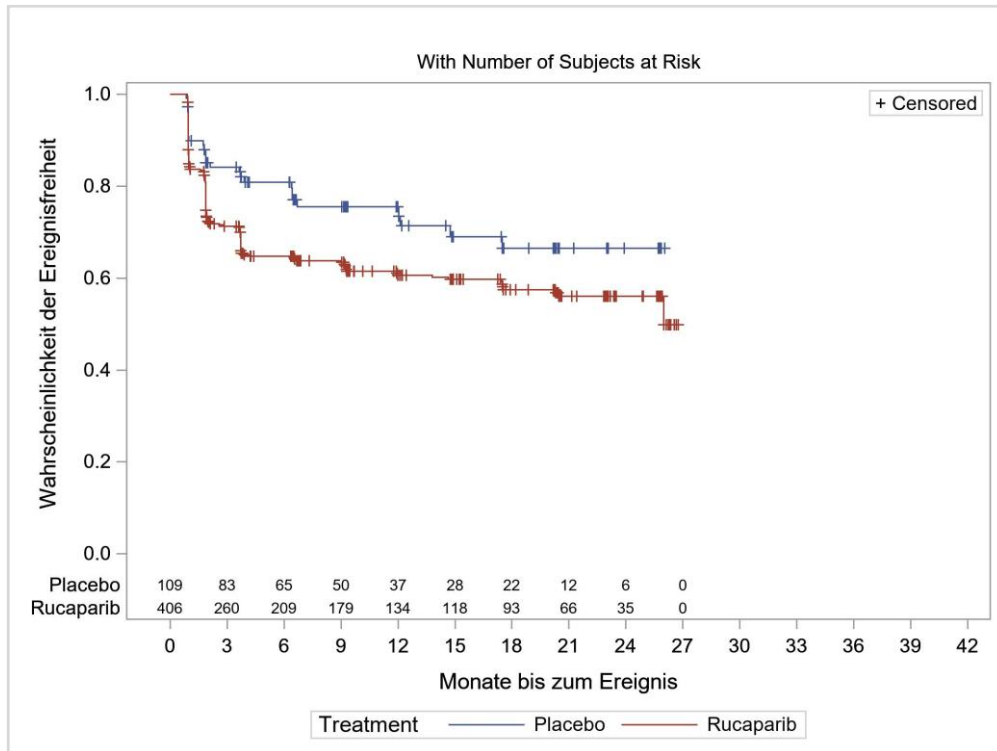


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Körperliches Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

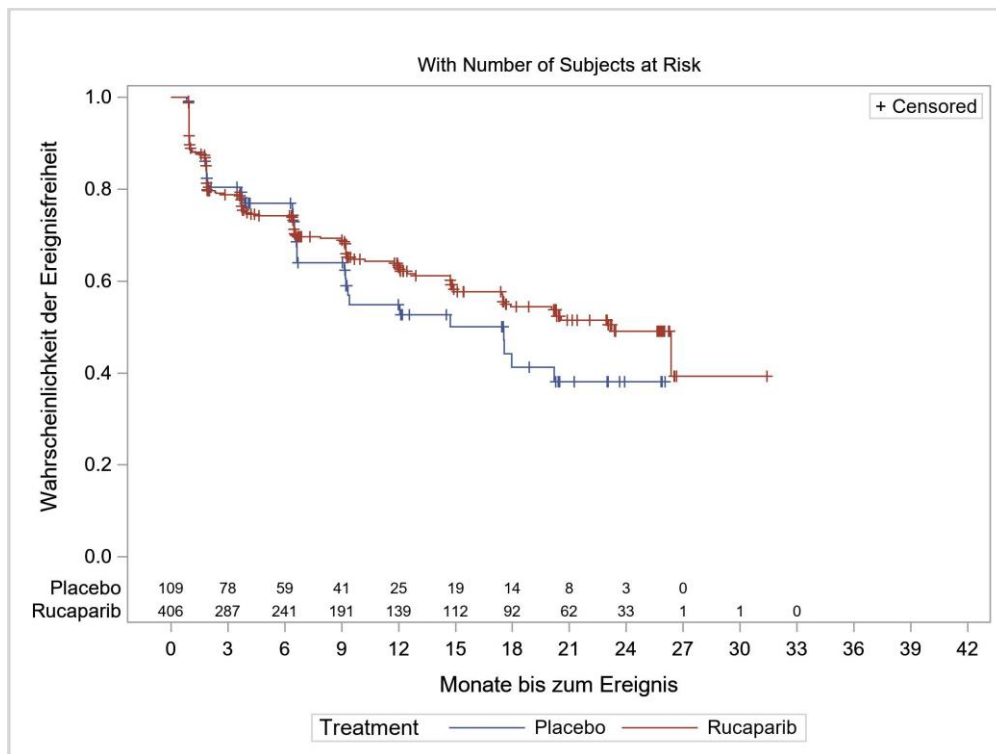


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

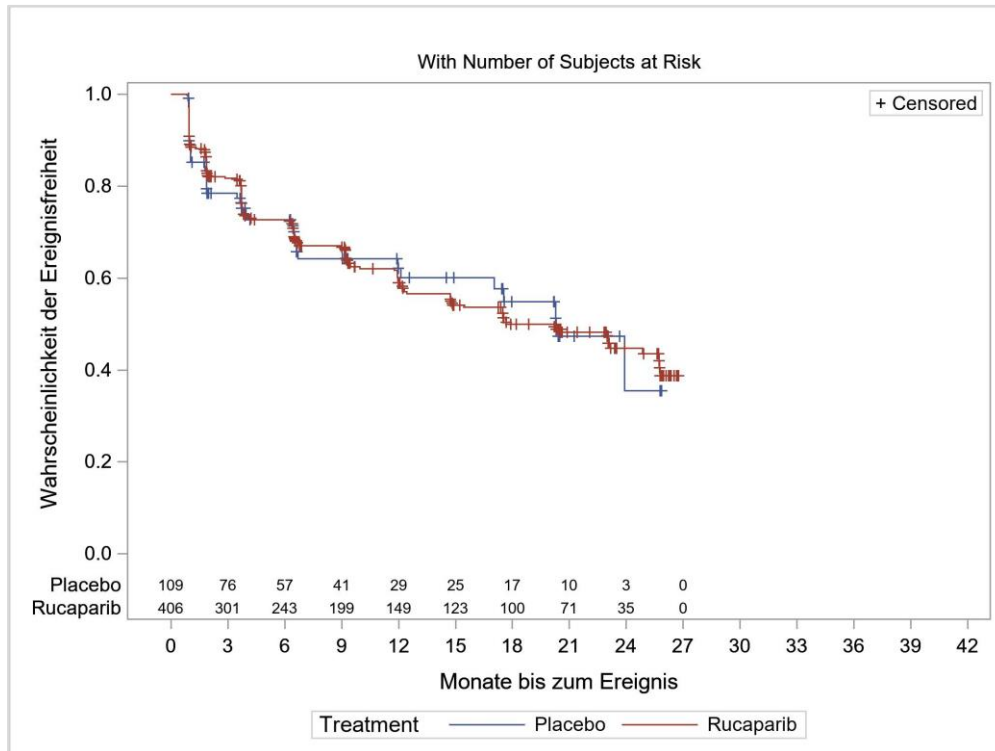


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Emotionales Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

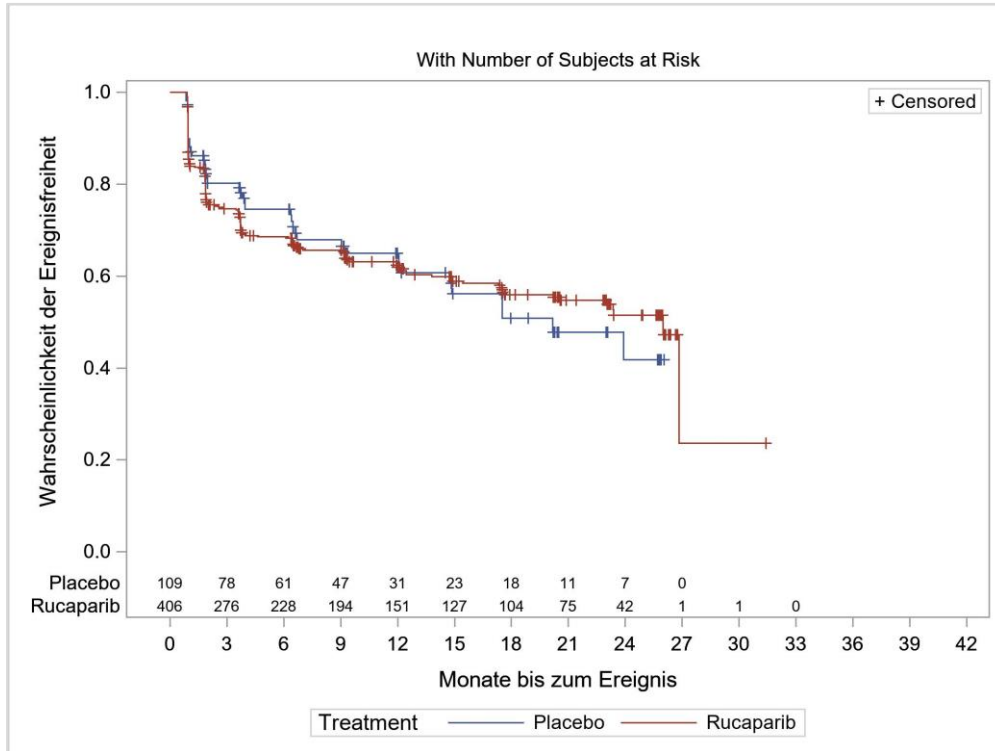


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Funktionales Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

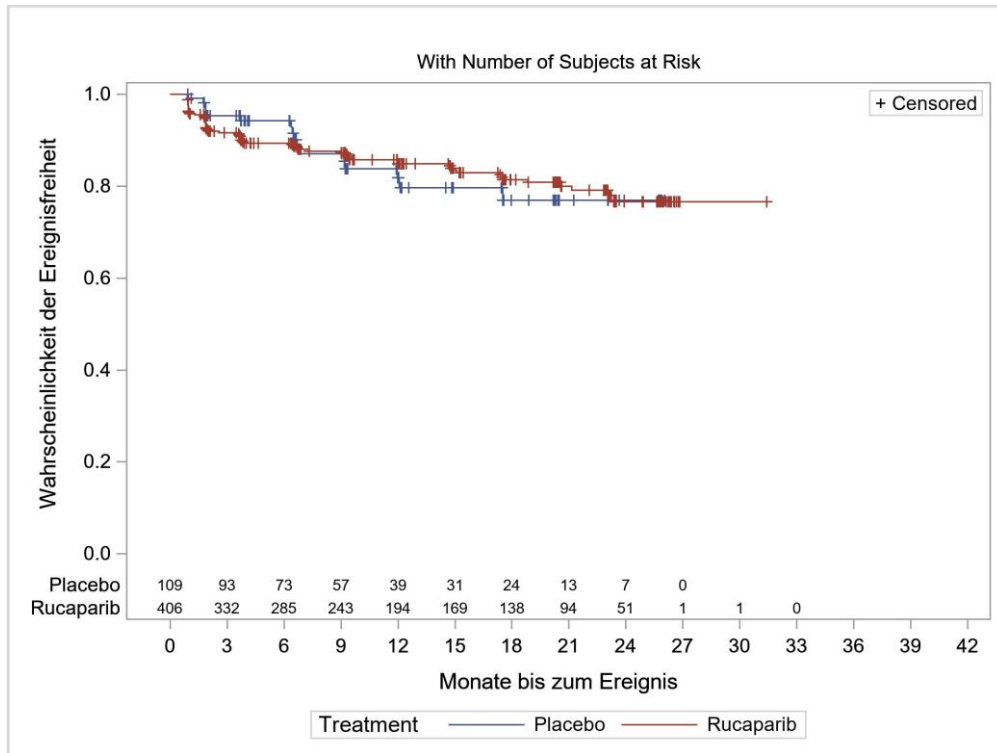


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Ovarialkarzinom-Subskala, Zeit bis zur Verschlechterung ≤ 15 % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

FACT-O: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ 15 %

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Endpunkte "FACT-O, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ 15 % (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ -15 % (Monate)</b>					
28/406 (6,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/109 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,61 [0,58; 4,44]	0,2743
<b>FACT-O TOI, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ -15 % (Monate)</b>					
31/406 (7,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/109 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,09 [0,48; 2,45]	0,7395
<b>FACT-O Körperliches Wohlbefinden (PWB), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ -15 % (Monate)</b>					
55/406 (13,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/109 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,40 [1,29; 8,97]	0,0053

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden (SWB), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ -15 % (Monate)</b>					
69/406 (17,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/109 (16,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,96 [0,57; 1,61]	0,9313
<b>FACT-O Emotionales Wohlbefinden (EWB), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ -15 % (Monate)</b>					
64/406 (15,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/109 (12,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,10 [0,62; 1,96]	0,6772
<b>FACT-O Funktionales Wohlbefinden (FWB), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ -15 % (Monate)</b>					
63/406 (15,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/109 (19,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,69 [0,42; 1,14]	0,1661
<b>FACT-O Subskala Ovarialkarzinom (OCS), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ -15 % (Monate)</b>					
18/406 (4,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/109 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,99 [0,51; 7,73]	0,2205
<p>1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; FWB: funktionales Wohlbefinden; ggf.: gegebenenfalls; HR: Hazard Ratio; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OCS: Subskala Ovarialkarzinom; PWB: körperliches Wohlbefinden; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Referenzen: Eigene Berechnungen (24).</p>					

Für den Endpunkt FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≤ 15 %, ist mit einem HR von 1,61, 95 %-KI = [0,58; 4,44] und einem p-Wert von 0,2743 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellbar. Statistische Signifikanz wird auch für keinen der Subscores des FACT-O erreicht, mit Ausnahme des FACT-O Körperliches Wohlbefinden mit einem HR von 3,40, 95 %-KI = [1,29; 8,97] und einem p-Wert von 0,0053. Durch die geringen Ereigniszahlen im Placebo-Arm ist die statistische Aussagekraft jedoch als begrenzt zu betrachten und es kann keine Herleitung einer klinischen Relevanz erfolgen.



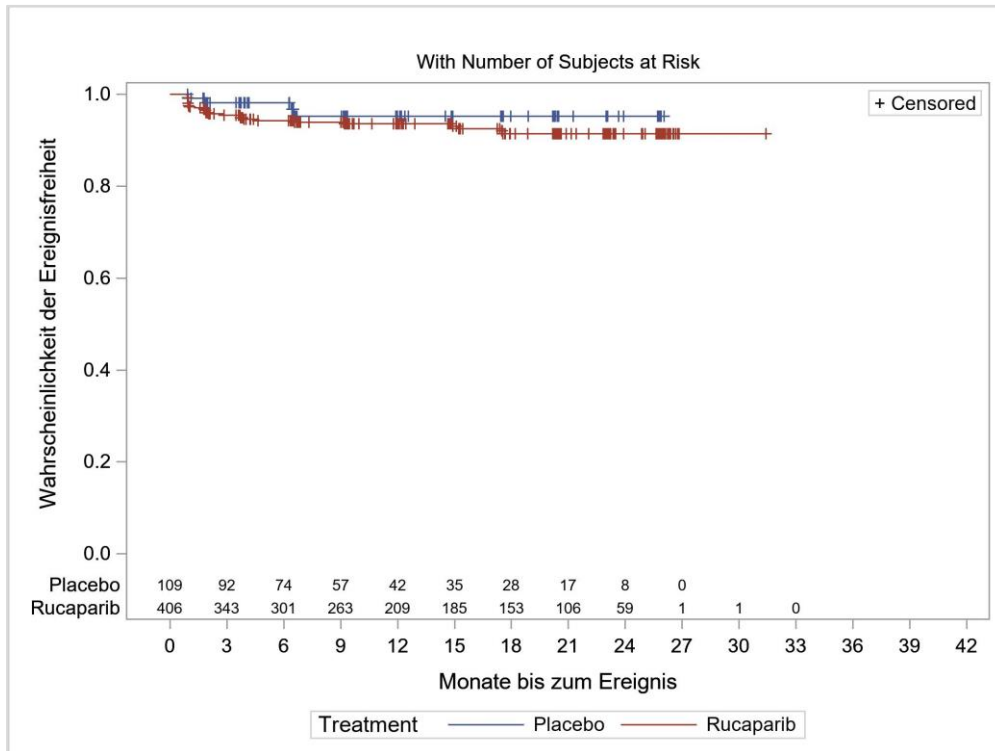


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Gesamtscore, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

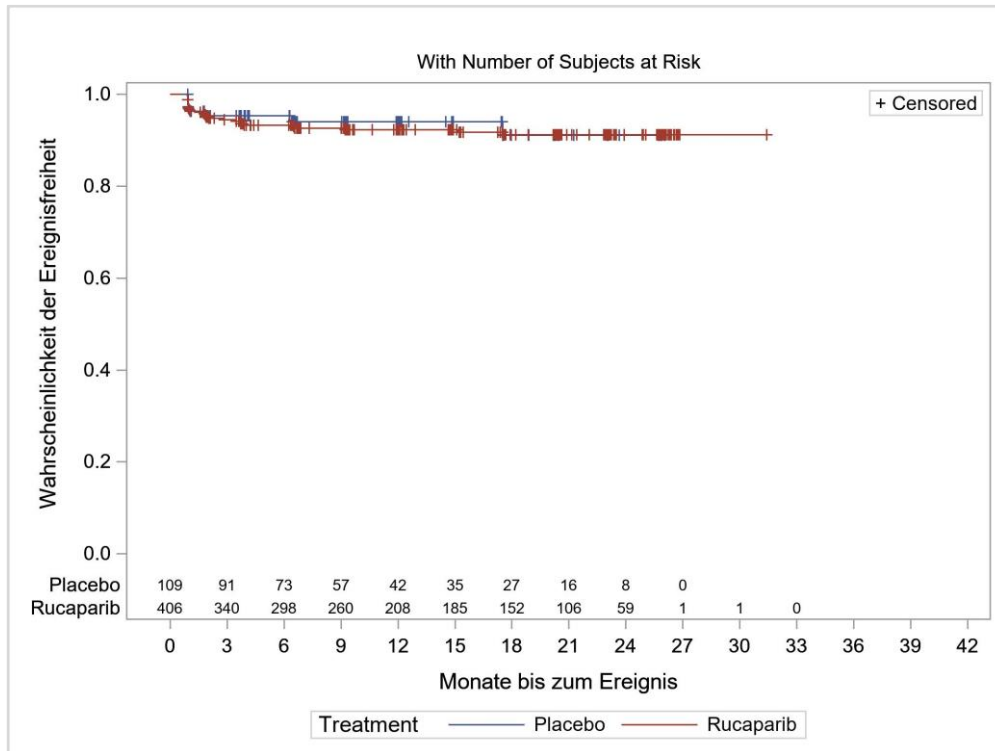


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O TOI, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

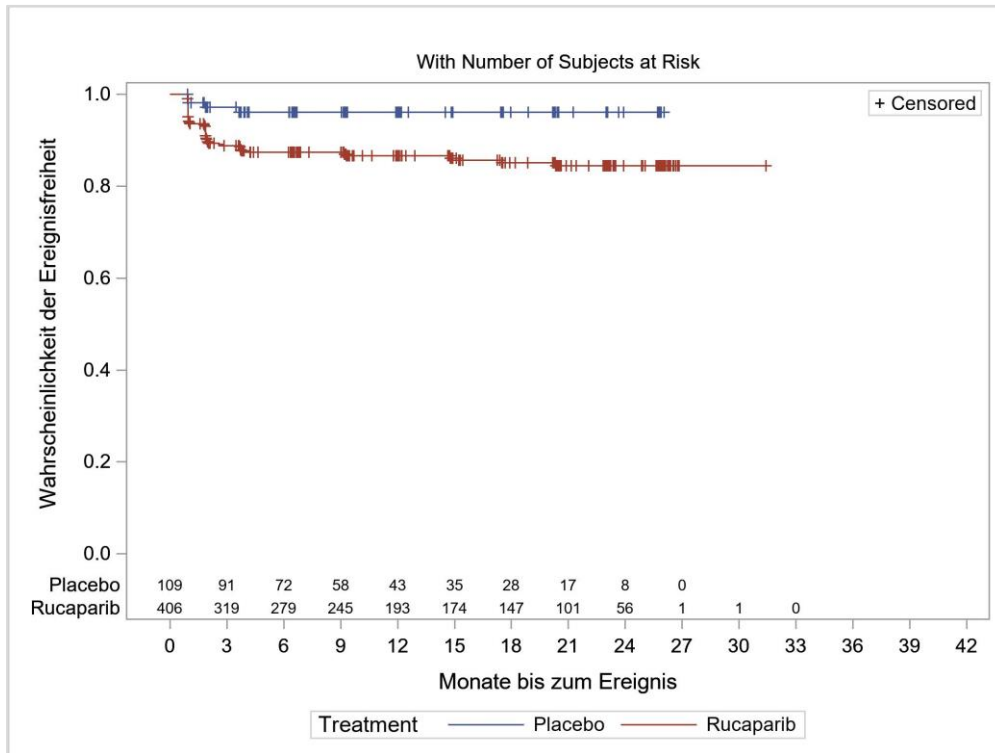


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Körperliches Wohlbefinden, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

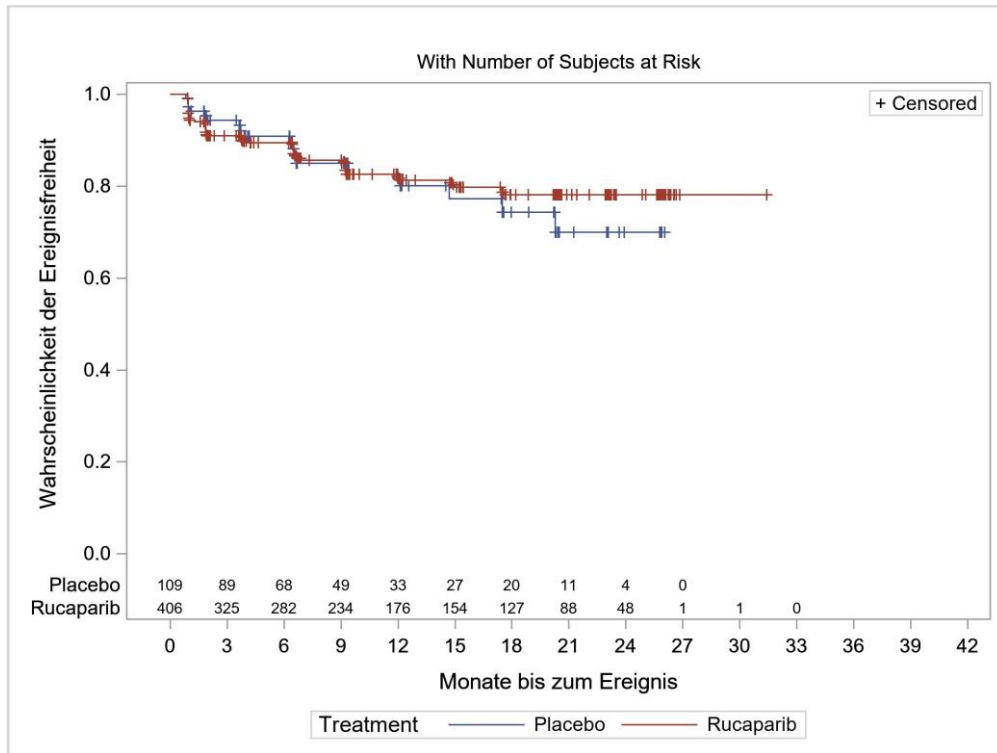


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

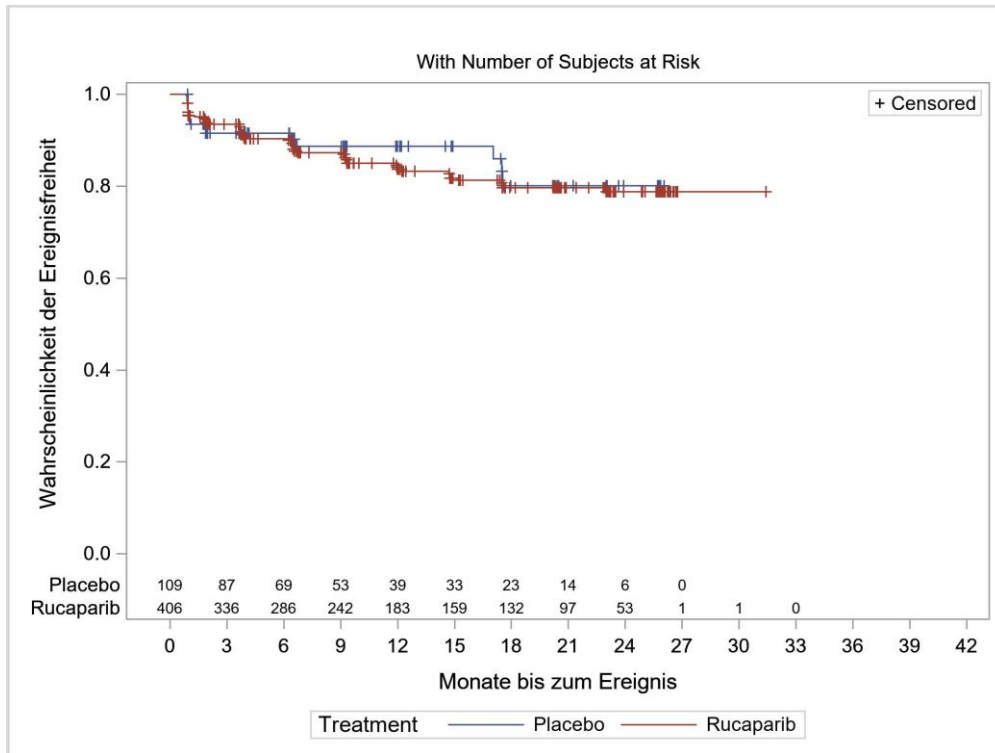


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Emotionales Wohlbefinden, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

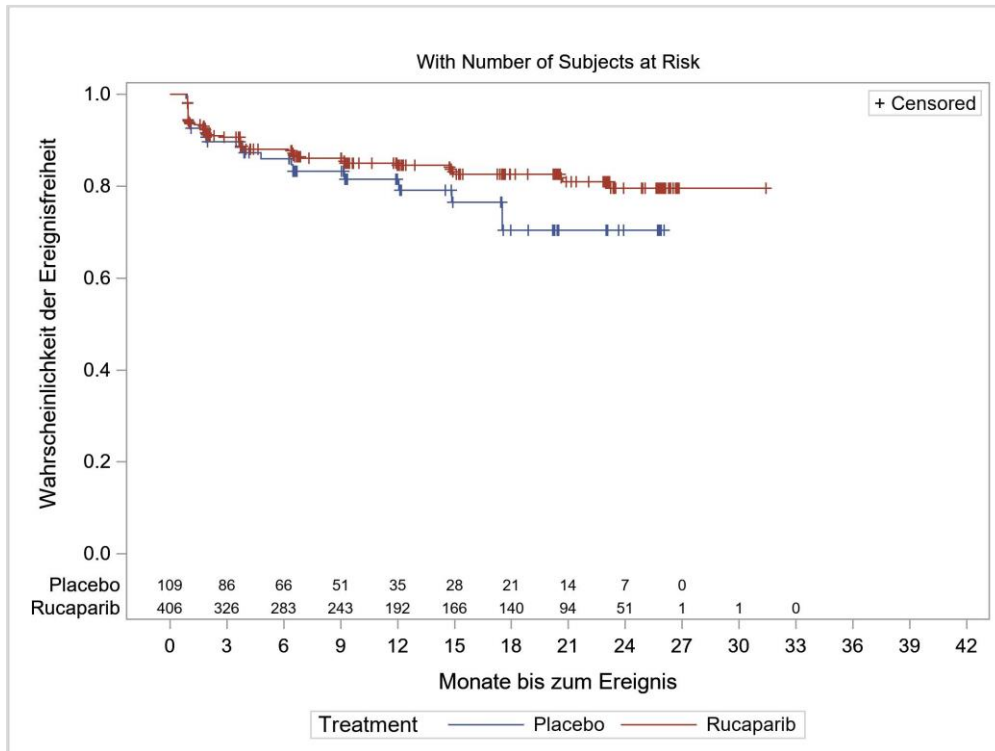


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Funktionales Wohlbefinden, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

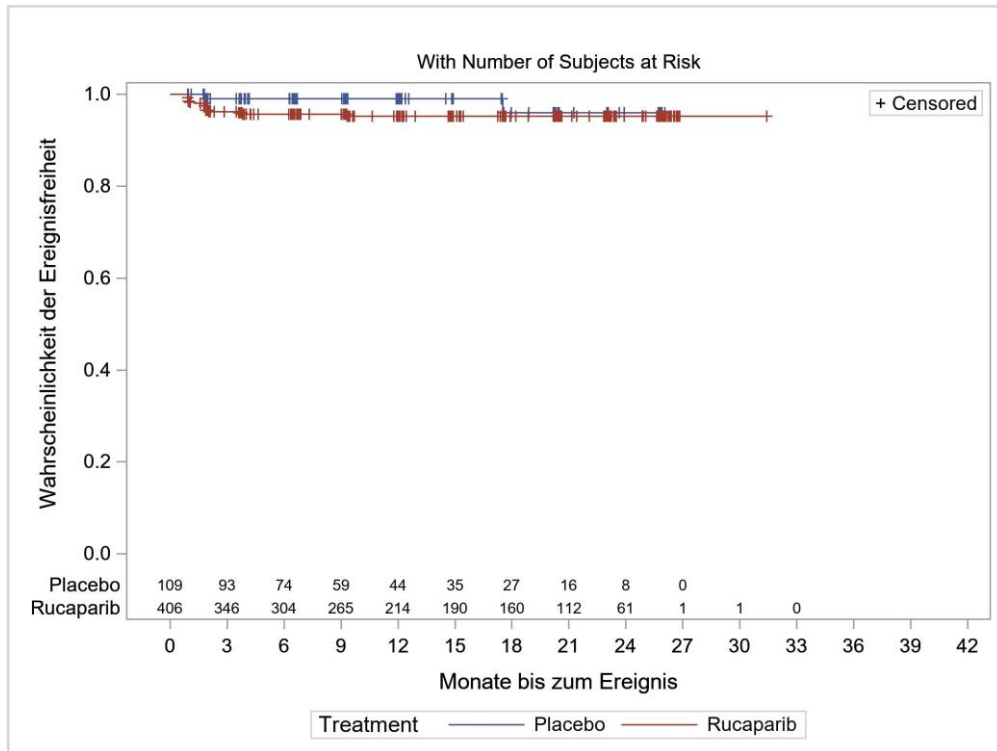


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "FACT-O Ovarialkarzinom-Subskala, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung  $\leq 15\%$  (Monate)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, ITT-Population.

*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.*

Nicht zutreffend, da die Bewertung ausschließlich anhand der Studie ATHENA-MONO erfolgt.

#### 4.3.1.3.6 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Verträglichkeit– Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ATHENA-MONO	<p>Die Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation (Rucaparib oder Placebo) wird innerhalb der Safety-Population evaluiert. Die Safety-Population enthält alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis einer Protokoll-spezifizierten Studienmedikation erhalten haben. Dargestellt sind die Ergebnisse getrennt nach Behandlungsgruppe für die gesamte Safety-Population.</p> <p>Der Prüfarzt ist für die Bewertung der Sicherheit der Patientinnen und für die Einhaltung des Prüfplans verantwortlich, um die Integrität der Studie zu gewährleisten. Es liegt in der Verantwortung des Prüfarztes, alle während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zu dokumentieren. Das Vorhandensein eines unerwünschten Ereignisses kann aus einem spontanen Bericht der Patientin, aus der körperlichen Untersuchung oder aus speziellen Tests wie dem Elektrokardiogramm (EKG), Laboruntersuchungen (im Bereich: Hämatologie, klinische Serumparameter, Urinuntersuchungen) oder anderen in der Studie festgelegten Verfahren, wie Untersuchungen der Vitalparameter und des ECOG-Performance-Status, geschlossen werden. Symptome, die die Patientin während der körperlichen Untersuchung spontan meldet, gelten ebenfalls als unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Es werden <b>unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE)</b> ergänzend dargestellt.</p> <p>TEAE in der Behandlungsphase sind definiert als jegliche unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (SUE) und UESI, mit einem Auftreten am und nach dem Datum der ersten Dosis der randomisierten Studienmedikation bis zum Datum der letzten Dosis der oralen Studienmedikation (+28 Tage) bzw. zum Datum der letzten Dosis der intravenösen Studienmedikation (+5 Monate), je nachdem, was später eintritt. Ein TEAE steht somit nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung und kann jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds) oder ein Symptom einer Erkrankung sein, welche zeitlich mit der Anwendung eines Prüfpräparats zusammenfällt. Dazu gehörten auch eine Verschlimmerung bereits bestehender Zustände oder Ereignisse, interkurrente Erkrankungen, Arzneimittelwechselwirkungen oder die signifikante Verschlechterung der in der Studie untersuchten Indikation, die nicht bereits an anderer Stelle im elektronischen Erfassungsbogen unter spezifischen Wirksamkeitsbewertungen erfasst wurde. Vorhersehbare Schwankungen von vorbestehenden Zuständen, einschließlich der untersuchten Krankheit, die keine klinisch bedeutsame Verschlimmerung oder Verschlechterung darstellen, gelten nicht als TEAE. UE, die vor oder nach dem zuvor definierten Erhebungszeitraum eines TEAEs festgestellt werden, werden in den patientenindividuellen Listen festgehalten.</p> <p>Der <b>Schweregrad eines UE</b> wird nach CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Instituts (NCI) eingestuft. Labordiagnostische Abnormalitäten werden nach NCI-CTCAE v4.03 oder NCI-CTCAE v5.0 eingestuft. UEs, die nicht nach NCI-CTCAE eingestuft werden können, werden wie folgt und im CSR weiter spezifiziert kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild,</li> <li>• moderat,</li> <li>• schwer,</li> <li>• lebensbedrohlich,</li> <li>• fatal (tödlich).</li> </ul> <p>Neben den UE in unterschiedlichen Schweregraden, werden auch <b>SUE</b> erfasst, die sich, wie im Studienprotokoll spezifiziert, durch eine oder mehrere der folgenden Charakteristika auszeichnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod der Patientin,</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohlich,</li> </ul>



Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientin benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung,</li> <li>• persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit,</li> <li>• kongenitale Anomalie/Geburtsfehler,</li> <li>• ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf medizinischer Einschätzung – die Patientin gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p>Eine <b>Analyse der Gesamtraten der TEAE</b> wird dargestellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE,</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>),</li> <li>• SUE,</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch (mit der oralen Studienmedikation) führen,</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch (mit der intravenös verabreichten Studienmedikation) führen,</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch beider Studienmedikationen führen.</li> </ul> <p>Ergänzend erfolgt eine <b>deskriptive Darstellung der Gesamtraten der TEAE</b> für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE vom CTCAE-Grad 1,</li> <li>• UE vom CTCAE-Grad 2,</li> <li>• UE vom CTCAE-Grad 3,</li> <li>• UE vom CTCAE-Grad 4,</li> <li>• UE vom CTCAE-Grad 5 (UE, die zum Tod führen),</li> <li>• Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad <math>&lt; 3</math>).</li> </ul> <p>Erfährt eine Patientin mehrmals das gleiche UE, so wird das Auftreten nur einmal gezählt. Tritt ein und dasselbe UE bei einer Patientin mehrfach und in unterschiedlichen Schweregraden auf, so wird dieses Ereignis nur einmal unter Annahme des höchsten Schweregrades in die Auswertung (Anzahl und prozentualer Anteil der Patientinnen mit mindestens einem TEAE mit gegebenem Schweregrad) mit einbezogen.</p> <p>Die aufgetretenen UE werden anhand der <b>MedDRA</b> Version 24.1 oder höher nach der <b>Systemorganklasse (SOC)</b> und dem <b>Preferred Term (PT)</b> kategorisiert.</p> <p>Auf der Ebene der SOC und PT wird die Häufigkeit der UE einer Studienteilnehmerin einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet wurden. <b>Analysen der TEAE nach SOC und PT</b> werden dargestellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE mit einer Häufigkeit von <math>\geq 10</math> %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind,</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) mit einer Häufigkeit von <math>\geq 5</math> %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind,</li> <li>• SUE mit einer Häufigkeit von <math>\geq 5</math> %, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> <p>Ergänzend erfolgt eine deskriptive Darstellung der TEAE nach SOC und PT für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führen.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Es erfolgt weiterhin eine Darstellung der <b>UE von besonderem Interesse (UESI)</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myelodysplastisches Syndrom (MDS),</li> <li>• Akute Myeloische Leukämie (AML),</li> <li>• Pneumonitis.</li> </ul> <p>Analysen der UESI werden dargestellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE.</li> </ul> <p>Nach dem 28-Tage-Fenster der Nachbeobachtung (nach Verabreichung der letzten Dosis oraler Studienmedikation) bzw. dem 5-Monats-Fenster (nach Verabreichung der letzten Dosis intravenöser Studienmedikation) der Sicherheit von Rucaparib werden nur SUE sowie UESI der Kategorie Pneumonitis, die als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurden, erfasst. UESI der Kategorien MDS und AML werden auch unabhängig einer möglichen Kausalität über diese Zeitfenster hinaus gemeldet. Alle anhaltenden SUE, UESI oder behandlungsbedingten schweren UE des Grades 3 oder 4 werden bis zum Verschwinden, bis zur Stabilisierung oder bis zum Verlust der Patientin aus der Nachbeobachtung verfolgt.</p> <p>Die kumulative Häufigkeit von UEs wird mittels Kaplan-Meier-Kurven präsentiert und die mediane Zeit (Monate) bis zum Beginn eines UE wurde mit einem Konfidenzintervall von 95 % berechnet.</p> <p>Zur statistischen Analyse des Auftretens von TEAEs wurde das HR sowie das zugehörige 95 %-KI auf Basis Cox Proportional Hazard Modells berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Im vorliegenden Nutzendossier wird der p-Wert mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet, ebenfalls stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Dabei wird der Median bis zum Eintreten eines TEAE für die einzelnen Behandlungsgruppen, inkl. 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. Weiterhin wird der absolute und prozentuale Anteil der Patientinnen mit TEAE für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Die Ereigniszeitanalyse (Tage) wird weiterhin mit der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst. Die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen werden anteilig Post-hoc durchgeführt, um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 23.03.2022</p>
	<p>Abkürzungen: UESI: UE von besonderem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; AML: akute myeloische Leukämie; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST Aspartataminotransferase; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen; EKG: Elektrokardiogramm; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institut; PT: bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: unter Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Referenzen: ATHENA Studienprotokoll (18); ATHENA-MONO Studienbericht (37); Statistischer Analyseplan ATHENA-MONO (66); eigene Berechnungen (24).</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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit– Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die unerwünschten Ereignisse werden in der Studie ATHENA-MONO bis zum Datum der letzten Dosis der oralen Studienmedikation bzw. zum Datum der letzten Dosis der intravenösen Studienmedikation (+5 Monate), je nachdem, was später eintritt, erhoben. Es liegt in der Verantwortung des Prüfarztes, alle während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zu dokumentieren. Sowohl die Studienteilnehmerinnen als auch die Ärzte und das behandelnde Personal waren verblindet.

Die Analyse des Endpunkts erfolgt anhand der Safety-Population, die alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis einer Protokoll-spezifizierten Studienmedikation erhalten haben, umfasst. Es werden adäquate statistische Methoden zur Evaluierung der Ergebnisse eingesetzt.

Die Ergebnisse des Endpunkts werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Post-hoc Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Die Beschreibung des Endpunkts ist transparent dargestellt und es werden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die eine Verzerrung bedingen würden. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als gering eingestuft.

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

### Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>Zeit bis zum UE (Tage)</b>					
411/425 (96,7)	8 [7; 11]	102/110 (92,7)	27 [17; 29]	1,81 [1,44; 2,28]	< 0,0001
<b>Zeit bis zum SUE (Tage)</b>					
90/425 (21,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/110 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,11 [1,47; 6,59]	0,0012
<b>Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad ≥ 3 (Tage)</b>					
257/425 (60,5)	168 [113; 241]	25/110 (22,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,38 [2,25; 5,09]	< 0,0001
<b>Zeit bis zum UE, das zum Abbruch der oralen Therapie führte (Tage)</b>					
50/425 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/110 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,91 [0,84; 4,37]	0,0910
<b>Zeit bis zum UE, das zum Abbruch der i.v. Therapie führte (Tage)</b>					
42/425 (9,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/110 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,26 [0,57; 2,77]	0,4882
<b>Zeit bis zum UE, das zum Abbruch beider Therapien führte (Tage)</b>					
17/425 (4,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/110 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,85 [0,29; 2,50]	0,9005
<p>1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt. Abkürzungen: CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18); eigene Berechnungen (24).</p>					

In Tabelle 4-45 sind die Ergebnisse für die Zeit bis zum UE aus der Studie ATHENA-MONO für die Safety-Population dargestellt. Die für die Auswertung relevanten Kaplan-Meier-Kurven sind nachstehend (Abbildung 4-40-Abbildung 4-45) dargestellt. Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 23. März 2022.

UE, unabhängig vom kausalen Zusammenhang, traten sowohl unter Behandlung mit Rucaparib als auch unter Gabe von Placebo auf, obwohl Patientinnen aus dem Placebo-Arm keine

pharmakologisch wirksame Medikation erhielten. Unter Behandlung mit Rucaparib zeigten 411 Patientinnen (96,7 %) und unter Gabe von Placebo 102 Patientinnen (92,7 %) UE. Es bestand somit für die Zeit bis zum UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Rucaparib (HR = 1,81; 95 %-KI = [1,44; 2,28];  $p < 0,0001$ ).

Schwerwiegende UE traten im Rucaparib-Arm bei 90 Patientinnen (21,2 %) und im Placebo-Arm bei 7 Patientinnen (6,4 %) auf. Die jeweiligen medianen Zeiten konnten keinem der Behandlungsarme bestimmt werden. Es zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Rucaparib (HR = 3,11; 95 %-KI = [1,47; 6,59];  $p = 0,0012$ ).

Bezüglich UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  traten im Rucaparib-Arm bei 257 Patientinnen (60,5 %) auf, im Placebo-Arm erlitten 25 Patientinnen (22,7 %) ein entsprechendes Ereignis. Verglichen mit den schwerwiegenden UE waren die Inzidenzen von CTCAE Grad  $\geq 3$  in beiden Behandlungsarmen erhöht. Zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Zeit bis zum UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  zuungunsten von Rucaparib (HR = 3,38; 95 %-KI = [2,25; 5,09];  $p < 0,0001$ ).

Unter der Behandlung mit Rucaparib traten bei 50 Patientinnen (11,8 %) UE auf, die einen Abbruch der Behandlung mit der oralen Therapie zur Folge hatten, auf. Im Kontrollarm erlitten 6 Patientinnen (5,5 %) entsprechende Ereignisse. Der Unterschied der Zeit bis zum UE, welches zum Abbruch der oralen Therapie führte, war statistisch nicht signifikant (HR = 1,91; 95 %-KI = [0,84; 4,37];  $p < 0,0910$ ). Es ergibt sich somit weder ein Vor- noch ein Nachteil unter der Behandlung mit Rucaparib.

UE, die in einen Abbruch der intravenösen Therapie resultierten, traten im Rucaparib-Arm bei 42 Patientinnen (9,9 %) und im Placebo-Arm bei 7 Patientinnen (6,4 %) auf. Die Zeit bis zum UE, das zum Abbruch der intravenösen Therapie führte, war somit statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Studienarmen (HR = 1,26; 95 %-KI = [0,57; 2,77];  $p < 0,4882$ ). Demnach lag weder ein Vor- noch ein Nachteil unter der Behandlung mit Rucaparib vor.

Insgesamt traten unter der Behandlung mit Rucaparib bei 17 Patientinnen (4,0 %) und unter der Behandlung mit Placebo bei 4 Patientinnen (3,6 %) UE, die zum Abbruch beider Therapien führten, auf. Der Unterschied bezüglich der Zeit bis zum UE, welches einen Abbruch beider Therapien zur Folge hatte, war statistisch nicht signifikant (HR = 0,85; 95 %-KI = [0,29; 2,50];  $p < 0,9005$ ). Es ergibt sich somit weder ein Vor- noch ein Nachteil unter der Behandlung mit Rucaparib.

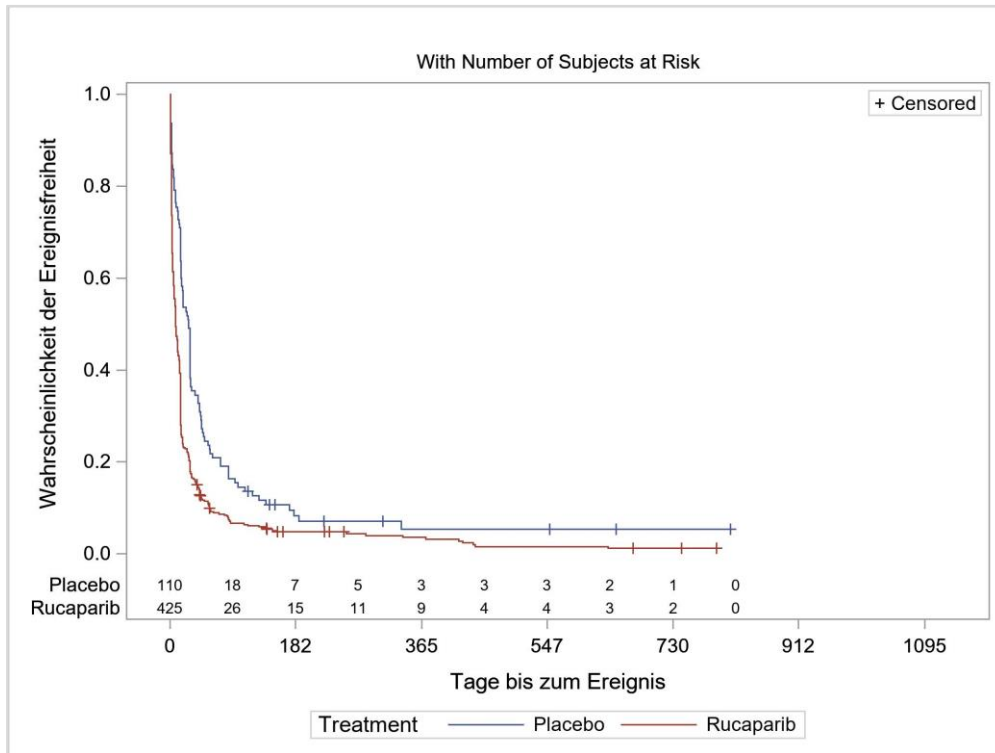


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

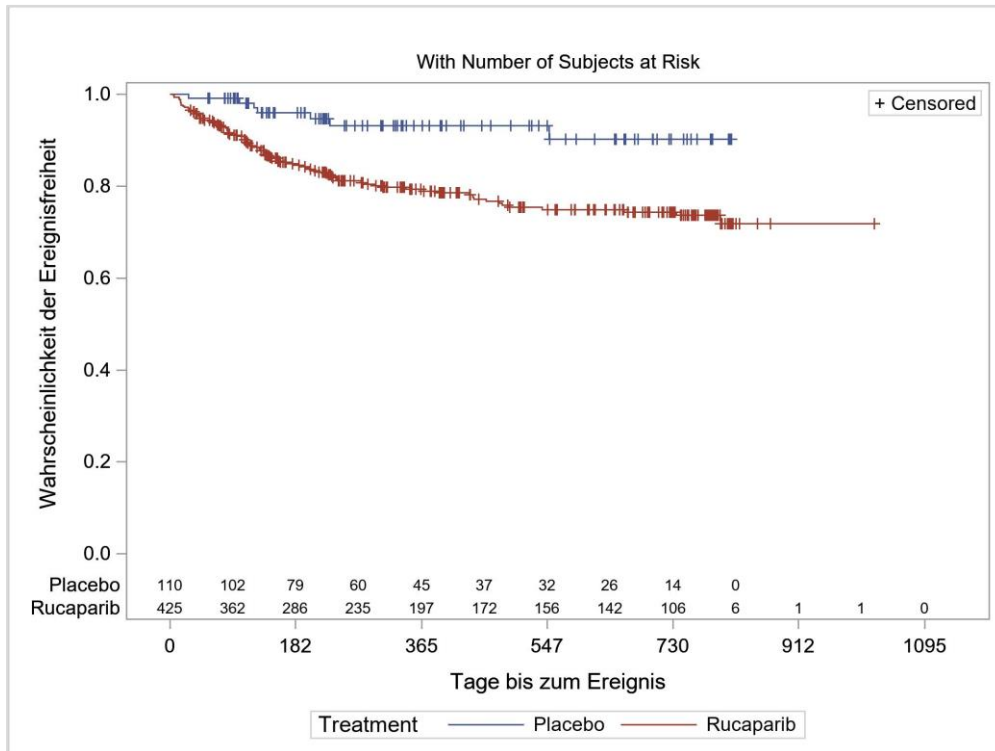


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

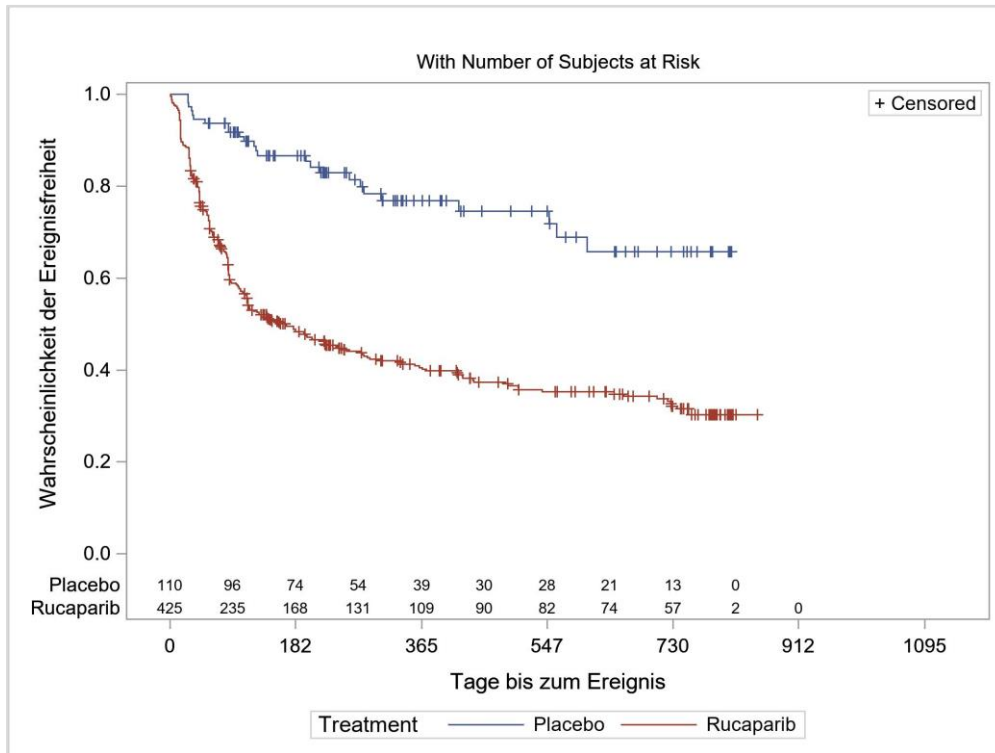


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$  (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.



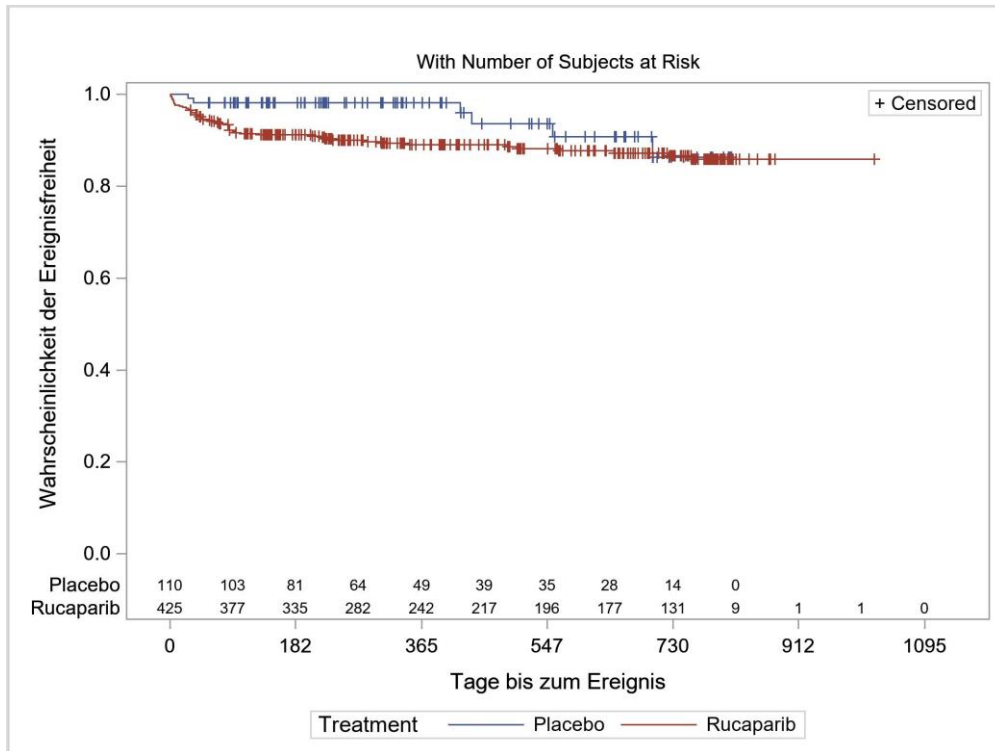


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE, das zum Abbruch der oralen Therapie führte (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

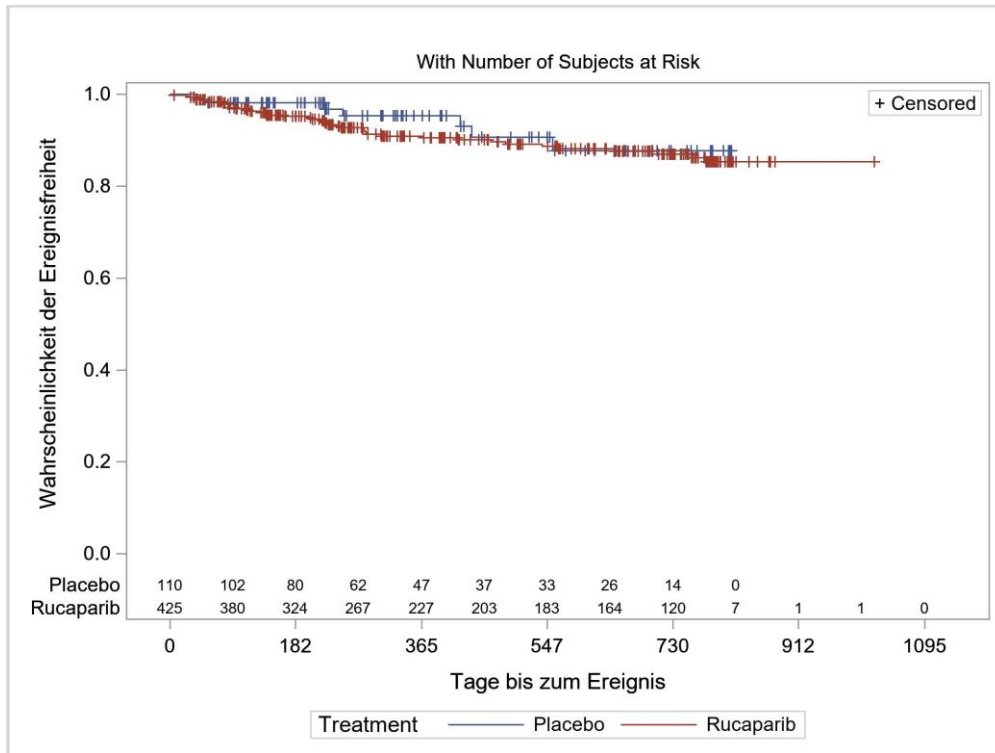


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE, das zum Abbruch der i.v. Therapie führte (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

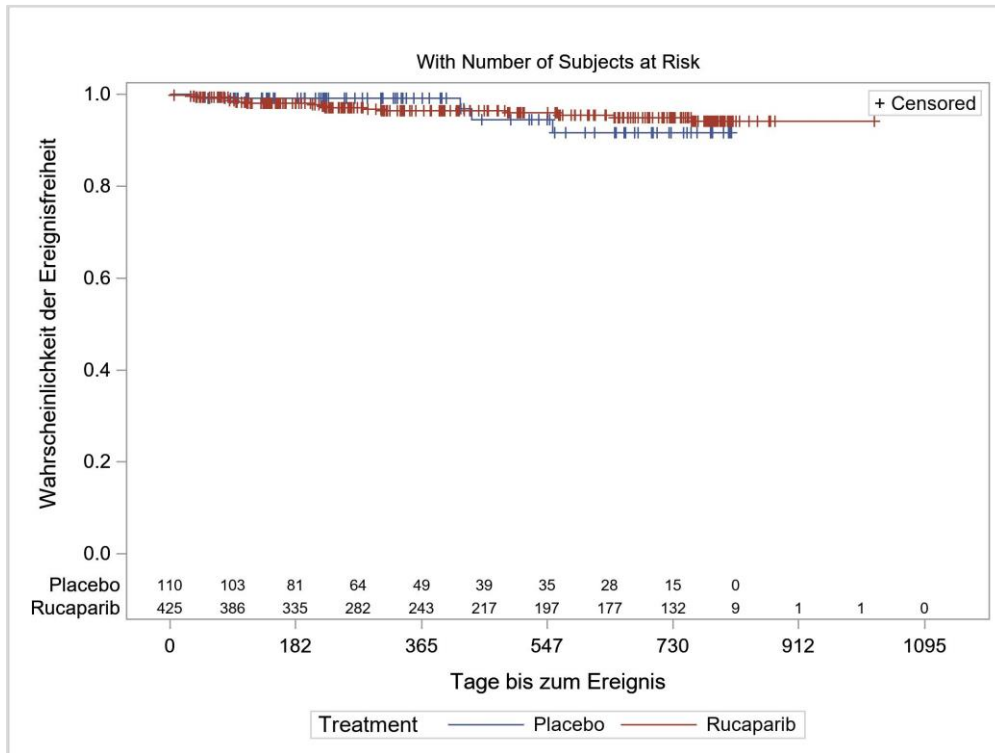


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE, das zum Abbruch beider Therapien führte (Tage)" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

***Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad***

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschten Ereignisse nach CTCAE-Grad" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

<b>Endpunkt</b>	<b>Rucaparib</b>	<b>Placebo</b>
	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>
UE vom CTCAE Grad < 3	154/425 (36,2)	77/110 (70,0)
UE vom CTCAE Grad 1	33/425 (7,8)	24/110 (21,8)
UE vom CTCAE Grad 2	121/425 (28,5)	53/110 (48,2)
UE vom CTCAE Grad 3	221/425 (52,0)	23/110 (20,9)
UE vom CTCAE Grad 4	33/425 (7,8)	2/110 (1,8)
UE vom CTCAE Grad 5	3/425 (0,7)	0/110 (0,0)

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population.  
Abkürzungen: CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen; UE: unerwünschtes Ereignis.  
Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18); eigene Berechnungen (24).

In Tabelle 4-46 sind die Ergebnisse für die UE nach Schweregrad aus der Studie ATHENA-MONO für die Safety-Population dargestellt. Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 23. März 2022.

Unter der Behandlung mit Rucaparib traten bei 33 Patientinnen (7,8 %) UE des CTCAE Grades 1 und bei 121 Patientinnen (28,5 %) UE des CTCAE Grades 2 auf. Insgesamt ergaben sich somit bei 154 Patientinnen (36,2 %) UE des CTCAE Grades < 3. UE des CTCAE Grades 3 traten bei 221 Patientinnen (52,0 %) auf, außerdem zeigten 33 Patientinnen (7,8 %) UE des CTCAE Grades 4 und 3 Patientinnen (0,7 %) UE des CTCAE Grades 5.

Im Placebo-Arm wurden bei 24 Patientinnen (21,8 %) UE des CTCAE Grades 1 und bei 53 Patientinnen (48,2 %) UE des CTCAE Grades 2 verzeichnet. Es ergaben sich somit bei insgesamt 77 Patientinnen (70,0 %) UE des CTCAE Grades < 3. Des Weiteren traten bei 23 Patientinnen (20,9 %) UE des CTCAE Grades 3 auf, sowie bei 2 Patientinnen (1,8 %) UE des CTCAE Grades 4. UE des CTCAE Grades 5 traten bei keiner Patientin auf.

Von den 3 Patientinnen, die ein UE vom CTCAE Grad 5 zeigten, wurde keines der Ereignisse vom Prüfarzt als mit Rucaparib oder der Behandlung im Rahmen der Studie zusammenhängend beurteilt: Zwei Patientinnen, die ein UE des CTCAE Grades 5 zeigten, galten bereits zu Studienbeginn als multimorbide. Bei einer Patientin wurde als Todesursache ein multiples Organversagen in Verbindung mit einer COVID-19-Pneumonie angegeben. Vor Beginn der UE wurde die Patientin bereits mehr als 1,5 Jahre mit Rucaparib behandelt. Die dritte betroffene Patientin zeigte das UE CTCAE Grad 5 aufgrund einer Krankheitsprogression, die ebenfalls vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurde.

**Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und MedDRA Preferred Term (PT)**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (Tage)" nach SOC und PT, aus der Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(Ir) <sup>1</sup>
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
276/425 (64,9)	113 [82; 164]	53/110 (48,2)	329 [128; n.b.]	1,60 [1,19; 2,15]	0,0014
<b>PT Asthenie</b>					
58/425 (13,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/110 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,39 [0,72; 2,71]	0,2763
<b>PT Brustkorbschmerz</b>					
12/425 (2,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,10 [0,26; 4,59]	0,7225
<b>PT Ermüdung</b>					
183/425 (43,1)	n.b. [526; n.b.]	31/110 (28,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,69 [1,16; 2,48]	0,0049
<b>PT Fieber</b>					
43/425 (10,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/110 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,44 [0,62; 3,32]	0,3229
<b>PT Grippeähnliche Erkrankung</b>					
11/425 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,60 [0,26; 9,74]	0,4202
<b>PT Ödem peripher</b>					
33/425 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/110 (10,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,67 [0,35; 1,31]	0,2769
<b>PT Schleimhautentzündung</b>					
18/425 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,14 [0,56; 17,54]	0,1052
<b>PT Unwohlsein</b>					
12/425 (2,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,96 [0,34; 11,47]	0,2994
<b>SOC Augenerkrankungen</b>					
36/425 (8,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/110 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,32 [0,56; 3,08]	0,4388
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>					
18/425 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/110 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,52 [0,22; 1,18]	0,1331
<b>PT Hypothyreose</b>					
12/425 (2,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/110 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,58 [0,20; 1,62]	0,3468

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

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
113/425 (26,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	35/110 (31,8)	n.b. [533; n.b.]	0,78 [0,54; 1,15]	0,2292
<b>PT Belastungsdyspnoe</b>					
16/425 (3,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,38 [0,35; 5,45]	0,4909
<b>PT Dyspnoe</b>					
45/425 (10,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/110 (10,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,86 [0,45; 1,62]	0,7012
<b>PT Husten</b>					
52/425 (12,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/110 (10,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,10 [0,58; 2,11]	0,6867
<b>PT Rhinorrhoe</b>					
11/425 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/110 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,70 [0,24; 92,41]	0,1350
<b>PT Schmerzen im Oropharynx</b>					
12/425 (2,8)	n.b. [858; n.b.]	4/110 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,65 [0,21; 2,01]	0,5329
<b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>					
35/425 (8,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/110 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,22 [0,52; 2,87]	0,5503
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>					
182/425 (42,8)	564 [388; n.b.]	34/110 (30,9)	n.b. [581; n.b.]	1,48 [1,03; 2,13]	0,0301
<b>PT Alopezie</b>					
13/425 (3,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,83 [0,25; 2,83]	0,9178
<b>PT Ausschlag</b>					
61/425 (14,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/110 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,73 [0,84; 3,58]	0,1060
<b>PT Erythem</b>					
19/425 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,22 [0,38; 3,95]	0,6075
<b>PT Lichtempfindlichkeitsreaktion</b>					
31/425 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,64 [1,07; 29,83]	0,0125
<b>PT Pruritus</b>					
69/425 (16,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/110 (10,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,67 [0,89; 3,13]	0,0880
<b>PT Trockene Haut</b>					
23/425 (5,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,00 [0,52; 7,63]	0,2121

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

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
48/425 (11,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/110 (10,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,06 [0,55; 2,04]	0,7919
<b>PT Dysurie</b>					
10/425 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/110 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,46 [0,14; 1,46]	0,2265
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
229/425 (53,9)	225 [138; 365]	21/110 (19,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,53 [2,24; 5,56]	< 0,0001
<b>PT Anämie</b>					
193/425 (45,4)	588 [310; n.b.]	10/110 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,66 [3,04; 10,57]	< 0,0001
<b>PT Leukopenie</b>					
16/425 (3,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,63 [0,42; 6,42]	0,3536
<b>PT Neutropenie</b>					
66/425 (15,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/110 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,44 [1,14; 5,23]	0,0133
<b>PT Thrombozytopenie</b>					
50/425 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,89 [1,72; 45,91]	0,0009
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
342/425 (80,5)	18 [15; 27]	76/110 (69,1)	114 [49; 180]	1,71 [1,33; 2,21]	< 0,0001
<b>PT Abdominale Beschwerden</b>					
14/425 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/110 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,63 [0,23; 1,75]	0,4473
<b>PT Abdominalschmerz</b>					
106/425 (24,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	31/110 (28,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,78 [0,52; 1,16]	0,2401
<b>PT Bauch aufgetrieben</b>					
42/425 (9,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/110 (12,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,71 [0,38; 1,30]	0,2995
<b>PT Dyspepsie</b>					
41/425 (9,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/110 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,25 [0,59; 2,65]	0,4808
<b>PT Diarrhö</b>					
102/425 (24,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/110 (20,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,12 [0,71; 1,77]	0,5647
<b>PT Erbrechen</b>					
100/425 (23,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/110 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,08 [1,18; 3,69]	0,0079

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

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>PT Flatulenz</b>					
14/425 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,00 [0,30; 3,34]	0,8547
<b>PT Gastroösophageale Refluxerkrankung</b>					
21/425 (4,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/110 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,21 [0,43; 3,42]	0,6035
<b>PT Schmerzen Oberbauch</b>					
38/425 (8,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/110 (8,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,94 [0,45; 1,93]	0,9420
<b>PT Schmerzen Unterbauch</b>					
16/425 (3,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/110 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,64 [0,24; 1,75]	0,4643
<b>PT Obstipation</b>					
82/425 (19,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	17/110 (15,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,19 [0,71; 2,01]	0,4573
<b>PT Mundtrockenheit</b>					
15/425 (3,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/110 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,62 [0,23; 1,70]	0,4256
<b>PT Stomatitis</b>					
32/425 (7,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,30 [0,75; 7,05]	0,0946
<b>PT Übelkeit</b>					
239/425 (56,2)	88 [34; 253]	33/110 (30,0)	n.b. [601; n.b.]	2,43 [1,69; 3,50]	< 0,0001
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>					
220/425 (51,8)	308 [197; 539]	38/110 (34,5)	n.b. [335; n.b.]	1,69 [1,20; 2,38]	0,0020
<b>PT Dysgeusie</b>					
90/425 (21,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/110 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,00 [1,79; 8,90]	0,0002
<b>PT Geschmacksstörung</b>					
23/425 (5,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,98 [0,74; 21,49]	0,0502
<b>PT Hypoästhesie</b>					
11/425 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,21 [0,29; 5,04]	0,6280
<b>PT Kopfschmerzen</b>					
85/425 (20,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/110 (14,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,22 [0,72; 2,09]	0,4079
<b>PT Paraesthesie</b>					
13/425 (3,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,05 [0,30; 3,63]	0,7986



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

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>PT Periphere Neuropathie</b>					
34/425 (8,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/110 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,26 [0,54; 2,96]	0,5091
<b>PT Periphere sensorische Neuropathie</b>					
12/425 (2,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,11 [0,36; 12,25]	0,2628
<b>PT Schwindelgefühl</b>					
57/425 (13,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/110 (8,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,42 [0,71; 2,85]	0,2712
<b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>					
22/425 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/110 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,87 [0,36; 2,11]	0,8508
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>					
75/425 (17,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/110 (14,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,15 [0,67; 1,98]	0,5470
<b>PT Hitzewallung</b>					
31/425 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,27 [0,74; 6,98]	0,1001
<b>PT Hypertonie</b>					
26/425 (6,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/110 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,74 [0,34; 1,63]	0,5182
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
14/425 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,78 [0,23; 2,63]	0,8298
<b>SOC Herzerkrankungen</b>					
38/425 (8,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,57 [0,84; 7,83]	0,0588
<b>PT Palpitationen</b>					
16/425 (3,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,52 [0,38; 6,05]	0,4101
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
175/425 (41,2)	622 [489; 716]	38/110 (34,5)	n.b. [284; n.b.]	1,11 [0,78; 1,59]	0,5343
<b>PT COVID-19</b>					
19/425 (4,5)	949 [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,67 [0,47; 15,12]	0,1586
<b>PT Harnwegsinfektion</b>					
40/425 (9,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/110 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,86 [0,43; 1,74]	0,7606
<b>PT Herpes zoster</b>					
12/425 (2,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,71 [0,28; 10,25]	0,3813

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

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>					
24/425 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,47 [0,66; 9,34]	0,1139
<b>PT Nasopharyngitis</b>					
22/425 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,98 [0,52; 7,58]	0,2188
<b>PT Pneumonie</b>					
10/425 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/110 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,94 [0,25; 97,30]	0,1254
<b>PT Sinusitis</b>					
10/425 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,06 [0,25; 4,48]	0,7622
<b>PT Zystitis</b>					
10/425 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/110 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,60 [0,18; 1,97]	0,4607
<b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
24/425 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,67 [0,53; 5,25]	0,2871
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>					
95/425 (22,4)	n.b. [840; n.b.]	14/110 (12,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,69 [0,97; 2,95]	0,0507
<b>PT Angst</b>					
17/425 (4,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,23 [0,38; 4,00]	0,5940
<b>PT Depression</b>					
15/425 (3,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,45 [0,36; 5,76]	0,4547
<b>PT Schlaflosigkeit</b>					
59/425 (13,9)	n.b. [840; n.b.]	8/110 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,79 [0,86; 3,70]	0,0885
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
201/425 (47,3)	391 [284; 694]	55/110 (50,0)	245 [142; n.b.]	0,89 [0,66; 1,20]	0,4637
<b>PT Arthralgie</b>					
86/425 (20,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/110 (22,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,83 [0,53; 1,30]	0,4481
<b>PT Muskelspasmen</b>					
18/425 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,20 [0,37; 3,88]	0,6206
<b>PT Muskuläre Schwäche</b>					
12/425 (2,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/110 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,35 [0,14; 0,92]	0,0303

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

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>PT Myalgie</b>					
53/425 (12,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/110 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,22 [0,62; 2,38]	0,5014
<b>PT Rückenschmerzen</b>					
42/425 (9,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/110 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,74 [0,40; 1,38]	0,3883
<b>PT Schmerz in einer Extremität</b>					
39/425 (9,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/110 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,26 [0,57; 2,79]	0,4847
<b>PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</b>					
10/425 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,77 [0,22; 2,73]	0,8155
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
159/425 (37,4)	n.b. [642; n.b.]	35/110 (31,8)	n.b. [402; n.b.]	1,24 [0,86; 1,79]	0,2300
<b>PT Appetit vermindert</b>					
76/425 (17,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/110 (14,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,24 [0,72; 2,11]	0,3891
<b>PT Hypercholesterinämie</b>					
25/425 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/110 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,97 [0,40; 2,33]	0,9450
<b>PT Hyperglykämie</b>					
19/425 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/110 (6,4)	n.b. [813; n.b.]	0,65 [0,27; 1,54]	0,3749
<b>PT Hypokaliämie</b>					
20/425 (4,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,84 [0,51; 15,65]	0,1334
<b>PT Hypomagnesiämie</b>					
30/425 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,08 [0,82; 11,58]	0,0526
<b>PT Hyponatriämie</b>					
15/425 (3,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/110 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,57 [0,22; 1,46]	0,2852
<b>SOC Untersuchungen</b>					
258/425 (60,7)	99 [58; 190]	27/110 (24,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,60 [2,40; 5,38]	< 0,0001
<b>PT Alaninaminotransferase erhöht</b>					
173/425 (40,7)	n.b. [617; n.b.]	7/110 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	7,43 [3,56; 15,48]	< 0,0001
<b>PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</b>					
40/425 (9,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,90 [1,07; 14,26]	0,0165

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

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>PT Aspartataminotransferase erhöht</b>					
156/425 (36,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/110 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,68 [2,84; 11,37]	< 0,0001
<b>PT Bilirubin im Blut erhöht</b>					
19/425 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,15 [0,57; 17,48]	0,1031
<b>PT Blutharnstoff erhöht</b>					
13/425 (3,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,12 [0,36; 12,30]	0,2590
<b>PT Cholesterin im Blut erhöht</b>					
25/425 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,79 [0,57; 5,60]	0,2345
<b>PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht</b>					
10/425 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/110 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,23 [0,26; 103,42]	0,1152
<b>PT Gewicht erhöht</b>					
14/425 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,39 [0,35; 5,59]	0,4920
<b>PT Gewicht erniedrigt</b>					
12/425 (2,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,22 [0,30; 4,99]	0,6196
<b>PT Kreatinin im Blut erhöht</b>					
47/425 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/110 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,89 [0,83; 4,33]	0,0964
<b>PT Leukozytenzahl erniedrigt</b>					
38/425 (8,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,66 [0,88; 8,07]	0,0500
<b>PT Lymphozytenzahl erniedrigt</b>					
10/425 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,63 [0,27; 9,77]	0,4087
<b>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</b>					
56/425 (13,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	10,10 [1,97; 51,80]	0,0003
<b>PT Thrombozytenzahl vermindert</b>					
55/425 (12,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/110 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	28,75 [1,73; 477,24]	0,0002
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
56/425 (13,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/110 (10,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,11 [0,60; 2,07]	0,6667
1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt.					

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 24.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.					
Es werden jegliche UE mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ und zusätzlich jegliche UE, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm auftraten, dargestellt.					
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis.					
Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18); eigene Berechnungen (24).					

In Tabelle 4-47 sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT der Studie ATHENA-MONO dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 23. März 2022. Es werden im Folgenden **jegliche UE nach SOC und PT** dargestellt, die **mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$**  und zusätzlich jegliche UE, die bei **mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm** auftraten und einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigen. Zusätzlich werden die für die Auswertung relevanten Kaplan-Meier-Kurven sind nachstehend (Abbildung 4-46-Abbildung 4-51).

Insgesamt zeigt sich bei der Auswertung der Studie ATHENA-MONO, dass Rucaparib als Erhaltungstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet von den Patientinnen gut toleriert wird. Die Anzahl der statistisch signifikanten UE zuungunsten von Rucaparib ist überschaubar und entspricht den Erwartungen bei einem Vergleich gegenüber einer pharmakologisch nicht wirksamen Therapie (Placebo). Insbesondere hervorzuheben ist, dass die aufgetretenen UE während der Behandlung mit Rucaparib insgesamt überschaubar und ein Großteil der aufgetretenen UE gut handzuhaben sind.

UE der SOC **„Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“** traten bei 274 Patientinnen (64,9 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei 53 Patientinnen (48,2 %) unter Gabe von Placebo auf. Die Zeit bis zum UE ist somit für diese SOC statistisch signifikant unterschiedlich zuungunsten von Rucaparib (HR = 1,60; 95 %-KI = [1,19; 2,15]; p = 0,0014). Innerhalb der SOC beruht der beobachtete Effekt im Wesentlichen auf den PT „Ermüdung“, und „Asthenie“, wobei die Inzidenz von Asthenie in beiden Behandlungsarmen vergleichbar war und sich daher kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte. Von Ermüdung berichteten 183 Patientinnen (43,1 %) unter Behandlung mit Rucaparib und 31 Patientinnen (28,2 %) unter Gabe von Placebo, wodurch sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Rucaparib zwischen den Studienarmen ergibt (HR = 1,69; 95 %-KI = [1,16; 2,48]; p = 0,0049).

UE der SOC **„Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“** traten bei 182 Patientinnen (42,8 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei 34 Patientinnen (30,9 %) unter Gabe von Placebo auf. Es ergibt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Rucaparib zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zum UE

in dieser SOC (HR = 1,48; 95 %-KI = [1,03; 2,13]; p = 0,0301). Verantwortlich innerhalb der SOC waren vorwiegend die PT „Pruritus“ und „Alopezie“, die jedoch zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und somit nicht statistisch signifikant unterschiedlich sind. Innerhalb der SOC zeigte sich zwar für die PT „Lichtempfindlichkeitsreaktion“ ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Rucaparib zwischen den Behandlungsarmen (HR = 5,64; 95 %-KI = [1,07; 29,83]; p = 0,0125), jedoch zeigten lediglich 7,3 % der Patientinnen unter Behandlung mit Rucaparib und 0,9 % der Patientinnen unter Gabe von Placebo UE.

UE der SOC **„Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“** traten bei 229 Patientinnen (53,9 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei 21 Patientinnen (19,1 %) unter Gabe von Placebo auf, sodass ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Rucaparib erkennbar ist (HR = 3,53; 95 %-KI = [2,24; 5,56]; p < 0,0001). Ausschlaggebend waren innerhalb dieser SOC insbesondere die Inzidenzen der PT „Anämie“, „Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“, die jedoch aufgrund des Wirkmechanismus der PARP-Inhibitoren bei allen zugelassenen PARP-Inhibitoren zu beobachten sind (9, 17). Anämie zeigten 193 Patientinnen (45,4 %) unter Behandlung mit Rucaparib und 10 Patientinnen (9,1 %) unter Gabe von Placebo, sodass ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Rucaparib erkennbar ist (HR = 5,66; 95 %-KI = [3,04; 10,57]; p < 0,0001). Neutropenie trat bei 66 Patientinnen (15,5 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei 7 Patientinnen (6,4 %) unter Gabe von Placebo auf, was einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Rucaparib zur Folge hat (HR = 2,44; 95 %-KI = [1,14; 5,23]; p = 0,0133). Bezüglich Thrombozytopenie zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Rucaparib (HR = 8,89; 95 %-KI = [1,72; 45,91]; p = 0,0009), UE der PT trat bei 50 Patientinnen (11,8 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei einer Patientin (0,9 %) unter Gabe von Placebo auf. Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie korrelieren oftmals untereinander. Daher bedingt beispielsweise häufig das Auftreten von Anämie eine gleichzeitige Verringerung der Thrombozytenzahl.

In der SOC **„Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“** traten bei 342 Patientinnen (80,5 %) unter Rucaparib und bei 76 Patientinnen (69,1 %) unter Placebo UE auf. Die Zeit bis zum UE in dieser SOC ist somit statistisch signifikant unterschiedlich (HR = 1,71; 95 %-KI = [1,33; 2,21]; p < 0,0001), jedoch lag der Unterschied in den Inzidenzen zwischen den Behandlungsgruppen bei weniger als 15 %, was auf vermutlich auf eine gemeinsame Ursache hindeutet, da eine direkte Abhängigkeit vom verwendeten Wirkstoff (Rucaparib oder Placebo) für solch ähnliche Inzidenzen nicht allein ausschlaggebend zu sein scheint. Die in beiden Behandlungsgruppen am häufigsten aufgetretenen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren die PT „Übelkeit“ und „Abdominalschmerz“, wobei sich bezüglich der PT „Abdominalschmerz“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte. UE der PT „Übelkeit“ traten bei 239 Patientinnen (56,2 %) unter Rucaparib und bei 33 Patientinnen (30,0 %) unter Placebo auf. Es zeigt sich somit innerhalb dieser PT ein statistisch signifikant unterschiedliches Ergebnis zuungunsten von Rucaparib (HR = 2,43; 95 %-KI = [1,69; 3,50]; p < 0,0001). Zudem zeigte sich in der PT „Erbrechen“ ein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 2,08; 95 %-KI = [1,18; 3,69]; p = 0,0079). Allerdings waren die Inzidenzen in den Behandlungsarmen deutlich geringer: Bei 100 Patientinnen (23,5 %) traten unter der Behandlung mit Rucaparib und bei 13 Patientinnen (11,8 %) unter Gabe von Placebo UE innerhalb der PT „Erbrechen“ auf.

In der SOC „**Erkrankungen des Nervensystems**“ traten unter Behandlung mit Rucaparib bei 220 Patientinnen (51,8 %) und unter Gabe von Placebo bei 38 Patientinnen (34,5 %) UE auf. Die Zeit bis zum UE in dieser SOC ist somit statistisch signifikant unterschiedlich zuungunsten von Rucaparib (HR = 1,69; 95 %-KI = [1,20; 2,38]; p = 0,0020). Innerhalb der SOC waren im Wesentlichen Inzidenzen innerhalb der PT „Kopfschmerzen“, „Schwindel“ und „Dysgeusie“ verantwortlich, wobei sich weder bezüglich Kopfschmerzen noch bezüglich Schwindel ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte. Lediglich bezüglich Dysgeusie ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Rucaparib (HR = 4,00; 95 %-KI = [1,79; 8,90]; p < 0,0002). Bei 90 Patientinnen (21,2 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei 6 Patientinnen (5,5 %) unter Gabe von Placebo traten UE innerhalb dieser PT auf.

Insgesamt zeigte sich in der SOC „**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,89; 95 %-KI = [0,66; 1,20]; p = 0,4637): 201 Patientinnen (47,3 %) berichteten unter der Behandlung mit Rucaparib und 55 Patientinnen (50,0 %) unter Gabe von Placebo von einem solchen UE. Allerdings zeigte sich innerhalb der SOC für die PT „Muskuläre Schwäche“ ein **statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten einer Behandlung mit Rucaparib** (HR = 0,35; 95 %-KI = [0,14; 0,92]; p = 0,0303), bei 12 Patientinnen (2,8 %) traten unter der Behandlung mit Rucaparib UE in dieser PT auf, während bei 7 Patientinnen (6,4 %) unter Gabe von Placebo ein solches UE erlitten.

UE der SOC „**Untersuchungen**“ traten bei 258 Patientinnen (60,7 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei 27 Patientinnen (24,5 %) unter Gabe von Placebo auf. Es zeigte sich in dieser SOC somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 3,60; 95 %-KI = [2,40; 5,38]; p < 0,0001). Vorwiegend sind die beobachteten Effekte auf folgende PT zurückzuführen:

In der PT „Alaninaminotransferase (ALT) erhöht“ traten bei 173 Patientinnen (40,7 %) unter Rucaparib und bei 7 Patientinnen (6,4 %) unter Placebo UE auf, wodurch sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten Rucaparib zwischen den Behandlungsarmen zeigt (HR = 7,43; 95 %-KI = [3,56; 15,48]; P < 0,0001). Zudem traten in der PT „Aspartataminotransferase (AST) erhöht“ bei 156 Patientinnen (36,7 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei 8 Patientinnen (7,3 %) unter Gabe von Placebo UE auf und ist somit statistisch signifikant unterschiedlich zuungunsten von Rucaparib (HR = 5,68; 95 %-KI = [2,84; 11,37]; P < 0,0001). Erhöhungen der ALT- und der AST-Werte sind eine bekannte selbstlimitierende Folge der Behandlung mit Rucaparib (1), weshalb eine Behandlung von Erhöhungen der ALT- und der AST-Werte  $\geq 3$  bereits im Protokoll präspezifiziert wurde (18, 37).

Außerdem zeigte sich für die PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ mit 40 inzidenten Patientinnen (9,4 %) unter Behandlung mit Rucaparib und 2 inzidenten Patientinnen (1,8 %) unter Gabe von Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Rucaparib (HR = 3,90; 95 %-KI = [1,07; 14,26]; p = 0,0165). Allerdings fallen die Inzidenzen für diese PT in beiden Behandlungsarmen deutlich geringer aus (< 10 %), und können beispielsweise auch durch diverse Begleitmedikationen, wie Antikonvulsiva oder Benzodiazepine verursacht werden (67, 68).

In der PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ traten bei 38 Patientinnen (8,9 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei 3 Patientinnen (2,7 %) unter Gabe von Placebo UE auf. Es zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied innerhalb dieser PT zuungunsten von Rucaparib (HR = 2,66; 95 %-KI = [0,88; 8,07]; p = 0,0500). Zudem traten in der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ bei 56 Patientinnen (13,2 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei einer Patientin (0,9 %) unter Gabe von Placebo UE auf, sodass sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Rucaparib innerhalb dieser PT zeigt (HR = 10,10; 95 %-KI = [1,97; 51,80]; p = 0,0003). Ein weiterer statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Rucaparib zeigte sich in der PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (HR = 28,75; 95 %-KI = [1,73; 477,24]; p = 0,0002). UE traten innerhalb dieser PT bei 55 Patientinnen (12,9 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei keiner Patientin unter Gabe von Placebo auf. Wie bereits für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ erwähnt, können verminderte Leukozyten- Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen miteinander korrelieren. Zudem waren die Inzidenzen der PT „Leukozytenzahl erniedrigt“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und „Thrombozytenzahl vermindert“ jedoch mit < 15 % deutlich geringer als in anderen PT innerhalb der SOC „Untersuchungen“.



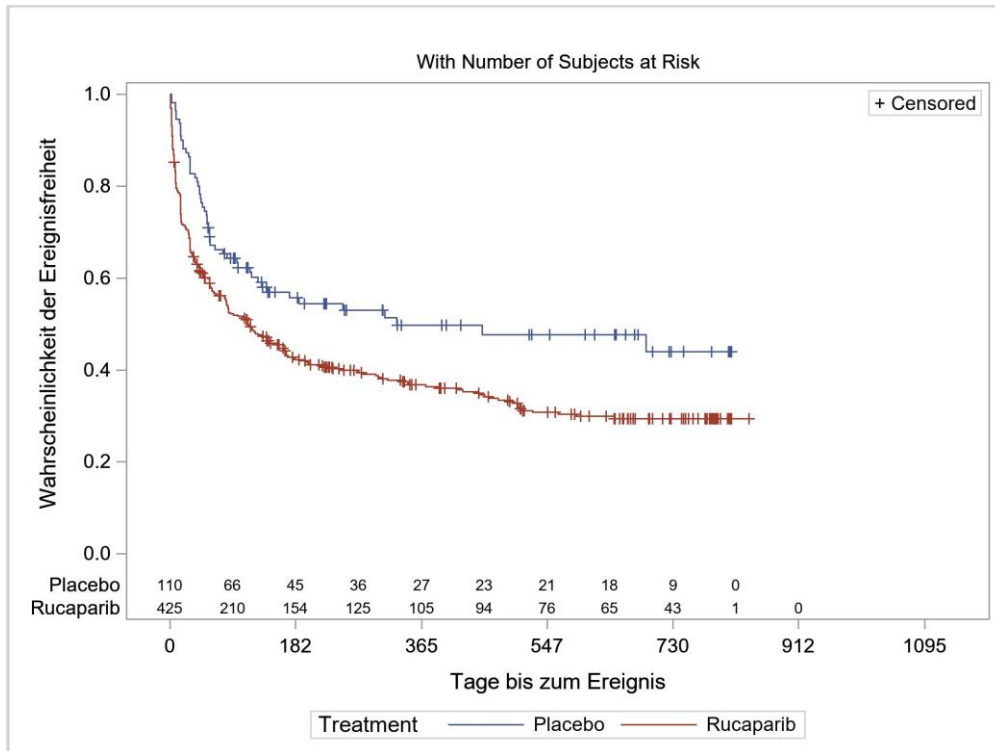


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

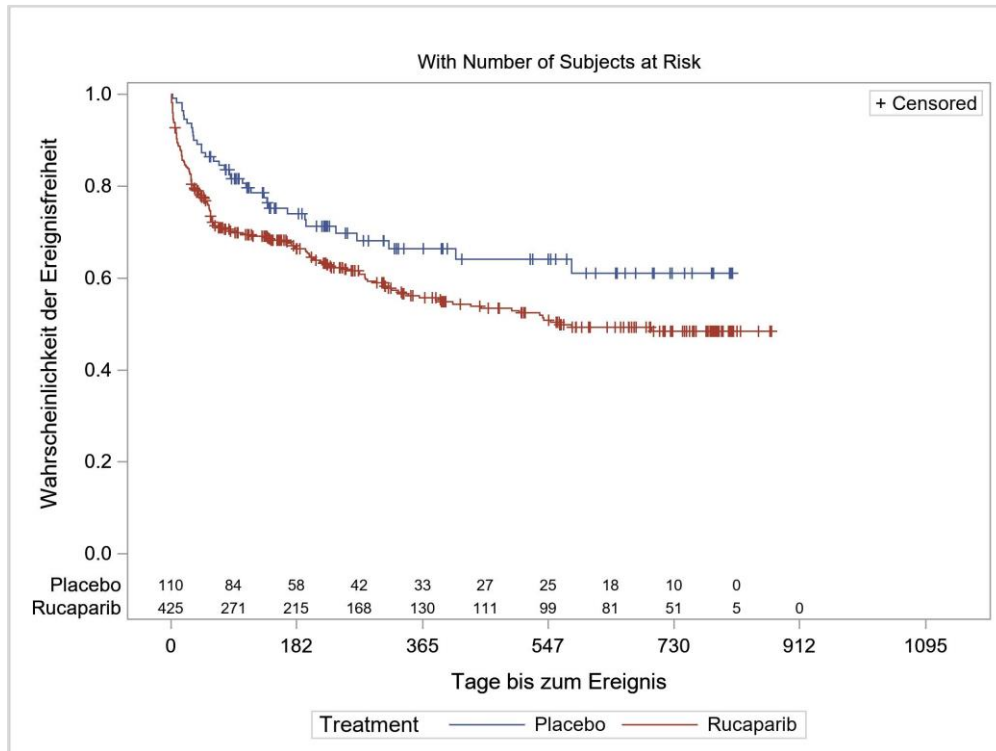


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

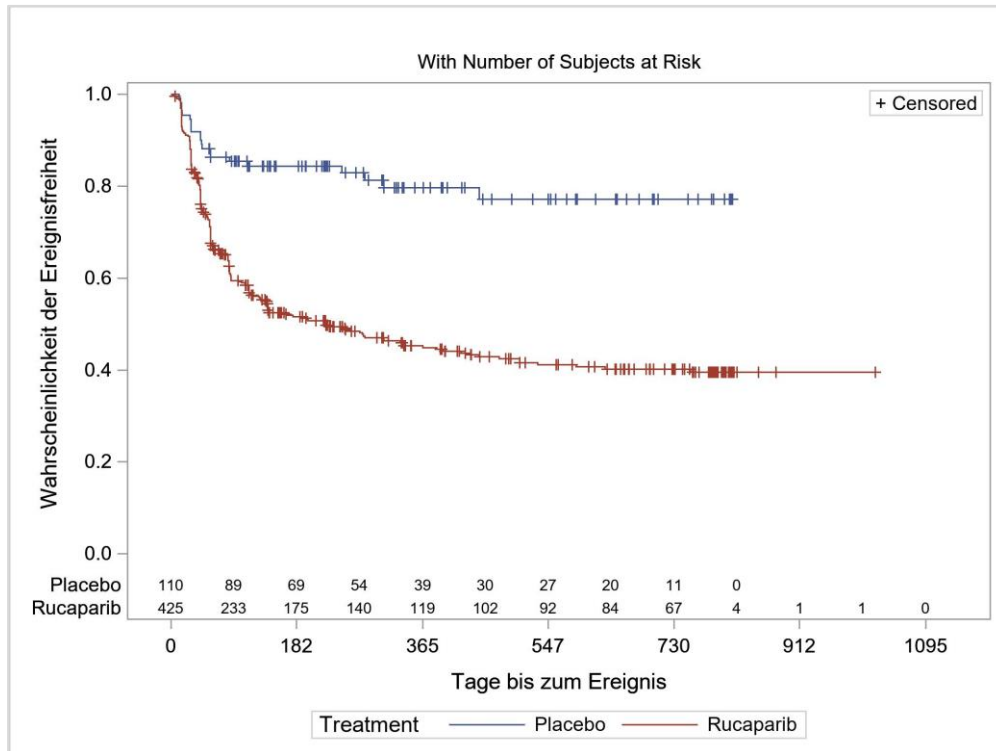


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

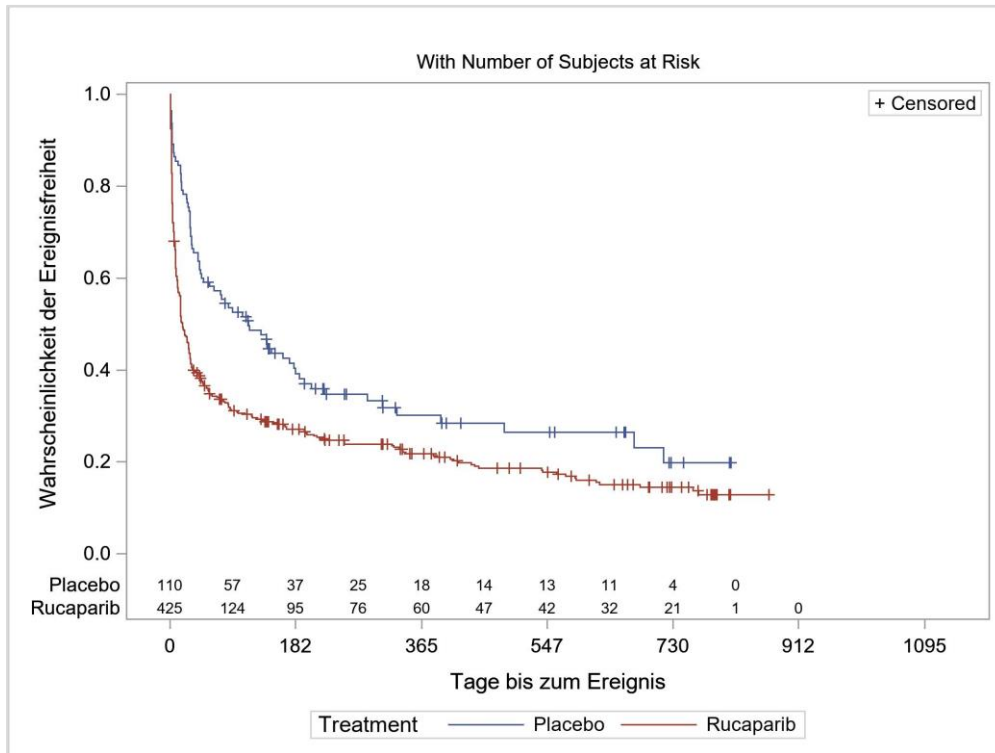


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

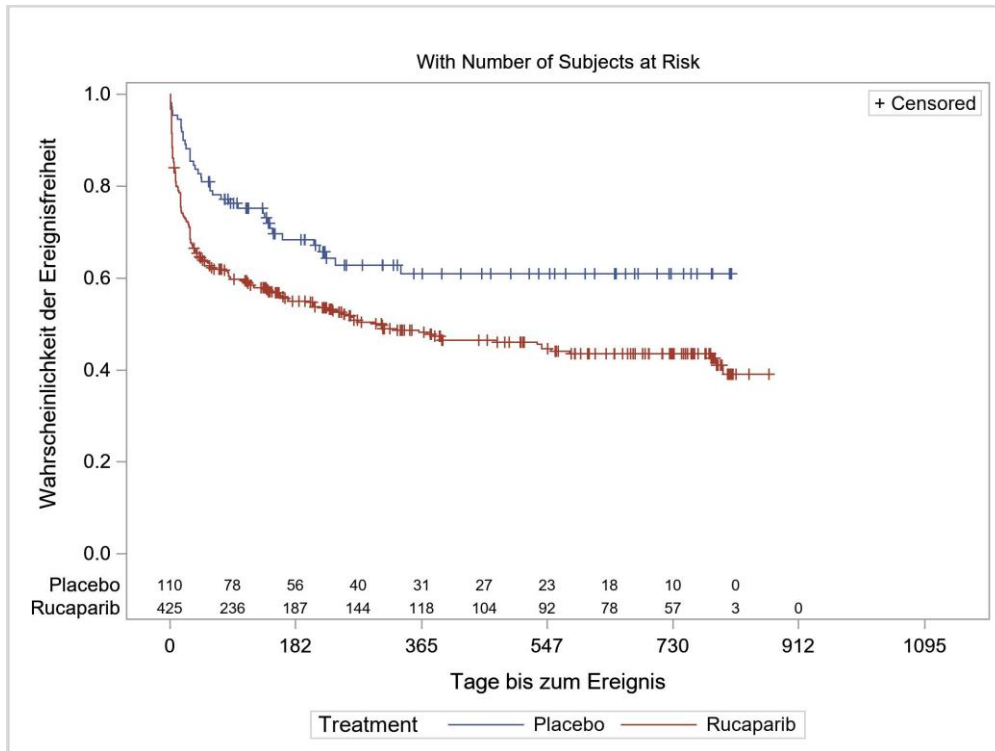


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Erkrankungen des Nervensystems" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

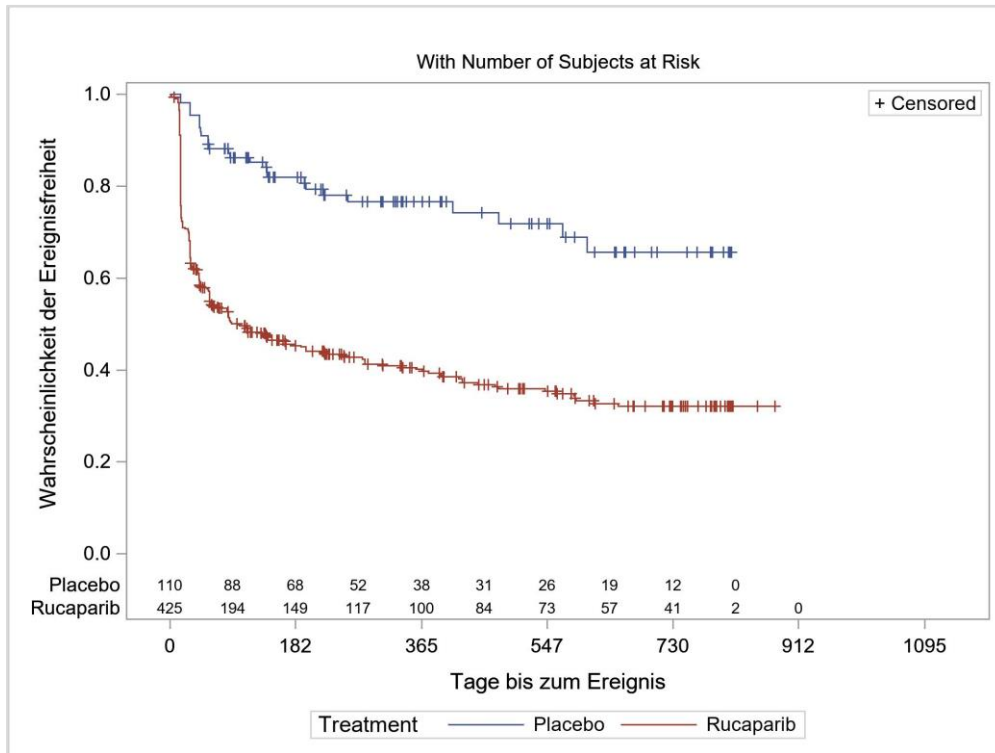


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE (Tage), SOC Untersuchungen" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und MedDRA Preferred Term (PT)**

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum schwerwiegenden UE (Tage)" nach SOC und PT aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(Ir) <sup>1</sup>
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
27/425 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/110 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	14,81 [0,86; 255,97]	0,0071
<b>PT Anämie</b>					
17/425 (4,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/110 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	9,05 [0,50; 163,58]	0,0362
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
20/425 (4,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,38 [0,62; 18,52]	0,0838
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
23/425 (5,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,27 [0,60; 8,59]	0,1498
<p>1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 24.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).</p>					

In Tabelle 4-48 sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen der schwerwiegenden UE nach SOC und PT der Studie ATHENA-MONO für die Safety-Population dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 23. März 2022. Es werden **alle schwerwiegenden UE nach SOC und PT** dargestellt, die mit einer **Häufigkeit von  $\geq 5\%$** , sowie zusätzlich diejenigen, die bei **mindestens 1 % der Patientinnen und gleichzeitig bei mindestens 10 Patientinnen in einem Studienarm** auftraten. Im Folgenden werden die Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Studienarmen zusammenfassend beschrieben sowie nachstehend die Kaplan-Meier Kurven (Abbildung 4-46-Abbildung 4-53) dargestellt.

Im Allgemeinen zeigen sich schwerwiegende UE mit sehr geringen Inzidenzen, was für eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib in der vorliegenden Indikation spricht.

Schwerwiegende UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ traten bei 27 Patientinnen (6,4 %) unter Rucaparib und bei keiner Patientin unter Placebo auf, sodass ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Rucaparib erkennbar ist (HR = 14,81; 95 %-KI = [0,86; 255,97]; p = 0,0071). Im Wesentlichen verantwortlich für den Behandlungsunterschied, waren vorwiegend schwerwiegende UE der PT „Anämie“, für die sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zeigte (HR = 9,05; 95 %-KI = [0,50; 163,58]; p = 0,0362). Unter Rucaparib trat bei 17 Patientinnen (4,0 %) eine Anämie auf. Im Placebo-Arm trat ein entsprechendes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis nicht auf. Die Zeit bis zur Anämie ist statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Placebo.

Insgesamt zeigt sich auch bei der Betrachtung der schwerwiegenden UE, dass Rucaparib von den Patientinnen gut toleriert wird, die Verträglichkeit gut war und die meisten UE lediglich mit niedrigen Schweregraden auftreten.

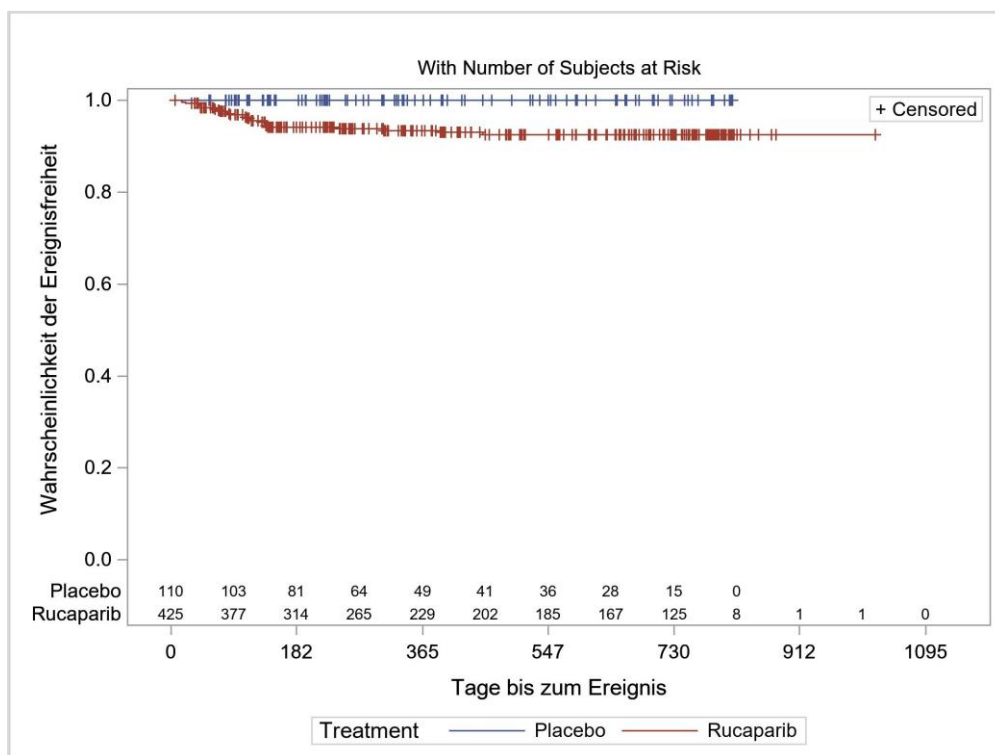


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum schwerwiegenden UE (Tage), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.



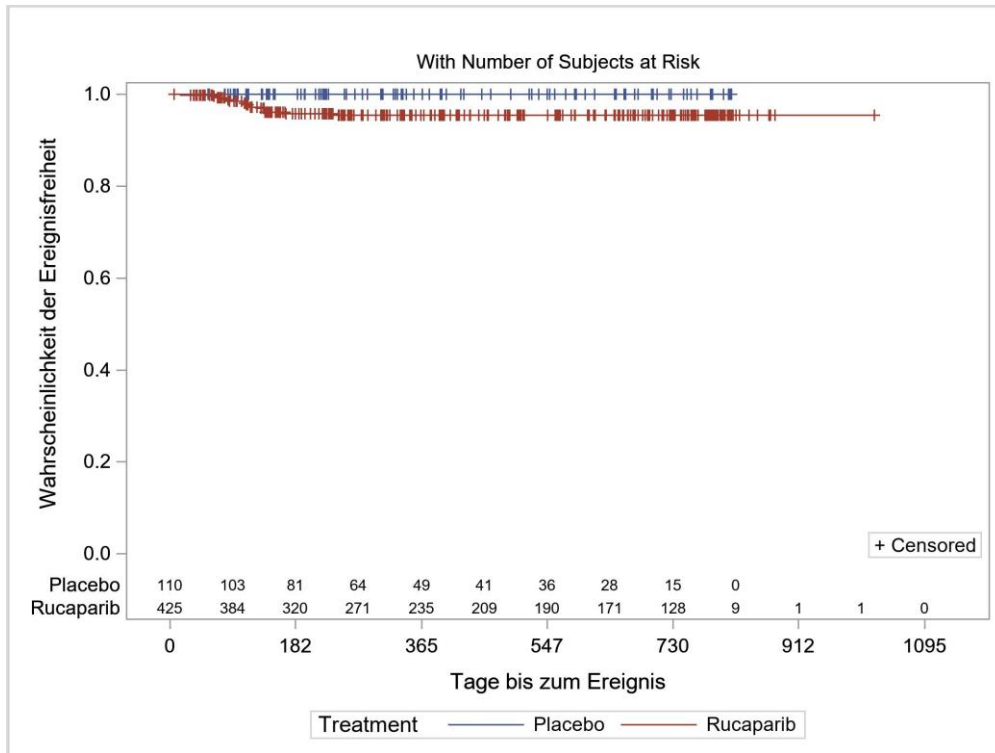


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum schwerwiegenden UE (Tage), PT Anämie" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach Systemorganklasse (SOC) und MedDRA Preferred Term (PT)**

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$  (Tage)" nach SOC aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(Ir) <sup>1</sup>
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
26/425 (6,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,08 [0,76; 21,87]	0,0455
<b>PT Ermüdung</b>					
15/425 (3,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,26 [0,40; 12,79]	0,2243
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
11/425 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,68 [0,20; 2,39]	0,6787
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
151/425 (35,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	31,07 [6,18; 156,13]	< 0,0001
<b>PT Anämie</b>					
121/425 (28,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/110 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	69,39 [4,27; 1127,61]	< 0,0001
<b>PT Neutropenie</b>					
33/425 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,86 [1,11; 30,85]	0,0104
<b>PT Thrombozytopenie</b>					
16/425 (3,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/110 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,41 [0,46; 153,47]	0,0437
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
37/425 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/110 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,06 [0,76; 5,55]	0,1069
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>					
11/425 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/110 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,22 [0,29; 5,05]	0,6265
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>					
12/425 (2,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/110 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,62 [0,20; 1,91]	0,4832
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
21/425 (4,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,51 [0,48; 4,81]	0,3736
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
26/425 (6,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,64 [0,53; 5,14]	0,2949

Rucaparib		Placebo		Rucaparib vs. Placebo	
Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p(lr) <sup>1</sup>
<b>SOC Untersuchungen</b>					
96/425 (22,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/110 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	7,81 [2,67; 22,85]	< 0,0001
<b>PT Alaninaminotransferase erhöht</b>					
44/425 (10,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	7,54 [1,45; 39,18]	0,0026
<b>PT Aspartataminotransferase erhöht</b>					
20/425 (4,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/110 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,13 [0,57; 17,22]	0,1026
<b>PT Leukozytenzahl erniedrigt</b>					
14/425 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/110 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,95 [0,37; 129,60]	0,0675
<b>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</b>					
30/425 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/110 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	15,87 [0,92; 272,81]	0,0052
<b>PT Thrombozytenzahl vermindert</b>					
14/425 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0/110 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	7,61 [0,41; 141,30]	0,0556
<p>1) p-Wert des log-rank Tests, Modell stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren HRD Klassifikation, Krankheitsstatus nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. In der Analyse wurden die Randomisierungsstrata berücksichtigt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 24.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Es werden schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) mit einer Häufigkeit von <math>\geq 5</math> % und zusätzlich schwere UE, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm auftraten, dargestellt. Abkürzungen: CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen; HRD: Defizit in der homologen Rekombination; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).</p>					

In Tabelle 4-49 sind die Ergebnisse für die Zeit bis zum schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT der Studie ATHENA-MONO für die Safety-Population dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 23. März 2022. Es werden im Folgenden **schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT** dargestellt, die **mit einer Häufigkeit von  $\geq 5$  %** und zusätzlich schwere UE, die bei **mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm** auftraten und einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigen. Zusätzlich werden die für die Auswertung relevanten Kaplan-Meier-Kurven sind nachstehend (Abbildung 4-54-Abbildung 4-61) dargestellt.

In der SOC „**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**“ zeigte sich für schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Rucaparib (HR = 4,08; 95 %-KI = [0,76; 21,87];  $p = 0,0455$ ), allerdings waren die Inzidenzen insgesamt sehr gering: Bei 26 Patientinnen (6,1 %) unter Rucaparib und bei einer Patientin (0,9 %) unter Placebo traten schwere UE innerhalb dieser SOC auf. Die am häufigsten innerhalb der SOC aufgetretene PT war dabei die PT „Ermüdung“, allerdings ist der beobachtete Behandlungseffekt für diese PT statistisch nicht signifikant.

Schwere UE der SOC „**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**“ traten bei 151 Patientinnen (35,5 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei einer Patientin (0,9 %) unter Gabe von Placebo auf, wodurch sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Rucaparib zeigt (HR = 31,07; 95 %-KI = [6,18; 156,13];  $p < 0,0001$ ). Verantwortlich innerhalb der SOC waren vorwiegend Ereignisse der PT „Anämie“, Neutropenie“ und Thrombozytopenie“, die jedoch wie zuvor beschrieben aufgrund des Wirkmechanismus der PARP-Inhibitoren bei allen zugelassenen PARP-Inhibitoren zu beobachten sind (9, 17). Unter Behandlung mit Rucaparib trat bei 121 Patientinnen (28,5 %) eine schwere Anämie auf. Im Placebo-Arm trat ein entsprechendes schweres unerwünschtes Ereignis nicht auf, sodass sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Rucaparib zeigt (HR = 69,39; 95 %-KI = [4,27; 1127,61];  $p < 0,0001$ ). Eine schwere Neutropenie trat unter Behandlung mit Rucaparib bei 33 Patientinnen (7,8 %) auf. Im Placebo-Arm trat ein entsprechendes schweres unerwünschtes Ereignis bei einer Patientin (0,9 %) auf. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Rucaparib (HR = 5,86; 95 %-KI = [1,11; 30,85];  $p < 0,0104$ ). Unter Behandlung mit Rucaparib trat bei 16 Patientinnen (3,8 %) eine Thrombozytopenie auf. Im Placebo-Arm trat ein entsprechendes schweres unerwünschtes Ereignis bei keiner Patientin auf. Die Zeit bis zur schweren Thrombozytopenie ist statistisch signifikant unterschiedlich zuungunsten von Rucaparib (HR = 8,41; 95 %-KI = [0,46; 153,47];  $p = 0,0437$ ).

Schwere UE der SOC „**Untersuchungen**“ traten bei 96 Patientinnen (22,6 %) unter Behandlung mit Rucaparib und bei 3 Patientinnen (2,7 %) unter Gabe von Placebo auf, mit einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Rucaparib (HR = 7,81; 95 %-KI = [2,67; 22,85];  $p < 0,0001$ ). Ausschlaggebend innerhalb der SOC waren vorwiegend die PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und Neutrophilenzahl erniedrigt“. Unter Rucaparib trat bei 44 Patientinnen (10,4 %) eine erhöhte Alaninaminotransferase auf. Im Placebo-Arm trat ein entsprechendes schweres unerwünschtes Ereignis bei einer Patientin (0,9 %) auf. Die Zeit bis zur erhöhten Alaninaminotransferase ist statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Placebo (HR = 7,54; 95 %-KI = [1,45; 39,18];  $p = 0,0026$ ). Unter Rucaparib trat bei 30 Patientinnen (7,1 %) eine erniedrigte Neutrophilenzahl auf. Im Placebo-Arm trat ein entsprechendes schweres unerwünschtes Ereignis bei keiner Patientin auf. Die Zeit bis zur erniedrigten Neutrophilenzahl ist statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Placebo (HR = 15,87; 95 %-KI = [0,92; 272,81];  $p < 0,0052$ ).

Insgesamt treten schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unter der Behandlung mit Rucaparib als Erhaltungstherapie mit geringen Inzidenzen auf.

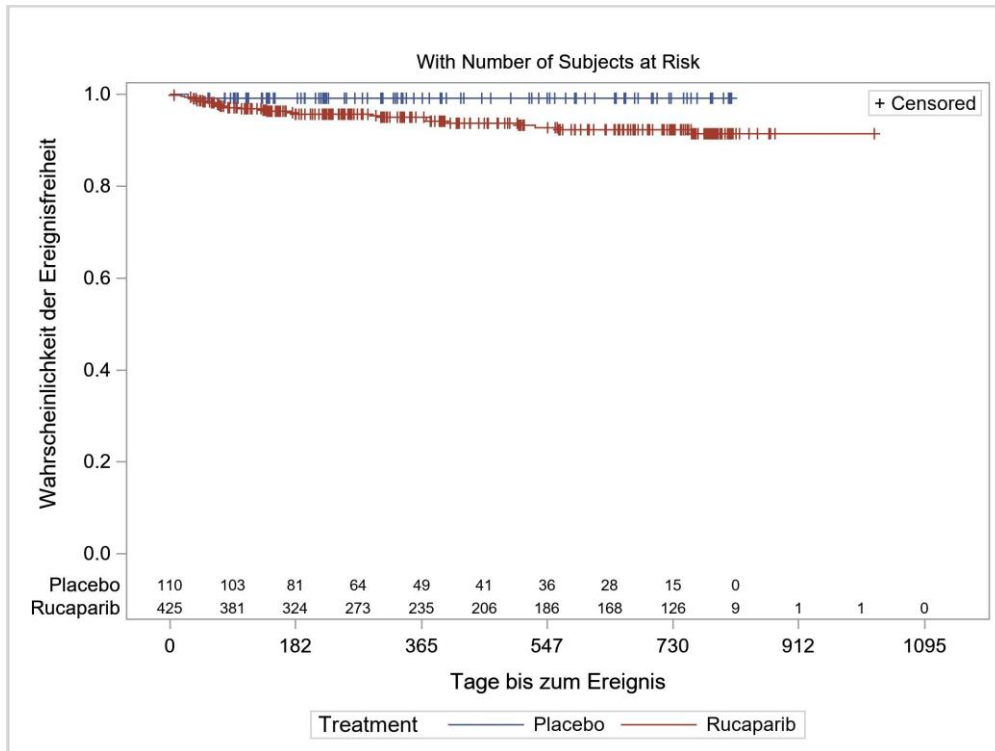


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$  (Tage), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

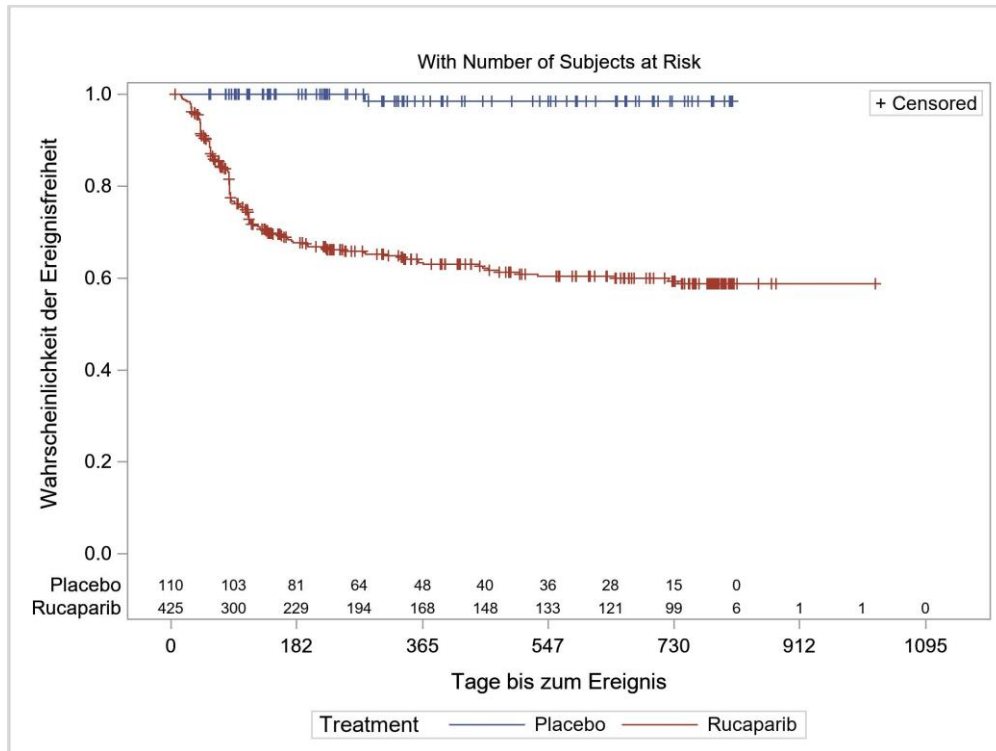


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$  (Tage), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

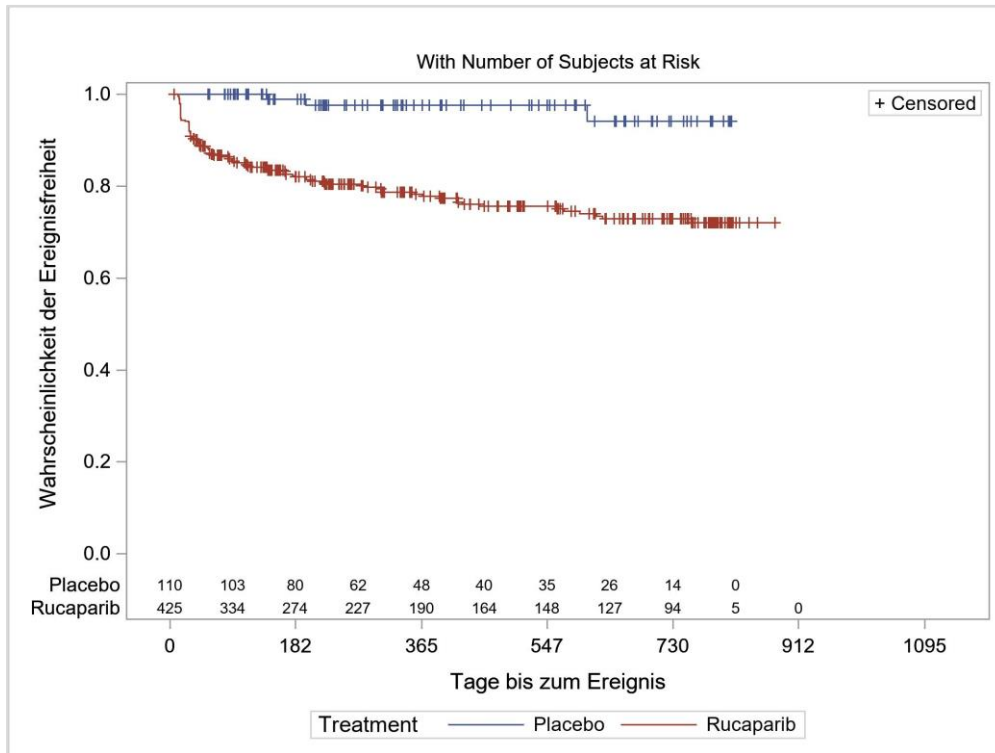


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$  (Tage), SOC Untersuchungen" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

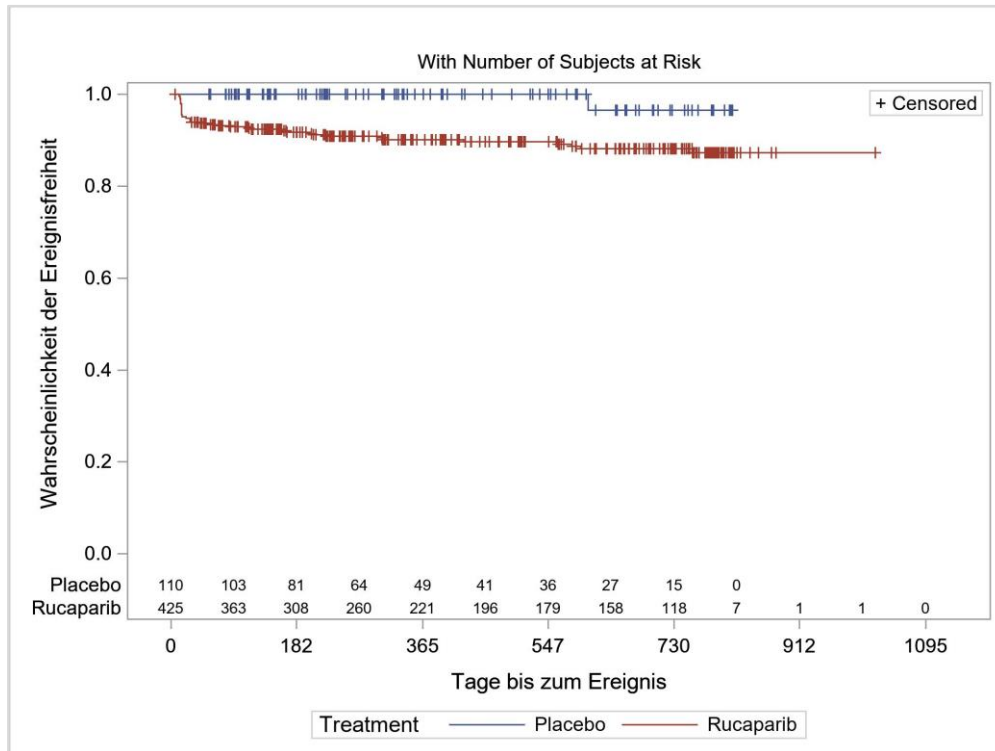


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$  (Tage), PT Alaninaminotransferase erhöht" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.



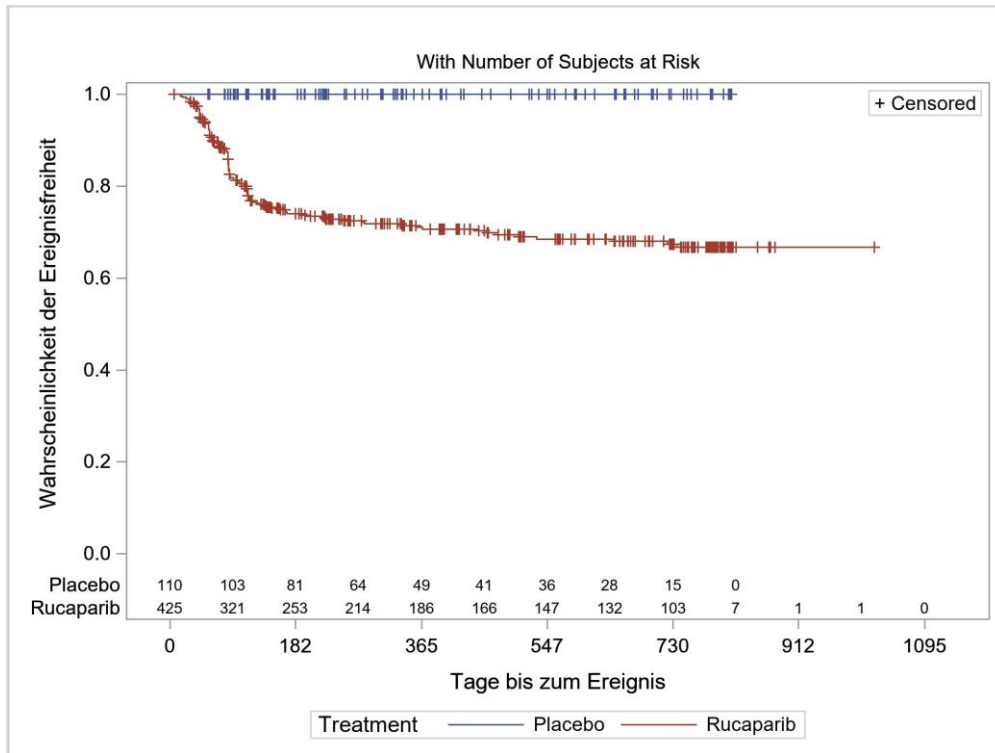


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$  (Tage), PT Anämie" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

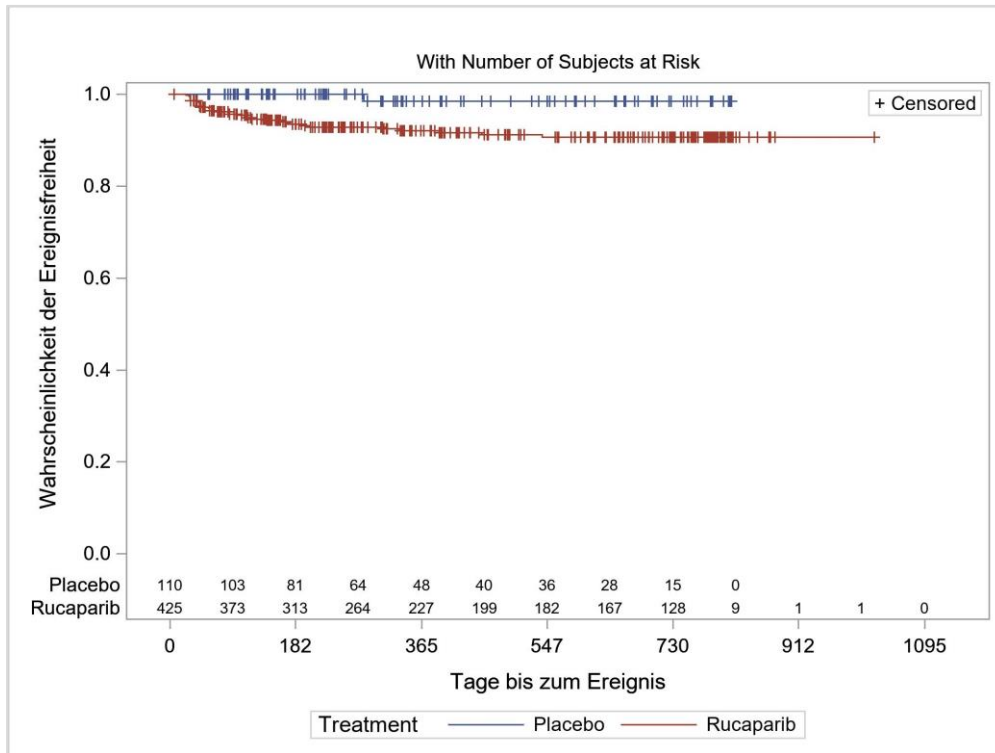


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$  (Tage), PT Neutropenie" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

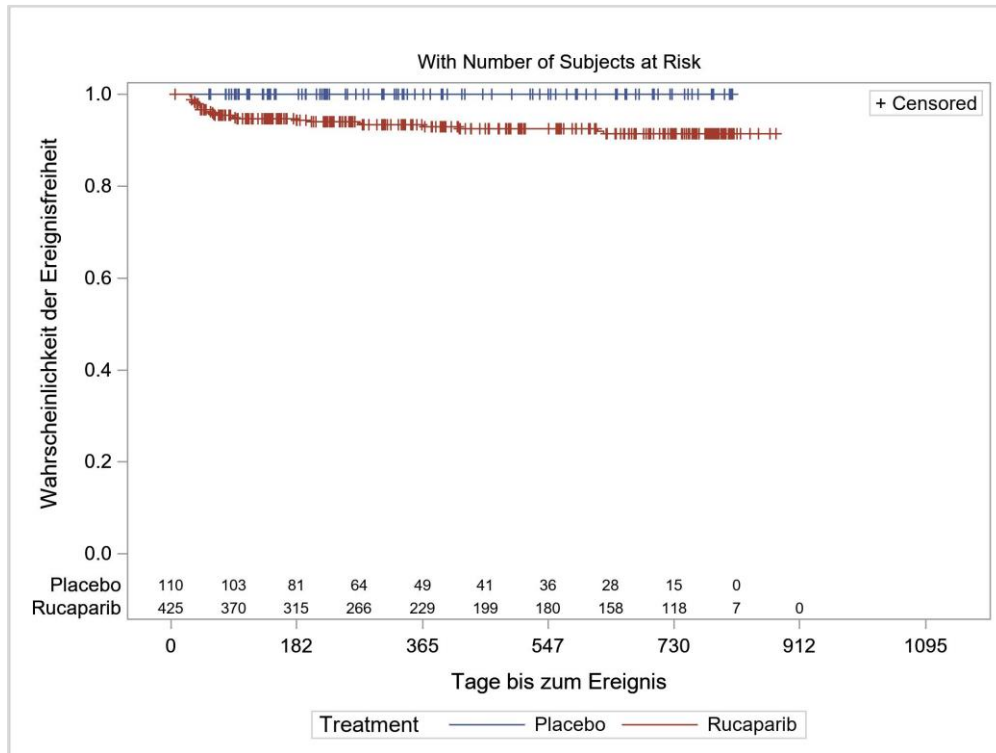


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$  (Tage), PT Neutrophilenzahl erniedrigt" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

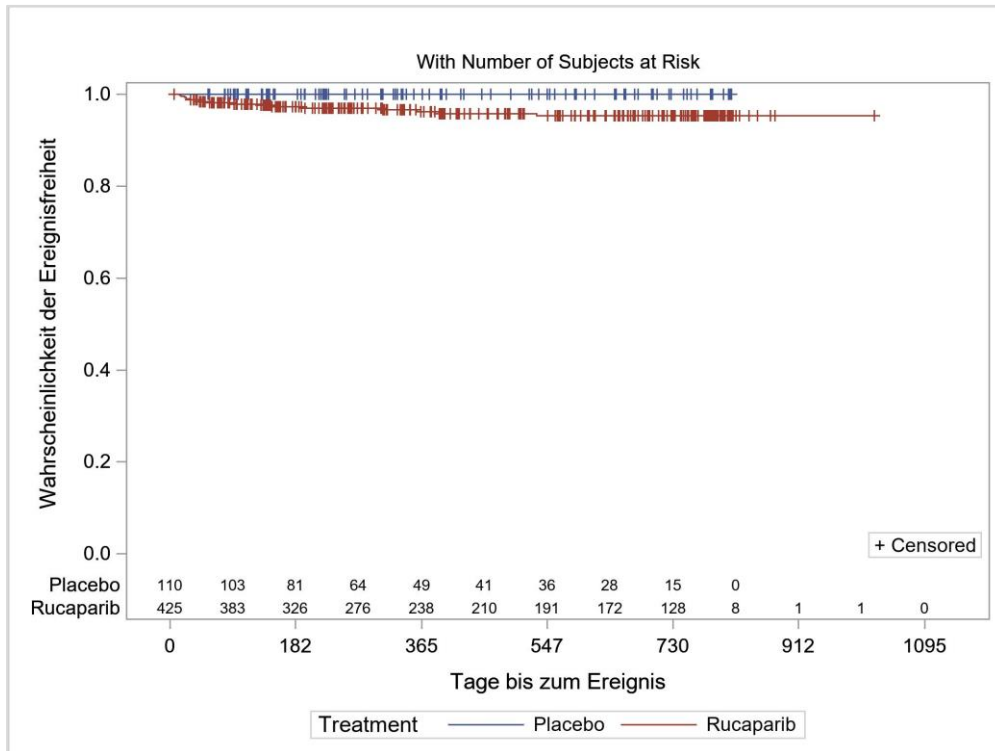


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$  (Tage), PT Thrombozytopenie" aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der oralen Therapie führten nach Systemorganklasse (SOC) und MedDRA Preferred Term (PT)***

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt "UE, das zum Abbruch der oralen Therapie führte" nach SOC und PT aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

	<b>Rucaparib</b>	<b>Placebo</b>
	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	15/425 (3,5)	3/110 (2,7)
PT Asthenie	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Ermüdung	11/425 (2,6)	3/110 (2,7)
PT Fieber	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Multiorgandysfunktionssyndrom	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Ödem peripher	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Unwohlsein	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	3/425 (0,7)	1/110 (0,9)
PT Dyspnoe	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Husten	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
PT Lungenembolie	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Pleuraerguss	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	3/425 (0,7)	0/110 (0,0)
PT Akute Nierenschädigung	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Chronische Nierenerkrankung	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	15/425 (3,5)	0/110 (0,0)
PT Anämie	15/425 (3,5)	0/110 (0,0)
PT Neutropenie	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Thrombozytopenie	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	13/425 (3,1)	0/110 (0,0)
PT Darmobstruktion	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Diarrhö	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Erbrechen	3/425 (0,7)	0/110 (0,0)
PT Mundschmerzen	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Schmerzen Oberbauch	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Übelkeit	9/425 (2,1)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	6/425 (1,4)	2/110 (1,8)
PT Apoplektischer Insult	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Dysgeusie	3/425 (0,7)	0/110 (0,0)
PT Ischialgie	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
PT Periphere Neuropathie	0/425 (0,0)	2/110 (1,8)
PT Schwindelgefühl	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)

	<b>Rucaparib</b>	<b>Placebo</b>
	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Myelodysplastisches Syndrom	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Myokardinfarkt	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Grippe	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>	1/425 (0,2)	1/110 (0,9)
PT Angst	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Depression	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	4/425 (0,9)	0/110 (0,0)
PT Arthralgie	3/425 (0,7)	0/110 (0,0)
PT Schmerz in einer Extremität	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Appetit vermindert	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Untersuchungen</b>	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Alaninaminotransferase erhöht	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Thrombozytenzahl vermindert	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 24.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).</p>		

In Tabelle 4-50 sind die UE, die zum Abbruch der oralen Therapie (Rucaparib oder oral verabreichtes Placebo) führten nach SOC und PT der Studie ATHENA-MONO für die Safety-Population deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 23. März 2022. Im Folgenden werden die UE, die zum Abbruch der oralen Therapie führten, zusammenfassend beschrieben, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % in einem Studienarm auftraten. Die Unterscheidung zwischen Therapieabbrüchen der oral und intravenös verabreichten Therapie führten ist insofern relevant, dass UE, die alleinig durch die intravenös verabreichte Therapie zustande kommen für die Versorgungspraxis mit Rucaparib als Monotherapie keine Rolle spielen.

UE der SOC „**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**“ führten bei 15 Patientinnen (3,5 %) zum Abbruch der oralen Therapie, während im Placebo-Arm wurde bei 3 Patientinnen (2,7 %) ein entsprechendes UE festgestellt. Im Wesentlichen verantwortlich innerhalb der SOC war die PT „Ermüdung“, die unter Behandlung mit Rucaparib bei 11 Patientinnen (2,6 %) und unter Gabe von Placebo bei 3 Patientinnen (2,7 %) festgestellt wurde.

auftrat. Es zeigt sich somit ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Rucaparib bezüglich Abbrüche der oralen Studienmedikation aufgrund von Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

UE der SOC „**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**“ führte bei 15 Patientinnen (3,5 %) zu einem Abbruch der oralen Therapie. Im Placebo-Arm wurde bei keiner Patientin ein entsprechendes UE festgestellt. Ausschlaggebend war innerhalb der SOC vor allem die PT „Anämie“, in der bei 15 Patientinnen (3,5 %) ein UE auftrat, das zum Abbruch der oralen Therapie führte. Im Placebo-Arm wurde bei keiner Patientin ein entsprechendes UE festgestellt.

In der SOC „**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**“ trat bei 13 Patientinnen (3,1 %) ein UE auf, das zum Abbruch der oralen Therapie führte. Im Placebo-Arm wurde bei keiner Patientin ein entsprechendes UE festgestellt. Insbesondere maßgebend waren innerhalb der SOC UE der PT „Übelkeit“, die unter Behandlung mit Rucaparib bei 9 Patientinnen (2,1 %) zu einem Therapieabbruch führten und unter Gabe von Placebo bei keiner Patientin.

Insgesamt führten im Rahmen der Studie ATHENA-MONO nur wenig UE zu einem Therapieabbruch der oral verabreichten Studienmedikation.

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der intravenös verabreichten Therapie führten nach Systemorganklasse (SOC) und MedDRA Preferred Term (PT)***

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt "UE, das zum Abbruch der intravenös verabreichten Therapie führte" nach SOC und PT aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

	<b>Rucaparib</b>	<b>Placebo</b>
	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	5/425 (1,2)	5/110 (4,5)
PT Ermüdung	4/425 (0,9)	5/110 (4,5)
PT Multiorgandysfunktionssyndrom	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Unwohlsein	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
PT Hyperthyroidismus	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Dyspnoe	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Interstitielle Lungenerkrankung	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Ausschlag	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Kalter Schweiß	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Akute Nierenschädigung	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)

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

	<b>Rucaparib</b>	<b>Placebo</b>
	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>
PT Chronische Nierenerkrankung	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Harnwegsobstruktion	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Hydronephrose	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	11/425 (2,6)	0/110 (0,0)
PT Anämie	9/425 (2,1)	0/110 (0,0)
PT Neutropenie	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Thrombozytopenie	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Mundulzeration	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Pankreasatrophie	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	2/425 (0,5)	1/110 (0,9)
PT Apoplektischer Insult	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Ischialgie	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
PT Periphere Neuropathie	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
PT Periphere sensorische Neuropathie	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Tiefe Venenthrombose	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Herzinsuffizienz	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Harnwegsinfektion	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Akute Cholezystitis	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Hepatitis	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
PT Depression	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	6/425 (1,4)	0/110 (0,0)
PT Arthralgie	3/425 (0,7)	0/110 (0,0)
PT Bandscheibenprotrusion	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Periarthritis	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Schmerz in einer Extremität	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Tenosynovitis	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Untersuchungen</b>	15/425 (3,5)	1/110 (0,9)
PT Alaninaminotransferase erhöht	12/425 (2,8)	0/110 (0,0)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Aspartataminotransferase erhöht	5/425 (1,2)	0/110 (0,0)
PT Bilirubin im Blut erhöht	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Gewicht erniedrigt	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)



	<b>Rucaparib</b>	<b>Placebo</b>
	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>
PT Kreatinin im Blut erhöht	1/425 (0,2)	1/110 (0,9)
PT Thrombozytenzahl vermindert	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Transaminasen erhöht	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population.  
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 24.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.  
Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA.  
Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).

In Tabelle 4-51 sind die UE, die zum Abbruch der i.v. Therapie führten nach SOC der Studie ATHENA-MONO für die Safety-Population deskriptiv dargestellt. Da die intravenöse Therapie lediglich dem Studiendesign der übergeordneten Gesamtstudie ATHENA geschuldet ist, spielen UE, die zu einem Therapieabbruch der i.v. Therapie führten für die Bewertung von Rucaparib als Monotherapie lediglich eine untergeordnete Rolle. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 23. März 2022. Im Folgenden werden die UE, die zum Abbruch der i.v. Therapie führten, zusammenfassend beschrieben, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % in einem Studienarm auftraten.

In der SOC **„Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“** trat unter der Behandlung mit Rucaparib bei 11 Patientinnen (2,6 %) ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der i.v. Therapie führte. Im Placebo-Arm wurde bei keiner Patientin ein entsprechendes unerwünschtes Ereignis festgestellt. Im Wesentlichen verantwortlich waren innerhalb der SOC vorwiegend UE der PT **„Anämie“**, welche lediglich bei 9 Patientinnen (2,1 %) im Rucaparib-Arm auftraten, während unter Gabe von Placebo kein solches UE beobachtet wurde.

UE der SOC **„Untersuchungen“** führte bei 15 Patientinnen (3,5 %) ein zum Abbruch der intravenös verabreichten Therapie. Im Placebo-Arm wurde bei 1 Patientin (0,9 %) ein entsprechendes UE festgestellt. Dabei wurde als Ursache vorwiegend die PT **„Alaninaminotransferase erhöht“** genannt, welche bei 12 Patientinnen (2,8 %) im Rucaparib-Arm und bei keiner Patientin im Placebo-Arm beobachtet wurde.

Insgesamt führten nur Ereignisse mit sehr geringen Inzidenzen zu einem Abbruch der i.v. verabreichten Studienmedikation.

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch beider Therapien führten nach Systemorganklasse (SOC) und MedDRA Preferred Term (PT)***

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt "UE, das zum Abbruch beider Therapien führte" nach SOC und PT aus Studie ATHENA-MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

	<b>Rucaparib</b>	<b>Placebo</b>
	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	4/425 (0,9)	3/110 (2,7)
PT Ermüdung	3/425 (0,7)	3/110 (2,7)
PT Multiorgandysfunktionssyndrom	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Unwohlsein	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Akute Nierenschädigung	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Chronische Nierenerkrankung	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	6/425 (1,4)	0/110 (0,0)
PT Anämie	6/425 (1,4)	0/110 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	1/425 (0,2)	1/110 (0,9)
PT Apoplektischer Insult	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Ischialgie	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
PT Periphere Neuropathie	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
PT Depression	0/425 (0,0)	1/110 (0,9)
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	3/425 (0,7)	0/110 (0,0)
PT Arthralgie	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Schmerz in einer Extremität	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<b>SOC Untersuchungen</b>	2/425 (0,5)	0/110 (0,0)
PT Alaninaminotransferase erhöht	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
PT Thrombozytenzahl vermindert	1/425 (0,2)	0/110 (0,0)
<p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 24.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).</p>		

In Tabelle 4-52 sind die UE, die zum Abbruch beider Therapien führten nach SOC und PT der Studie ATHENA-MONO für die Safety-Population deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 23. März 2022.

Kein UE innerhalb einer SOC oder PT führte bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % zu einem Therapieabbruch beider Therapien.

### ***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)***

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse" aus Studie ATHENA MONO mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib, Safety-Population.

	<b>Rucaparib</b>	<b>Placebo</b>
	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patientinnen mit Ereignis n/N (%)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)</b>	3/425 (0,7)	0/110 (0,0)
Myelodysplastische Syndrom (MDS)	1/425 (0,2)	0/110
Akute myeloische Leukämie (AML)	1/425 (0,2)	0/110
Pneumonitis	1/425 (0,2)	0/110
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Abkürzungen: AML: akute myeloische Leukämie; MDS: myelodysplastisches Syndrom; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).		

In Tabelle 4-53 sind die Unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse der Studie ATHENA-MONO für die Safety-Population deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 23. März 2022.

Im Rahmen der Studie ATHENA-MONO wurden MDS/AML und Pneumonitis als UESI betrachtet. UESI von MDS/AML gelten als SUE und UESI von Pneumonitis als UE. Zum aktuellen Datenschnitt wurde ein Ereignis eines MDS, ein Ereignis einer AML und ein Ereignis einer Pneumonitis für Patientinnen unter Rucaparib gemeldet.

Das MDS war behandlungsbedingt (Ereignis trat im Zeitraum zwischen Beginn der oralen Verabreichung der Studienmedikation und 28-tägiger Sicherheitsnachbeobachtung auf) und trat 20,1 Monate nach Beginn der Rucaparib-Behandlung auf. Die AML trat 3,5 Monate nach Absetzen der Rucaparib-Behandlung während der Nachbeobachtungszeit auf und wurde mit der Studienmedikation zusammenhängend bewertet. Bei der Pneumonitis handelte es sich um eine interstitielle Lungenerkrankung und wurde als nicht zusammenhängend mit der Studienmedikation bewertet.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse für die Endpunktkategorie „Sicherheit und Verträglichkeit“**

Zusammenfassend ergibt die vorliegende Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit der Studie ATHENA MONO, dass Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer

platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) von den meisten Patientinnen gut toleriert wird und ein überschaubares und klinisch kontrollierbares Sicherheitsprofil aufweist. Aufgetretene unerwünschte Ereignisse konnten im Wesentlichen durch eingeleitete Maßnahmen wirksam behandelt werden.

Für die meisten aufgetretenen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Nachteil im Vergleich zu einer Gabe des pharmakologisch unwirksamen Placebos. Für die SOC „Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen“ konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Rucaparib im Vergleich zu Placebo gezeigt werden.

Insgesamt profitieren die Patientinnen von einer aktiven Medikation mit Rucaparib als Erhaltungstherapie, trotz der auftretenden, im Wesentlichen aber gut zu handhabenden UE.

*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.*

Nicht zutreffend, da die Bewertung ausschließlich anhand der Studie ATHENA-MONO erfolgt.

#### 4.3.1.3.7 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.<sup>16</sup>

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

<sup>16</sup> unbesetzt

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.

*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.*

Tabelle 4-54 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Aufgrund der rein supportiven Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Rucaparib, ohne formale Ableitung eines Zusatznutzens, werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-55 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p = 0,345	p = 0,321	<b>p = 0,003</b>	<b>p = 0,041</b>	p = 0,981	p = 0,212
<Studie 2>	p = 0,634	p = 0,212	<b>p &lt; 0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

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.

Nicht zutreffend.

#### 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).

Die zulassungsrelevante Studie ATHENA-MONO bildet die zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung relevante zVT „beobachtendes Abwarten“ mit dem Placebo-Arm adäquat ab. Durch die heute verfügbaren hochwirksamen PARP-Inhibitoren wurde der Therapiestandard jedoch weiterentwickelt, was sich in den kürzlich aktualisierten Leitlinien widerspiegelt (2, 4, 16). Ein beobachtendes Abwarten stellt keine adäquate Option in der klinischen Realität mehr dar und wird daher nach aktuellen Therapie-Standards und wie vorbeschrieben auch aus Sicht des G-BA, gegenwärtig nicht als zVT betrachtet (15). Anhand der Studie ATHENA-MONO soll daher der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden. Die rein supportive Darstellung der Studie ATHENA-MONO dient dennoch der Darstellung der vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib in der vorliegenden Indikation gegenüber dem Komparator Placebo.

### **Studie ATHENA-MONO (CO-338-087)**

A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45).

Quellen:

- Studienbericht (18),
- Klinisches Studienprotokoll (37),
- Statistischer Analyseplan (66),
- Publikationen und sonstige Quellen (69, 70).

## **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

#### 4.3.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-56: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ATHENA-MONO.	ja	ja	laufend	Studiendauer ereignisgesteuert; <u>Datenschnitt:</u> 23.03.2022 (Interimsanalyse)	Interventionsarm: Rucaparib Vergleichsarm: Placebo

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 Informationen in Tabelle 4-56 wurden letztmalig am 14. November 2023 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Studie ATHENA-MONO eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgelegt, die für einen indirekten Vergleich geeignet ist. Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde nach Studien gesucht, die über den Brückenkomparator Placebo mit der Studie ATHENA-MONO verglichen werden können. Es wurde keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich mit der Studie ATHENA-MONO identifiziert.

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 4-57: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ATHENA-MONO	Keine geeignete Studie identifiziert, welche die zweckmäßige Vergleichstherapie, unter Berücksichtigung einer patientenindividuellen Auswahlmöglichkeit, abbildet. Es liegt somit keine geeignete Studie für den Vergleich mit der Studie ATHENA-MONO über den Brückenkomparator Placebo vor.

#### 4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit den im G-BA-Beratungsgespräch festgelegten Therapieoptionen der zVT, erfolgte am 02. November 2023. Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde nach Studien gesucht, die über den Brückenkomparator Placebo mit der Studie ATHENA-MONO verglichen werden können. Gesucht wurde nach randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien, in denen die Wirkstoffe Olaparib und Niraparib patientenindividuell zugeordnet wurden.

Für die Studiensuche zur Durchführung eines indirekten Vergleichs werden die weiteren Bestandteile der zVT; die patientenindividuelle Auswahl aus einer Monotherapie aus Bevacizumab bzw. die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab, nicht weiter berücksichtigt. Dies erfolgt vor dem Hintergrund, dass sowohl die Monotherapie aus Bevacizumab (erfordert Bevacizumab-Vorbehandlung in der Erstlinienbehandlung) als auch die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab (erfordert Bevacizumab-Vorbehandlung in der Erstlinienbehandlung sowie Vorliegen einer tBRCA-Mutation), aufgrund ihres spezifischen Zulassungsstatus für einen indirekten Vergleich über den Placebo-Arm der ATHENA-MONO Studie quantitativ nicht hinreichend abgebildet werden können. Der Anteil der Patientinnen im Placebo-Arm der Studie ATHENA-Mono, die entsprechende Zulassungskriterien für eine mögliche Behandlung mit Bevacizumab oder der Kombination aus Olaparib mit Bevacizumab erfüllen, ist zu gering, als dass ein indirekter Vergleich für diese zVT-Optionen anhand geeigneter Patientinnen statistisch belastbare Ergebnisse generieren könnte (Anteil/Anzahl der Patientinnen mit Bevacizumab-Vorbehandlung 10,8 %; 12 n/111 N) (18). Eine detaillierte Übersicht der Suchprofile ist im Anhang 4-A abgebildet.

Insgesamt wurden dabei 1194 Treffer identifiziert. Bei 335 dieser Treffer handelte es sich um Duplikate. Die verbleibenden 859 Treffer wurden somit anhand des Titels und des Abstracts überprüft, wovon 815 Treffer als nicht relevant eingeschätzt wurden. Von den verbleibenden 44 Treffern wurden im Volltext-Screening alle Treffer als nicht relevant ausgeschlossen. Bei 3 Treffern wurde eine abweichende Patientenpopulation untersucht (Ausschlussgrund A1). 26 Treffer wurden ausgeschlossen, weil keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation stattgefunden hat oder eine abweichende Studienmedikation untersucht wurde (Ausschlussgrund A2). 15 Treffer wurden ausgeschlossen, weil es sich nicht um Volltextpublikationen mit primären Studiendaten handelte (Ausschlussgrund A8). In der

bibliografischen Literaturrecherche wurde demnach keine geeignete RCT für einen indirekten Vergleich identifiziert.

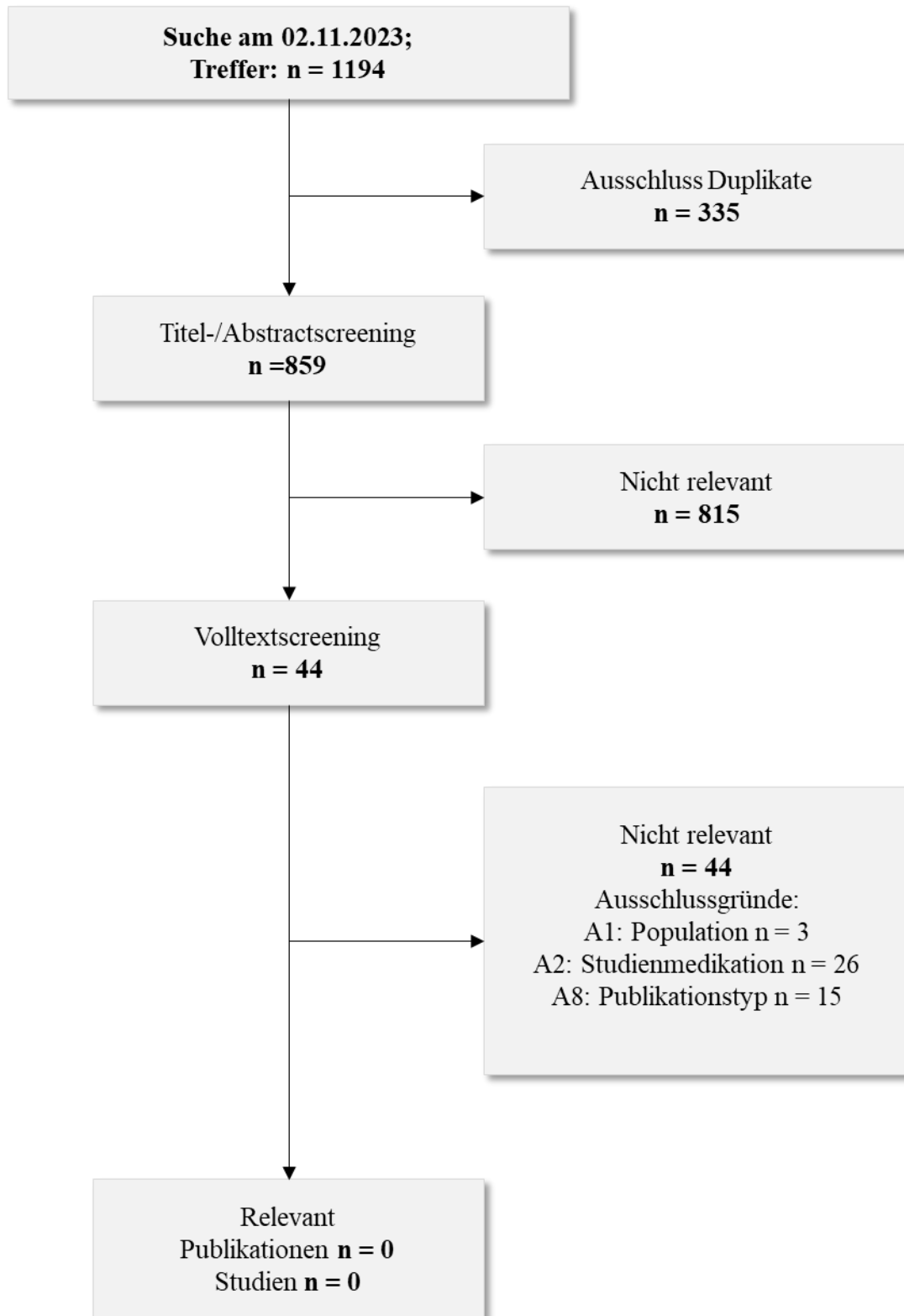


Abbildung 4-62: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

**4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Tabelle 4-58: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
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.				

*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 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken erfolgte am 14. November 2023 nach RCT für einen indirekten Vergleich mit den im G-BA Beratungsgespräch festgelegten Therapieoptionen der zVT einer patientenindividuellen Therapie. Gesucht wurde nach randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien, in denen die Wirkstoffe Olaparib und Niraparib patientenindividuell zugeordnet wurden. Eine detaillierte Übersicht der Suchprofile ist im Anhang 4-B. Es wurden keine relevanten RCT für einen indirekten Vergleich identifiziert.

In dem Studienregister Clinicaltrials.gov wurden insgesamt 132 Treffer mit dem im Anhang 4-B dargestellten Suchprofil identifiziert. Davon wurden 64 Treffer aufgrund einer abweichenden Patientenpopulation ausgeschlossen (Ausschlussgrund A1). Weitere 24 Treffer wurden ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden Intervention oder Dosierung (Ausschlussgrund A2). Weiterhin wurden 13 Treffer ausgeschlossen, da in der Studie eine abweichende Vergleichstherapie untersucht wurde (Ausschlussgrund A3). Bei 31 Treffern handelte es sich nicht um eine RCT (Ausschlussgrund A5).

Im EU Clinical Trials Register wurden insgesamt 54 Treffer identifiziert. Davon wurden 24 Treffer aufgrund einer abweichenden Patientenpopulation ausgeschlossen (Ausschlussgrund A1). 12 weitere Treffer wurde ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden Intervention (Ausschlussgrund A2). Bei 7 Studien wurde eine abweichende Vergleichstherapie untersucht (Ausschlussgrund A3) und bei 11 Treffern handelte es sich nicht um RCT (Ausschlussgrund A5).

Bei der Suche im WHO-Suchportal der International Clinical Trials Registry Plattform wurden 21 Einträge aus 17 Studien gefunden. Davon wurden 11 Treffer aufgrund einer abweichenden Patientenpopulation ausgeschlossen (Ausschlussgrund A1). Weitere 3 Treffer wurden ausgeschlossen aufgrund einer abweichenden Vergleichstherapie (Ausschlussgrund A3).

Außerdem wurden 3 Treffer ausgeschlossen, da es sich nicht um eine RCT handelte (Ausschlussgrund A5).

Im Suchportal der Clinical Data der European Medicines Agency wurden für die Wirkstoffe Olaparib und Niraparib keine Treffer erzielt.

Das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) lieferte für die Suche nach Olaparib und Niraparib bzw. Lynparza® und Zejula® 12 Treffer. Bei der Sichtung der Ergebnisberichte Klinischer Studien unter der Funktion „Zusatzdokumente“ konnten alle 12 Treffer ausgeschlossen werden. Bei 8 Treffern wurde eine abweichende Patientenpopulation untersucht, bei 3 Treffern war eine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation nicht gewährleistet bzw. lag eine abweichende Intervention vor und ein Treffer wurde wegen einer abweichenden Vergleichstherapie ausgeschlossen.

#### 4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4-59: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

*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 Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 20 November 2023 durchgeführt. Es wurden in der Suche auf der Internetseite des G-BA keine geeignete RCT für einen indirekten Vergleich im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

#### 4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) 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 4-60: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

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

Es konnten im Rahmen der Informationsbeschaffung keine geeigneten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit der Studie ATHENA-MONO identifiziert werden.

Unter den in der Informationsbeschaffung ausgeschlossenen Treffern befinden sich Publikationen und Studienregistereinträge zu den Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien zu Olaparib (SOLO1, NCT01844986) und Niraparib (PRIMA, NCT02655016) in der Erhaltungstherapie bei neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom. In beiden Studien wurden Erhaltungstherapien bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom nach Ansprechen auf eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie untersucht. Jedoch eignen sich die Studien nicht für einen indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator mit der Studie ATHENA-MONO, da die Studien nicht die aktuelle Therapiesituation im vorliegenden Anwendungsgebiet widerspiegeln. In den Studien SOLO1 und PRIMA wurde die jeweilige Studienmedikation nicht patientenindividuell vor Randomisierung zugeteilt und bildet somit nicht die im Beratungsgespräch für diese Nutzenbewertung bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ab

(patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab) (Beratungsanforderung 2023-B-213) (15).

Das Gesamtüberleben aus der Studie ATHENA-MONO ist zudem nicht hinreichend vergleichbar zu den Studien SOLO1 und PRIMA, da Folgetherapien nach Studienmedikation zum Zeitpunkt der jeweiligen Studien unterschiedlich waren. Da zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ATHENA-MONO die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib in dieser Indikation bereits zugelassen waren, wurde in einem Großteil der Patientinnen der Kontrollgruppe der ATHENA-MONO ein PARP-Inhibitor eingesetzt (18-20). Dies ist vergleichbar zu einem Cross-over in onkologischen Studien. Mit dieser Imbalance der Folgetherapien ist damit das OS nicht geeignet, um einen indirekten Vergleich durchzuführen.

Zudem gibt es bedeutende Unterschiede in den Patientenpopulationen bzw. der Basisdemographik der Studie ATHENA-MONO und SOLO1 bzw. PRIMA, die einen indirekten Vergleich dieser Studien erschweren (19, 20). So wurden in der Zulassungsstudie für Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet (SOLO1) nur Patientinnen mit BRCA-Mutation eingeschlossen und untersucht. In der Studie ATHENA-MONO wiesen nur zirka ein Viertel der Patientinnen eine BRCA-Mutation auf, sodass die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleichs nicht hinreichend gegeben ist (18). In die Studie ATHENA-MONO wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die mindestens vier und maximal acht Zyklen einer Platin-Taxan-Chemotherapie abgeschlossen haben (37). In den Studien SOLO1 und PRIMA mussten die Patientinnen mindestens sechs und maximal neun Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie im Vorfeld erhalten haben (19, 20). Im Gegensatz zur Studie SOLO1 war in der Studie ATHENA-MONO eine Bevacizumab-Behandlung im Rahmen einer Chemotherapie zulässig (19, 37). Zusätzlich ergeben sich Unterschiede in den zytoreduktiven Primär-Operationen. So wurden in der Studie ATHENA-MONO Patientinnen ohne sichtbare Resterkrankung eingeschlossen innerhalb jedes eingeschlossenen FIGO-Stadiums berücksichtigt (37). Der Anteil der Patientinnen in der Studie ATHENA-MONO mit FIGO-Stadium III bzw. IV lag im Rucaparib-Arm bei 75,6 % bzw. 24,4 % (Placebo: 70,3 % bzw. 29,7 %) (18). Im Olaparib-Arm der Studie SOLO1 lag der Anteil bei 84,6 % bzw. 15,4 % (Placebo: 80,2 % bzw. 19,8 %) und im Niraparib-Arm der Studie PRIMA bei 65 % bzw. 35 % (Placebo: 64 % bzw. 36 %) (19, 20).

Zusammenfassend, können die Zulassungsstudien zu Olaparib und Niraparib, SOLO1 bzw. PRIMA, nicht herangezogen werden um eine Zusatznutzenableitung Rucaparib's über einen indirekten Vergleich im vorliegenden Anwendungsgebiet vorzunehmen.

#### **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 4-61: 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 4-62: 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 4-63: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-65: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog*

**Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.2 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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 4-66: 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 Charakteristika der 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 4-67: 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 4-68: 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 4-69: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

#### 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 4-71: 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.*

Rucaparib (Rubraca®) ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) (1).

Bei der im vorliegenden Dossier abgebildeten Studie ATHENA-MONO handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, internationale, multizentrische Phase III-Studie, welche der höchsten Evidenzstufe Ib „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen ist (23).

Die zulassungsrelevante Studie ATHENA-MONO bildet die zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung relevante zVT „beobachtendes Abwarten“ über den Placebo-Arm adäquat ab. Durch die seither verfügbar gewordenen, weiteren PARP-Inhibitoren wurde der Therapiestandard jedoch weiterentwickelt, was sich in den aktualisierten Leitlinien widerspiegelt (2, 4, 16). Ein beobachtendes Abwarten stellt in der klinischen Realität keine adäquate Therapieoption mehr dar und wird daher nach aktuellen Therapiestandards auch aus Sicht des G-BA, gegenwärtig nicht als Teil der zVT betrachtet (15).

Der G-BA bestimmte im Rahmen des Beratungsgesprächs, stattgefunden am 13. Oktober 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-213), gemäß § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®), eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als die zVT für Rucaparib in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet (15).



Es erfolgt daher eine supportive Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Dossier zur Darstellung der verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib in der vorliegenden Indikation. Folglich wird jedoch anhand der Studie ATHENA-MONO trotz der Wirksamkeitsvorteile gegenüber Placebo aus formalen Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet, da die vorliegende Studie die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung aufgrund der gegenwärtigen zVT-Situation nicht mehr hinreichend adressieren kann.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde geprüft, ob sich geeignete randomisierte kontrollierte Studien mit einer patientenindividuell zugeordneten Therapie (vor Randomisierung), bestehend aus Niraparib als Monotherapie oder Olaparib als Monotherapie, für die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo gegenüber der Studie ATHENA-MONO identifizieren lassen. Die dabei identifizierten Zulassungsstudien zu Olaparib (SOLO1, NCT01844986) und Niraparib (PRIMA, NCT02655016) eignen sich nicht für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo mit der Studie ATHENA-MONO, da die Studien nicht die aktuelle Therapiesituation im vorliegenden Anwendungsgebiet widerspiegeln. In den Studien SOLO1 und PRIMA wurde die jeweilige Studienmedikation nicht patientenindividuell zugeteilt und bildet somit nicht die im Beratungsgespräch für diese Nutzenbewertung bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ab (patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab) (Beratungsanforderung 2023-B-213) (15).

#### **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.*

Ziel des Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) gegenüber der durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 13. Oktober 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-213) bestimmten zVT, einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab, im vorliegenden Anwendungsgebiet darzulegen.

Die im vorliegenden Dossier dargelegten Daten der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib anhand der Studie ATHENA-MONO gegenüber dem Studienkomparator Placebo, kann lediglich den Wirksamkeits- und Sicherheitsvergleich gegenüber „beobachtendem Abwarten“, abdecken, welches zwar zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung dem Standard entsprach, allerdings nicht mehr dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht. Daher erfolgt die Ergebnis-Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Nutzendossier rein supportiv. Da zudem keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich, welcher die vom G-BA geforderte zVT einer patientenindividuellen Therapie adäquat abbildet, gegenüber der Studie ATHENA-MONO identifiziert werden konnten, wird aus formalen Gründen im vorliegenden Nutzendossier kein Zusatznutzen von Rucaparib (Rubraca®) im vorliegenden Anwendungsgebiet abgeleitet. Daher ist, trotz der bedeutsamen Behandlungsvorteile einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib, welche sich insbesondere in einem deutlich verlängerten progressionsfreien Intervall, aber auch bei der signifikanten Ausweitung eines Chemotherapie-freien Intervalls zeigen, als nicht belegt einzustufen gegenüber der gegenwärtigen zVT. Dennoch ergeben sich deutliche Behandlungsvorteile unter Einsatz von Rucaparib gegenüber dem aktuellen Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet, welche näher in Modul 3 dargelegt sind und sich besonders im Ausgleich bedeutsamer Einsatzbeschränkungen der gegenwärtigen Therapieoptionen äußert. Dies ist im Kontext mit der zugleich belegten hohen Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachten, welche mit der supportiven Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Dossier dargelegt wurde.

#### **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 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) (1)	Zusatznutzen formal nicht belegt.

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). 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 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

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

#### **4.6 Referenzliste**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte*

---

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

<sup>18</sup> 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.

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

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

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Rubraca® EMEA/H/-20/1518/C/4272/0033 (Stand 11/2023). 2023.
2. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1. 2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-035OL.html>.
3. RKI (Robert Koch-Institut). Krebs in Deutschland für 2017/2018, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2021. 2021.
4. Busse A, Denkert C, Harter P, Kraywinkel K, Lüftner D, Schmalfeldt B, et al. Leitlinie Ovarialkarzinom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V; 2023 Juli 2023.
5. Dunton CJ. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. *Oncologist*. 2002;7 Suppl 5:11-9.
6. Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. *EJC Suppl*. 2014;12(2):13-6.
7. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2605-12.
8. Khalique S, Hook JM, Ledermann JA. Maintenance therapy in ovarian cancer. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(5):521-8.
9. AstraZeneca. Olaparib. Fachinformation Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten (Stand März 2023). 2023.
10. Xiao JJ, Nowak D, Ramlau R, Tomaszewska-Kiecana M, Wysocki PJ, Isaacson J, et al. Evaluation of Drug-Drug Interactions of Rucaparib and CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, and P-gp Substrates in Patients With an Advanced Solid Tumor. *Clin Transl Sci*. 2019;12(1):58-65.
11. Diessner JB, S; Fenchel, K; Schröder, J; Sieg, K; Thill, M. Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Welcher PARP-Inhibitor für welche Patientin? – Eine Orientierungshilfe für die Praxis. *Journal Onkologie / Gynäkoonkologie*. 2022;5.
12. Grechko N, Skarbova V, Tomaszewska-Kiecana M, Ramlau R, Centkowski P, Drew Y, et al. Pharmacokinetics and safety of rucaparib in patients with advanced solid tumors and hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88(2):259-70.
13. GSK (GlaxoSmithKline). Niraparib. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln (Stand Dezember 2022). 2022.
14. Barth J. Thieme Praxis Report: Unter Rucaparib kaum Wechselwirkungen zu erwarten. 2021.
15. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-213. 2023.
16. Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC, Panel PlitMoOCGE. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(33):3878-81.
17. GSK (GlaxoSmithKline). Niraparib. Fachinformation Zejula 100 mg Filmtabletten (Stand Dezember 2022). 2022.
18. Clovis Oncology Inc. Interim Clinical Study Report (ATHENA-MONO) 2022.

19. AstraZeneca. Olaparib (Lynparza®) Modul 4 A Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), highgrade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. 2023.
20. (GlaxoSmithKline) G. Niraparib (Zejula) Modul 4 A Erstlinien-Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. 2020.
21. Villaruz LC, Socinski MA. The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement. Clin Cancer Res. 2013;19(10):2629-36.
22. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. Cancer. 2015;121(11):1737-46.
23. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2023.
24. pharma& GmbH. Eigene Berechnungen zur Studie ATHENA-MONO. 2023.
25. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012;30(21):2654-63.
26. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolnii F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. JAMA. 2000;283(17):2260-5.
27. Dedes KJ, Wilkerson PM, Wetterskog D, Weigelt B, Ashworth A, Reis-Filho JS. Synthetic lethality of PARP inhibition in cancers lacking BRCA1 and BRCA2 mutations. Cell Cycle. 2011;10(8):1192-9.
28. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature. 2005;434(7035):917-21.
29. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol. 2005;23(2):276-92.
30. Minion LE, Dolinsky JS, Chase DM, Dunlop CL, Chao EC, Monk BJ. Hereditary predisposition to ovarian cancer, looking beyond BRCA1/BRCA2. Gynecol Oncol. 2015;137(1):86-92.
31. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nat Rev Cancer. 2004;4(10):814-9.
32. Clovis Oncology Inc. Addendum Clinical Study Report CO-338-014 (ARIEL3). 2022.
33. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Lynparza® - EMEA/H/C/003726 - IA/0052 (Stand 09/2023). 2023.
34. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Zejula - EMEA/H/C/004249 - R/0034 (Stand 11/2023). 2023.
35. Roche Registration L. Bevacizumab. Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Juni 2017). 2005.
36. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Dokumentvorlage: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 4 (Version vom 16.12.2021). 2021.
37. Clovis Oncology Inc. Clinical Study Protocol (ATHENA) - CO-338-087) (29. November 2021). 2021.

38. 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.
39. Stein EB, Wasnik AP, Sciallis AP, Kamaya A, Maturen KE. MR Imaging-Pathologic Correlation in Ovarian Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017;25(3):545-62.
40. Schwartz LH, Litiere S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016;62:132-7.
41. 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.
42. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Abraxane® EMEA/H/C/000778-IAIN/0109 (Stand 05/2022). 2022.
43. Deutsche Krebsgesellschaft. Carboplatin zur Behandlung des Bronchial-, Ovarial-, Mammakarzinoms und Hodenkrebs. 2018(30.09.2022).
44. Dinkel A, Herschbach P. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors. In: Goerling U, Mehnert A, editors. *Psycho-Oncology*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 13-33.
45. Ozga M, Aghajanian C, Myers-Virtue S, McDonnell G, Jhanwar S, Hichenberg S, et al. A systematic review of ovarian cancer and fear of recurrence. *Palliat Support Care.* 2015;13(6):1771-80.
46. Steele R, Fitch MI. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs.* 2008;31(4):284-91.
47. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Olaparib. 2015.
48. ACS (American Cancer Society). Ovarian Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. 2018(28.09.2022).
49. FDA (Food and Drug Administration). Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Stand: Dezember 2018. 2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. Abgerufen am: 30.11.2021.
50. EMA (European Medicines Agency). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. 2017(30.11.2021).
51. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1155-63.
52. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
53. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, Version 3.0. 2019.
54. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res.* 2004;13(2):311-20.
55. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol.* 1997;36(5):551-9.
56. König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(11):1205-15.

57. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). 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.
58. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Olaparib (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Zulassungserweiterung / Ablauf Befristung) (Stand 13.09.2018). 2018.
59. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
60. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). 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.
61. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993;11(3):570-9.
62. 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.
63. Chie WG, E. . Quality of Life of Patients with Ovarian Cancer, Ovarian Cancer -Clinical and Therapeutic Perspectives. 2012. URL: <http://www.intechopen.com/books/ovarian-cancer-clinical-and-therapeutic-perspectives/quality-of-life-of-patients-with-ovarian-cancer>.  
Abgerufen am: 11.10.2022.
64. FACITgroup. Scoring of the FACIT measures. 2023. URL: <https://www.facit.org/scoring>. Abgerufen am: 12.12.2023.
65. EMA (European Medicines Agency). ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. 2002.
66. Clovis Oncology Inc. Statistical Analysis Plan (ATHENA-MONO) - Version 2.0 (10. Februar 2022). 2022.
67. ratiopharm GmbH. Fachinformation Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Retardtabletten (Stand: November 2021) Version 4. 2021.
68. ratiopharm GmbH. Fachinformation Lorazepam-ratiopharm® Tabletten (Stand: Januar 2019). 2019.
69. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3952-64.
70. Monk BJ. ASCO ANNUAL Meeting: ATHENA-MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45): A Randomized, Double-blind, Phase 3 Trial Evaluating Rucaparib Monotherapy Vs Placebo As Maintenance Treatment Following Response To First-line Platinum-based Chemotherapy In Ovarian Cancer. 2022.
71. 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.



**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>21</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1999 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(Rucaparib):ti,ab,kw	173
2	(rubraca):ti,ab,kw	6
3	("CO-338" or "CO 338" or "CO338"):ti,ab,kw	12
4	("PF 01367338" or "PF-01367338" or "PF01367338"):ti,ab,kw	1
5	("PF 1367338" or "PF-1367338" or "PF1367338"):ti,ab,kw	0
6	("AG 14699" or "AG-14699" or "AG14699"):ti,ab,kw	0
7	("AG 014699" or "AG-014699" or "AG014699"):ti,ab,kw	4
8	("AG 14447" or "AG-14447" or "AG14447"):ti,ab,kw	0
9	("1859053-21-6" or "283173-50-2" or "459868-92-9")	9
10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	175
11	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	3002
12	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees	325
13	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees	516
14	(ovar* near (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumour* or tumor*))	8986
15	((fallopian* tube* or uter* tube*) near (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumour* or tumor*))	8375
16	((periton*) near (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumour* or tumor*))	2444
17	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	16600
18	#10 and #17	128

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (71)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	all(Rucaparib)	567
S2	all(rubraca)	14
S3	all("CO-338" or "CO 338" or "CO338")	7
S4	all ("PF 01367338" or "PF-01367338" or "PF01367338")	3
S5	all ("PF 1367338" or "PF-1367338" or "PF1367338")	1
S6	all ("AG 14699" or "AG-14699" or "AG14699")	13
S7	all ("AG 014699" or "AG-014699" or "AG014699")	41
S8	all ("AG 14447" or "AG-14447" or "AG14447")	3
S9	rn(1859053-21-6 or 283173-50-2 or 459868-92-9)	0
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	603
S11	MESH.EXACT.EXPLODE("Ovarian Neoplasms")	98317
S12	MESH.EXACT.EXPLODE("Fallopian Tube Neoplasms")	3133
S13	MESH.EXACT.EXPLODE("Peritoneal Neoplasms")	18219
S14	all(ovar* near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	129844
S15	all(("fallopian* tube*" or "uter* tube*") near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	4511
S16	all(periton* near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	25843
S17	S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	157614
S18	S17 AND S10	281
S19	dtype("randomized controlled trial")	606352
S20	ti,ab,mesh(randomized)	866177
S21	ti,ab,mesh(placebo*)	264368
S22	S21 OR S20 OR S19	1159655
S23	S22 AND S18	50
S24	S23 AND la(English OR German)	50
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	50

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (71)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("rucaparib")	2586
S2	all(Rucaparib)	2660
S3	all(rubraca)	94
S4	all("CO-338" or "CO 338" or "CO338")	68
S5	all ("PF 01367338" or "PF-01367338" or "PF01367338")	106
S6	all ("PF 1367338" or "PF-1367338" or "PF1367338")	5
S7	all ("AG 14699" or "AG-14699" or "AG14699")	23
S8	all ("AG 14699" or "AG-14699" or "AG14699")	337
S9	all ("AG 14447" or "AG-14447" or "AG14447")	9
S10	rn(1859053-21-6 or 283173-50-2 or 459868-92-9)	2451
S11	S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	2827
S12	EMB.EXACT.EXPLODE("ovary carcinoma" or "ovary cancer" or "ovary tumor" or "ovary adenocarcinoma")	195135
S13	EMB.EXACT.EXPLODE("fallopian tube carcinoma" or "uterine tube carcinoma" or "fallopian tube cancer" or "fallopian tube tumor" or "uterine tube tumor" or adenocarcinoma of the fallopian tube)	4997
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("ovary carcinoma" or "ovary cancer" or "ovary adenocarcinoma" or "ovary tumor")	195135
S15	EMB.EXACT.EXPLODE("peritoneum cancer" or "peritoneum tumor")	38401
S16	all(ovar* near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	199957
S17	all(("fallopian* tube*" or "uter* tube*") near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	6964
S18	all(periton* near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	33704
S19	S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12	267960
S20	S19 AND S11	1416
S21	ti,ab(random*)	1998232
S22	ti,ab,emb(placeholder*)	540881
S23	ti,ab("double-blind*")	251320
S24	S23 OR S22 OR S21	2292912
S25	S24 AND S20	335
S26	S25 AND la(English OR German)	335
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	292

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1999 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(Olaparib):ti,ab,kw	884
2	(Lynparza):ti,ab,kw	64
3	("AZD 2281" or "AZD2281" or "AZD-2281"):ti,ab,kw	70
4	("AZD 221" or "AZD221" or "AZD-221"):ti,ab,kw	0
5	("KU 0059436" or "KU0059436" or "KU-0059436"):ti,ab,kw	18
6	("KU 59436" or "KU59436" or "KU-59436"):ti,ab,kw	0
7	("mk 7339" or "mk-7339" or "mk7339"):ti,ab,kw	16
8	("ng 1002" or "ng-1002" or "ng1002"):ti,ab,kw	0
9	("ro 8508245" or "ro-8508245" or "ro8508245"):ti,ab,kw	0
10	("763113-22-0"):ti,ab,kw	52
11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	887
12	(Niraparib):ti,ab,kw	272
13	(Zejula):ti,ab,kw	18
14	("MK 4827" or "MK-4827" or "MK4827"):ti,ab,kw	8
15	("gsk 3985771" or "gsk-3985771" or "gsk3985771"):ti,ab,kw	3
16	("jnj 64091742" or "jnj-64091742" or "jnj64091742"):ti,ab,kw	2
17	("l 001946812" or "l-001946812" or "l001946812"):ti,ab,kw	5
18	("zl 2306" or "zl-2306" or "zl2306"):ti,ab,kw	6
19	("1038915-60-4" or "1038915-64-8" or "1038915-73-9" or "1613220-15-7"):ti,ab,kw	18
20	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	272
21	#11 or #20	1129
22	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	3002
23	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees	325
24	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees	516
25	(ovar* near (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumour* or tumor*)):ti,ab,kw	8986
26	((fallopian* tube* or uter* tube*) near (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumour* or tumor*)):ti,ab,kw	8375

27	(periton* near (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumour* or tumor*)):ti,ab,kw	2444
28	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	16600
29	(maintenance or maintenence):ti,ab,kw	54117
30	(monotherapy*):ti,ab,kw	29048
31	("first-line" or "1st-line" or frontline):ti,ab,kw	28735
32	#29 or #30 or #31	103944
33	#21 and #28 and #32	455

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (71)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	all(Olaparib)	2875
S2	all(Lynparza)	62
S3	all("AZD 2281" or "AZD2281" or "AZD-2281")	99
S4	all("AZD 221" or "AZD221" or "AZD-221")	0
S5	all("KU 0059436" or "KU0059436" or "KU-0059436")	10
S6	all("KU 59436" or "KU59436" or "KU-59436")	1
S7	all("mk 7339" or "mk-7339" or "mk7339")	1
S8	all("ng 1002" or "ng-1002" or "ng1002")	0
S9	all("ro 8508245" or "ro-8508245" or "ro8508245")	0
S10	rn(763113-22-0)	0
S11	S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	2896
S12	all(Niraparib)	571
S13	all(Zejula)	13
S14	all("MK 4827" or "MK-4827" or "MK4827")	15
S15	all("gsk 3985771" or "gsk-3985771" or "gsk3985771")	0
S16	all("jnj 64091742" or "jnj-64091742" or "jnj64091742")	0
S17	all("l 001946812" or "l-001946812" or "l001946812")	0
S18	all("zl 2306" or "zl-2306" or "zl2306")	1
S19	rn(1038915-60-4 or 1038915-64-8 or 1038915-73-9 or 1613220-15-7)	0
S20	S19 OR S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12	576

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

S21	S20 OR S11	3159
S22	MESH.EXACT.EXPLODE("Ovarian Neoplasms")	98317
S23	MESH.EXACT.EXPLODE("Fallopian Tube Neoplasms")	3133
S24	MESH.EXACT.EXPLODE("Peritoneal Neoplasms")	18219
S25	all(ovar* near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	129844
S26	all(("fallopian* tube*" or "uter* tube*") near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	4511
S27	all(periton* near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	25843
S28	S27 OR S26 OR S25 OR S24 OR S23 OR S22	157614
S29	all(maintenance or maintenence)	367095
S30	all(monotherap*)	65177
S31	all("first-line" or "1st-line" or frontline)	127344
S32	S31 OR S30 OR S29	547329
S33	S32 AND S28 AND S21	527
S34	dtype("randomized controlled trial")	606352
S35	ti,ab,mesh(randomized)	866177
S36	ti,ab,mesh(placebo*)	264368
S37	S36 OR S35 OR S34	1159655
S38	S37 AND S33	163
S39	S38 AND la(English OR German)	162
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	162

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (71)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("olaparib")	10082
S2	all(Olaparib)	10458
S3	all(Lynparza)	363
S4	all("AZD 2281" or "AZD2281" or "AZD-2281")	836
S5	all("AZD 221" or "AZD221" or "AZD-221")	1
S6	all("KU 0059436" or "KU0059436" or "KU-0059436")	157

S7	all("KU 59436" or "KU59436" or "KU-59436")	30
S8	all("mk 7339" or "mk-7339" or "mk7339")	4
S9	all("ng 1002" or "ng-1002" or "ng1002")	14
S10	all("ro 8508245" or "ro-8508245" or "ro8508245")	0
S11	rn(763113-22-0)	9414
S12	S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	10549
S13	EMB.EXACT.EXPLODE("niraparib")	2783
S14	all(Niraparib)	2876
S15	all(Zejula)	105
S16	all("MK 4827" or "MK-4827" or "MK4827")	279
S17	all("gsk 3985771" or "gsk-3985771" or "gsk3985771")	0
S18	all("jnj 64091742" or "jnj-64091742" or "jnj64091742")	0
S19	all("l 001946812" or "l-001946812" or "l001946812")	0
S20	all("zl 2306" or "zl-2306" or "zl2306")	9
S21	rn(1038915-60-4 or 1038915-64-8 or 1038915-73-9 or 1613220-15-7)	2685
S22	S21 OR S20 OR S19 OR S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13	2957
S23	S22 OR S12	11531
S24	EMB.EXACT.EXPLODE("ovary carcinoma" or "ovary cancer" or "ovary tumor" or "ovary adenocarcinoma")	195135
S25	EMB.EXACT.EXPLODE("fallopian tube carcinoma" or "uterine tube carcinoma" or "fallopian tube cancer" or "fallopian tube tumor" or "uterine tube tumor" or adenocarcinoma of the fallopian tube)	4997
S26	EMB.EXACT.EXPLODE("ovary carcinoma" or "ovary cancer" or "ovary adenocarcinoma" or "ovary tumor")	195135
S27	EMB.EXACT.EXPLODE("peritoneum cancer" or "peritoneum tumor")	38401
S28	all(ovar* near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	199957
S29	all(("fallopian* tube*" or "uter* tube*") near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	6964
S30	all(periton* near/3 (canc* or carc* or adenocarc* or neoplas* or tumo?r*))	33704
S31	S30 OR S29 OR S28 OR S27 OR S26 OR S25 OR S24	267960
S32	EMB.EXACT.EXPLODE("monotherapy")	154633
S33	all(maintenance or maintenence)	510053
S34	all(monotherap*)	184513
S35	all("first-line" or "1st-line" or frontline)	223156
S36	S35 OR S34 OR S33 OR S32	883795
S37	S36 AND S31 AND S23	2014
S38	ti,ab(random*)	1998232
S39	ti,ab,emb(placebo*)	540881



S40	ti,ab("double-blind*")	251320
S41	S40 OR S39 OR S38	2292912
S42	S41 AND S37	735
S43	S42 AND la(English OR German)	729
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	577

**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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	Clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/">https://classic.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	14.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer [condition or disease], Rucaparib OR Rubraca [Intervention/treatment], Interventional Studies [Study type], Phase 2, 3, 4 [Phase]
<b>Treffer</b>	15

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	14.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	(Rucaparib OR Rubraca) AND (ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer), Phase Two, Three, Four [Select Trial Phase]
<b>Treffer</b>	12

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	14.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer) AND (rucaparib OR rubraca), Phase 2, 3, 4 [Phases],
<b>Treffer</b>	<b>17 Treffer aus 15 Studien</b>

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	Clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/">https://classic.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	14.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer [condition or disease], Olaparib OR Lynparza OR Niraparib OR Zejula [Intervention/treatment], Interventional Studies [Study type], Phase 2, 3, 4 [Phase]
<b>Treffer</b>	<b>132</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	14.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	(Olaparib OR Lynparza OR Niraparib OR Zejula) AND (ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer), Phase Two, Three, Four [Select Trial Phase]
<b>Treffer</b>	<b>54</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	14.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer) AND (olaparib OR lynparza OR niraparib OR zejula), Phase 2, 3, 4 [Phases], [With results only]
<b>Treffer</b>	<b>21 Treffer aus 17 Studien</b>

**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
1	Batalini Felipe, DaSilva Laercio Lopes, Campoverde Leticia, Comini Ana Carolina Marin, Carvalho Bruno Murad, Nogueira Wilson, Silveira Hyan, Ernst Brenda J, Mina Lida A. (2023). Comparison of PARPi efficacy according to homologous recombination deficiency biomarkers in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Chinese Clinical Oncology, 12(3), pp..	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
2	Cai Zhaolun, Liu Chunyu, Chang Chen, Shen Chaoyong, Yin Yuan, Yin Xiaonan, Jiang Zhiyuan, Zhao Zhou, Mu Mingchun, Cao Dan, Zhang Lingli, Zhang Bo. (2021). Comparative safety and tolerability of approved PARP inhibitors in cancer: A systematic review and network meta-analysis. Pharmacological Research, 172, pp..	A1: Abweichende Patientenpopulation
3	Cancanelli L, Mengato D, Di Spazio L, Rivano M, Chiumente M, Messori A. (2022). Evaluation of maintenance treatment with PARP inhibitors in ovarian carcinoma patients responding to platinum therapy: use of restricted mean survival time as an index of efficacy. International journal of clinical pharmacology and therapeutics, 60(1), pp.32-35.	A3: Abweichende Vergleichstherapie
4	Chen Juying, Wu Xiaozhe, Wang Hongzhe, Lian Xiaoshan, Li Bing, Zhan Xiangbo. (2023). Efficacy and Safety of PARP Inhibitor Therapy in Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Current computer-aided drug design, , pp..	A3: Abweichende Vergleichstherapie
5	Chen Xiu, Wen Qinglian, Kou Liquu, Xie Xiaolu, Li Jun, Li Yaling. (2023). Incidence and risk of hypertension associated with PARP inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 23(1), pp..	A3: Abweichende Vergleichstherapie
6	Drew Y, Ledermann J, Hall G, Rea D, Glasspool R, Highley M, Jayson G, Sludden J, Murray J, Jamieson D et al. (2016). Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. British journal of cancer, 114(7), pp.723-730.	A5: Keine randomisierte kontrollierte Studie

7	Cancer Research UK. (2007). A trial looking at a new drug called AG-014699 for breast and ovarian cancer in people with gene faults. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002348-27-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002348-27-GB</a> .	A5: Keine randomisierte kontrollierte Studie
8	Clovis Oncology Inc.. (2016). A study to test efficacy of Rucaparib in patients with Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000816-14-HU">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000816-14-HU</a> .	A1: Abweichende Patientenpopulation
9	Gong Han, Nie Dan, Huang Yue, Li Zhengyu. (2020). Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer in phase III randomized controlled trials: a network meta-analysis. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society, 30(10), pp.1576-1582.	A1: Abweichende Patientenpopulation
10	Hao Jiatao, Liu Ying, Zhang Taohong, He Jinmei, Zhao Haoyi, An Ruifang, Xue Yan. (2021). Efficacy and safety of PARP inhibitors in the treatment of advanced ovarian cancer: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 157, pp..	A1: Abweichende Patientenpopulation
11	Li Jing, Zhang Zhifeng. (2021). Risk of fatigue with PARP inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of 29 phase II/III randomized controlled trials. Journal of Chemotherapy, 33(7), pp.452-461.	A1: Abweichende Patientenpopulation
12	Liu Yongping, Meng Jun, Wang Guichan. (2018). Risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: A meta-analysis of published trials. Drug Design and Development and Therapy, 12, pp.3013-3019.	A1: Abweichende Patientenpopulation
13	Luo Jing, Ou Shunlong, Wei Hua, Qin Xiaoli, Jiang Qian. (2022). Comparative Efficacy and Safety of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Patients With Ovarian Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Frontiers in oncology, 12, pp.815265.	A1: Abweichende Patientenpopulation
14	Monk BJ, Coleman RL, Fujiwara K, Wilson MK, Oza AM, Oaknin A, O'Malley DM, Lorusso D, Westin SN, Safra T et al. (2021). ATHENA (GOG-3020/ENGOT-ov45): a randomized, phase III trial to evaluate rucaparib as monotherapy (ATHENA-MONO) and rucaparib in combination with nivolumab (ATHENA-COMBO) as maintenance treatment following frontline platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. International journal of gynecological cancer, 31(12), pp.1589-1594.	A3: Abweichende Vergleichstherapie
15	Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, Coleman RL, Lorusso D, Bessette P, Ghamande S et al. (2022). A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). Journal of clinical oncology, 40(34), pp.3952-3964.	A3: Abweichende Vergleichstherapie

16	Morice Pierre-Marie, Leary Alexandra, Dolladille Charles, Chrétien Basile, Poulain Laurent, González-Martín Antonio, Moore Kathleen, O'Reilly Eileen Mary, Ray-Coquard Isabelle, Alexandre Joachim. (2021). Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. <i>The Lancet Haematology</i> , 8(2), pp.e122-e134.	A3: Abweichende Vergleichstherapie
17	Stemmer Amos, Shafran Inbal, Stemmer Salomon M, Tsoref Daliah. (2020). Comparison of Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPis) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Cancers</i> , 12(10), pp..	A1: Abweichende Patientenpopulation
18	Sun Wenxia, Li Jing, Zhang Zhifeng, Su Xueyan. (2021). Gastrointestinal events with PARP inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of phase II/III randomized controlled trials. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> , 46(2), pp.241-255.	A1: Abweichende Patientenpopulation

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A et al. (2021). 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. <i>The lancet. Oncology</i> , 22(12), pp.1721-1731.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
2	Barretina-Ginesta M-P, Monk BJ, Han S, Pothuri B, Auranen A, Chase DM, Lorusso D, Anderson C, Abadie-Lacourtoisie S, Cloven N et al. (2022). Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity and quality-adjusted progression-free survival with niraparib maintenance in first-line ovarian cancer in the PRIMA trial. <i>Therapeutic advances in medical oncology</i> , 14, pp..	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
3	Cancanelli L, Mengato D, Di Spazio L, Rivano M, Chiumente M, Messori A. (2022). Evaluation of maintenance treatment with PARP inhibitors in ovarian carcinoma patients responding to platinum therapy: use of restricted mean survival time as an index of efficacy. <i>International journal of clinical pharmacology and therapeutics</i> , 60(1), pp.32-35.	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
4	Chase DM, Romeo Marin, Backes F, Han S, Graybill W, Lund B, Pothuri B, Mangili G, O'Malley D, Berton D et al. (2021). Impact of disease progression on healthrelated quality of life of advanced ovarian cancer (AOC) patients-pooled analysis from the prima trial. <i>International journal of gynecological cancer</i> , 31(SUPPL 1), pp.A284.	A8: Abstract
5	Chase DM, Marín MR, Backes F, Han S, Graybill W, Mirza MR, Pothuri B, Mangili G, O'Malley DM, Berton D et al. (2022). Impact of disease progression on health-related quality of life of advanced	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der

	ovarian cancer patients - Pooled analysis from the PRIMA trial. Gynecologic oncology, 166(3), pp.494-502.	Studienmedikation
6	Cheng Hongyan, Yang Junjun, Liu Huixin, Xiang Yang. (2021). Poly (adenosine diphosphate ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors as maintenance therapy in women with newly diagnosed ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics, 304(2), pp.285-296.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
7	Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C et al. (2021). Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. Gynecologic oncology, 163(1), pp.41-49.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
8	DiSilvestro P, Moore K. (2013). 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. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986</a> .	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
9	DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS et al. (2020). Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. Journal of clinical oncology, 38(30), pp.3528-3537.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
10	DiSilvestro Paul, Banerjee Susana, Colombo Nicoletta, Scambia Giovanni, Kim Byoung-Gie, Oaknin Ana, Friedlander Michael, Lisyanskaya Alla, Floquet Anne, Leary Alexandra, Sonke Gabe S, Gourley Charlie, Oza Amit, González-Martín Antonio, Aghajanian Carol, Bradley William, Mathews Cara, Liu Joyce, McNamara John, Lowe Elizabeth S, Ah-See Mei-Lin, Moore Kathleen N. (2022). 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, , pp.JCO2201549.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
11	TESARO Inc. (2013). A maintenance study with Niraparib versus Placebo in patients with Platinum sensitive ovarian cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000685-11-HU">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000685-11-HU</a> .	A1: Abweichende Patientenpopulation
12	AstraZeneca AB. (2013). Olaparib Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Ovarian Cancer following First Line Platinum Based Chemotherapy. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001551-13-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001551-13-ES</a> .	A8: Seite nicht verfügbar
13	TESARO Inc. (2016). A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000952-11-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000952-11-BE</a> .	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
14	AstraZeneca AB. (2021). Olaparib Maintenance Monotherapy in Participants with BRCA Wild Type Ovarian Cancer Following Response to First-line Platinum-based Chemotherapy.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der



	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005960-68-PL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005960-68-PL</a> .	Studienmedikation
15	Friedlander M, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Lisyanskaya A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S et al. (2021). 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. <i>The lancet. Oncology</i> , 22(5), pp.632-642.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
16	Gonzalez-Martin A, Backes FJ, Baumann KH, Chase DM, Fehr MK, Coleman RL, Freyer G, DiSilvestro P, Lavie O, Herzog TJ et al. (2016). A randomized, double-blind phase III trial of niraparib maintenance treatment in patients with HRD+ advanced ovarian cancer after response to front-line platinum-based chemotherapy. <i>Journal of clinical oncology</i> , 34, pp..	A8: Abstract
17	González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G et al. (2019). Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. <i>New England journal of medicine</i> , 381(25), pp.2391-2402.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
18	González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, Freyer G, Backes F, Heitz F, Redondo A et al. (2023). Progression-free survival and safety at 3.5years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. <i>European journal of cancer (Oxford and England : 1990)</i> , 189, pp.112908.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
19	Gulia S, Kannan S, Ghosh J, Rath S, Maheshwari A, Gupta S. (2022). Maintenance therapy with a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor in patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: individual patient data and trial-level meta-analysis. <i>ESMO Open</i> , 7(5), pp..	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
20	Guy Holly, Hawkes Carol, Walder Lydia, Malinowska Izabela A, Gupta Divya. (2022). Systematic literature review of efficacy and safety of first-line maintenance therapy trials in advanced ovarian cancer. <i>Future Oncology</i> , 18(30), pp.3435-3447.	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
21	Ibrahim Ezzeldin M, Refae Ahmed A, Bayer Ali M, Sagr Emad R. (2020). Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: A meta-analysis. <i>Future Oncology</i> , 16(10), pp.585-596.	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
22	AstraZeneca. (2013). SOLO-1. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222311">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222311</a> .	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
23	Li Jing, Zhang Zhifeng. (2021). Risk of fatigue with PARP inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of 29 phase II/III randomized controlled trials. <i>Journal of Chemotherapy</i> , 33(7), pp.452-461.	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
24	Li Yanhui. (2023). Efficacy and safety of PARP inhibitors for maintenance treatment of ovarian cancer, regardless of BRCA or HRD status: a comprehensive updated meta-analysis. <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> , 43(1), pp..	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht

25	Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, Zheng H, Liu J, Wu X, Wang L et al. (2023). Treatment With Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: a Phase 3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA oncology</i> , 9(9), pp.1230-1237.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
26	Lin Q, Liu W, Xu S, Shang H, Li J, Guo Y, Tong J. (2021). PARP inhibitors as maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> , 128(3), pp.485-493.	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
27	Mirza MR, Matulonis U. (2013). A maintenance study with niraparib versus placebo in patients with platinum sensitive ovarian cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847274">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847274</a> .	A1: Abweichende Patientenpopulation
28	Mirza MR, Gonzalez-Martin A, Graybill WS, O'Malley DM, Gaba L, Stephanie Yap OW, Guerra EM, Rose PG, Baurain J-F, Ghamande SA et al. (2023). Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. <i>Cancer</i> , , pp..	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
29	Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS et al. (2018). Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. <i>New England journal of medicine</i> , 379(26), pp.2495-2505.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
30	Moore Kathleen, Colombo Nicoletta, Scambia Giovanni, Kim Byoung-Gie, Oaknin Ana, Friedlander Michael, Lisyanskaya Alla, Floquet Anne, Leary Alexandra, Sonke Gabe S, Gourley Charlie, Banerjee Susana, Oza Amit, González-Martín Antonio, Aghajanian Carol, Bradley William, Mathews Cara, Liu Joyce, Lowe Elizabeth S, Bloomfield Ralph, Disilvestro Paul. (2019). Maintenance Olaparib in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. <i>Obstetrical and Gynecological Survey</i> , 74(2), pp.86-87.	A8: Kommentar
31	Morice Pierre-Marie, Leary Alexandra, Dolladille Charles, Chrétien Basile, Poulain Laurent, González-Martín Antonio, Moore Kathleen, O'Reilly Eileen Mary, Ray-Coquard Isabelle, Alexandre Joachim. (2021). Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. <i>The Lancet Haematology</i> , 8(2), pp.e122-e134.	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
32	AstraZeneca. (2013). Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01844986">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01844986</a> .	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
33	Tesaro Inc. (2016). A Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655016">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655016</a> .	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
34	AstraZeneca. (2017). A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03106987">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03106987</a> .	A1: Abweichende Patientenpopulation
35	Zai Lab (Shanghai) Co Ltd.. (2018). A Study of ZL-2306 (Niraparib) as Maintenance Treatment Following First-line Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der

	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709316">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709316</a> .	Studienmedikation
36	AstraZeneca. (2021). D9319C00001- 1L OC MONO Global RCT. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04884360">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04884360</a> .	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
37	O'Ceirbhail RE, Pérez-Fidalgo JA, Monk BJ, Tusquets I, McCormick C, Fuentes J, Moore RG, Vulsteke C, Shahin MS, Forget F et al. (2022). Efficacy of niraparib by time of surgery and postoperative residual disease status: a post hoc analysis of patients in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. <i>Gynecologic oncology</i> , 166(1), pp.36-43.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
38	Pagkali Antonia, Mamais Ioannis, Michalinos Adamantios, Agouridis Aris P. (2022). Safety Profile of Niraparib as Maintenance Therapy for Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Current oncology (Toronto and Ont.)</i> , 29(1), pp.321-336.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
39	Shao Fengping, Liu Jun, Duan Yaoyun, Li Li, Liu Liqun, Zhang Cai, He Shanyang. (2020). Efficacy and safety of PARP inhibitors as the maintenance therapy in ovarian cancer: A meta-analysis of nine randomized controlled trials. <i>Bioscience Reports</i> , 40(3), pp..	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
40	Simon Sandy, Francis Katherine E, Dalrymple Janene E, Gebiski Val, Lord Sarah J, Friedlander Michael, Lee Chee Khoon. (2022). Adverse events in the placebo arm of maintenance therapy trials in advanced ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Cancer</i> , 170, pp.169-178.	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
41	Stemmer Amos, Shafran Inbal, Stemmer Salomon M, Tsoref Daliah. (2020). Comparison of Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPis) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Cancers</i> , 12(10), pp..	A8: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
42	Tattersall Abigail, Ryan Neil, Wiggans Alison J, Rogozińska Ewelina, Morrison Jo. (2022). Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2022(2), pp..	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
43	GOTIC. (2015). 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. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019560">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019560</a> .	A2: Abweichende Studienmedikation
44	Wu L, Zhu J, Yin R, Wu X, Lou G, Wang J, Gao Y, Kong B, Lu X, Zhou Q et al. (2021). Olaparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA1 and/or BRCA2 mutation: SOLO1 China cohort. <i>Gynecologic oncology</i> , 160(1), pp.175-181.	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation

### 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 Registereinträgen 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

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
1	NCT02855944	pharmaand GmbH and Foundation Medicine. 2017. ARIEL4: A Study of Rucaparib Versus Chemotherapy BRCA Mutant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer Patients. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02855944">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02855944</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
2	NCT01968213	pharmaand GmbH and Foundation Medicine and Myriad Genetics Inc.. 2014. Phase 3 Study of Rucaparib as Switch Maintenance After Platinum in Relapsed High Grade Serous or Endometrioid Ovarian Cancer (ARIEL3). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01968213">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01968213</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
3	NCT02873962	Dana-Farber Cancer Institute and Bristol-Myers Squibb and Clovis Oncology Inc.. 2016. A Phase II Study Of Nivolumab/ Bevacizumab/Rucaparib. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02873962">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02873962</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
4	NCT01891344	pharmaand GmbH and Foundation Medicine and Myriad Genetics Inc.. 2013. A Study of Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (ARIEL2). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01891344">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01891344</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
5	NCT04227522	North Eastern German Society of Gynaecological Oncology and Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest and Clovis Oncology Inc.. 2020. Rucaparib MAintenance After Bevacizumab Maintenance Following Carboplatin Based First Line Chemotherapy in Ovarian Cancer Patients. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04227522">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04227522</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
6	NCT01482715	pharmaand GmbH and Foundation Medicine. 2011. A Study of Oral Rucaparib in Patients With a Solid Tumor (Phase I) or With gBRCA Mutation Ovarian Cancer (Phase II). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01482715">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01482715</a>	A5: Keine RCT
7	NCT03522246	pharmaand GmbH Bristol-Myers Squibb and Gynecologic Oncology Group and European Network of Gynaecological	A3: Abweichende Vergleichstherapie

		Oncological Trial Groups and Foundation Medicine. 2018. A Study in Ovarian Cancer Patients Evaluating Rucaparib and Nivolumab as Maintenance Treatment Following Response to Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03522246">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03522246</a>	
8	NCT03462212	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS and Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mario Negri and Foundation Medicine. 2021. Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carbo-Pacli-Beva-Rucaparib vs Carbo-Pacli-Ruca, Selected According to HRD Status, in Patients With Advanced Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube Cancer, Preceded by a Phase I Dose Escalation Study on Ruca-Beva Combination. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03462212">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03462212</a>	A2: Abweichende Intervention
9	NCT00664781	Cancer Research UK. 2007. Rucaparib(CO-338; Formally Called AG-014699 or PF-0136738) in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer or Advanced Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00664781">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00664781</a>	A5: Keine RCT
10	NCT04676334	pharmaand GmbH. 2021. CATCH-R: A Rollover Study to Provide Continued Access to Rucaparib. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04676334">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04676334</a>	A5: Keine RCT
11	NCT04826198	Cancer Campus Gustave Roussy, Grand Paris. 2020. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04826198">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04826198</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
12	NCT03824704	pharmaand GmbH and Bristol-Myers Squibb and Foundation Medicine. 2019. A Study to Evaluate Rucaparib in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Solid Tumors (ARIES). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03824704">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03824704</a>	A2: Abweichende Intervention
13	NCT03992131	pharmaand GmbH and Gilead Sciences. 2019. A Study to Evaluate Rucaparib in Combination With Other Anticancer Agents in Participants With a Solid Tumor (SEASTAR). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03992131">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03992131</a>	A2: Abweichende Intervention
14	NCT04171700	pharmaand GmbH. 2020. A Study to Evaluate Rucaparib in Participants With Solid Tumors and With Deleterious Mutations in HRR Genes. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04171700">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04171700</a>	A5: Keine RCT
15	NCT02711137	Incyte Corporation. 2016. Open-Label Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02711137">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02711137</a>	A5: Keine RCT
<b>EU Clinical Trials Register</b>			
16	2017-004557-17	Clovis Oncology Inc.. 2018. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study in Ovarian Cancer Patients Evaluating Rucaparib and Nivolumab as Maintenance Treatment Following Response to Front-Line Platinum-Based Chemotherapy.	A3: Abweichende Vergleichstherapie

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004557-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004557-17</a>	
17	2016-000816-14	Clovis Oncology Inc.. 2016. Phase 3 Multicenter, Randomized Study of Rucaparib versus Chemotherapy in Patients with Relapsed, BRCA-Mutant, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000816-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000816-14</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
18	2020-001538-37	Clovis Oncology Inc.. 2021. CATCH-R: A Rollover Study to Provide Continued Access to Clinical Therapy with Rucaparib. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001538-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001538-37</a>	A5: Keine RCT
19	2013-000518-39	Clovis Oncology Inc.. 2014. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Rucaparib as Switch Maintenance Following Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Platinum-Sensitive, High-Grade Serous or Endometrioid Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000518-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000518-39</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
20	2017-002860-42	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE. 2017. A randomized phase II trial of Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatin-Paclitaxel-Rucaparib in patients with advanced (stage III B-C-IV) ovarian, primary peritoneal and Fallopian tube cancer preceded by a phase I dose escalation study on Rucaparib-Bevacizumab combination. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002860-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002860-42</a>	A2: Abweichende Intervention
21	2013-000517-20	Clovis Oncology Inc.. 2013. A Phase 2, Open-Label Study of Rucaparib in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000517-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000517-20</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
22	2019-000399-41	NOGGO e. V.. 2020. Rucaparib MAintenance after Bevacizumab Maintenance following Carboplatin based first line chemotherapy in Ovarian Cancer patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000399-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000399-41</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
23	2018-004207-39	AGO Research GmbH. 2021. A randomized phase II trial of Mirvetuximab soravtansine (IMGN853), in folate receptor alpha (FR $\alpha$ ) high recurrent ovarian cancer eligible for platinum-based chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004207-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004207-39</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
24	2017-004780-13	NHS Greater Glasgow and Clyde. 2018. An open-label, randomised, phase II trial of ruCaparib combined with Nivolumab +/- Ipilimumab to augment response in	A1: Abweichende Patientenpopulation

		homologous repair deficient patients with relapsed Ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004780-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004780-13</a>	
25	2011-004250-26	Clovis Oncology Inc.. 2012. A Phase I/II, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic, and Preliminary Efficacy Study of Oral Rucaparib in Patients with gBRCA Mutation Ovarian Cancer, or Other Solid Tumor. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004250-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004250-26</a>	A5: Keine RCT
26	2006-002348-27	Cancer Research UK. 2007. A Cancer Research UK Phase II Proof of Principle Trial of the activity of the PARP-1 inhibitor, AG-014699, in known carriers of a BRCA 1 or BRCA 2 mutation with locally advanced or metastatic breast or advanced ovarian cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002348-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002348-27</a>	A5: Keine RCT
27	2017-002641-29	Incyte Corporation. 2018. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002641-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002641-29</a>	A5: Keine RCT
<b>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</b>			
28	NCT04826198	Cancer Campus Gustave Roussy, Grand Paris. 2021. An Open-label, Multicentric, Phase Ib/II Study to Assess the Safety and Efficacy of AsiDNATM, a DNA Repair Inhibitor, Administered Intravenously in Addition to Niraparib in Patients With Relapsed Platinum Sensitive Ovarian Cancer Already Treated With Niraparib Since at Least 6 Months. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04826198">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04826198</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
29	NCT04676334	zr Pharma & GmbH. 2020. CATCH-R: A Rollover Study to Provide Continued Access to Clinical Therapy With Rucaparib. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04676334">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04676334</a>	A5: Keine RCT
30	NCT04227522	North Eastern German Society of Gynaecological Oncology. 2019. Rucaparib MAintenance After Bevacizumab Maintenance Following Carboplatin Based First Line Chemotherapy in Ovarian Cancer Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04227522">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04227522</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
31	NCT03992131	pharmaand GmbH. 2019. SEASTAR: A Phase 1b/2, Open-label, Parallel Arm Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Oral Rucaparib in Combination With Other Anticancer Agents in Patients With a Solid Tumor. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03992131">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03992131</a>	A2: Abweichende Intervention
32	JPRN-jRCT2080224597	Clovis Oncology Inc. and CMIC Co. Ltd.. 2019. ATHENA (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study in Ovarian Cancer Patients Evaluating Rucaparib and Nivolumab as Maintenance Treatment Following Response to Front-Line Platinum-Based Chemotherapy).	A3: Abweichende Vergleichstherapie



		<a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224597">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224597</a>	
33	NCT03824704	zr Pharma & GmbH. 2019. A Phase 2, Open-label Study to Evaluate Rucaparib in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Solid Tumors (ARIES). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03824704">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03824704</a>	A2: Abweichende Intervention
34	NCT03522246	pharmaand GmbH. 2018. ATHENA (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Phase 3 Study in Ovarian Cancer Patients Evaluating Rucaparib and Nivolumab as Maintenance Treatment Following Response to Front-Line Platinum-Based Chemotherapy). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03522246">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03522246</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
35	NCT03462212	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. 2018. A Randomized, Molecular Driven Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatin-Paclitaxel-Rucaparib, Selected According to HRD Status, in Patients With Advanced (Stage III B-C-IV) Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube Cancer Preceded by a Phase I Dose Escalation Study on Rucaparib-Bevacizumab Combination. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03462212">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03462212</a>	A2: Abweichende Intervention
36	ISRCTN10490346	NHS Greater Glasgow and Clyde. 2018. An open-label, randomised, phase I/II trial of ruCaparib combined with Nivolumab +/- Ipilimumab to augment response in homologous repair deficient patients with relapsed Ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer (CeNturION). <a href="https://www.isrctn.com/ISRCTN10490346">https://www.isrctn.com/ISRCTN10490346</a>	A2: Abweichende Intervention
37	NCT02873962	Dana-Farber Cancer Institute. 2016. A Phase II Study With a Safety lead-in of Nivolumab in Combination With Bevacizumab or in Combination With Bevacizumab and Rucaparib for the Treatment of Relapsed Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02873962">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02873962</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
38	NCT02855944	zr Pharma & GmbH. 2016. ARIEL4 (Assessment of Rucaparib In Ovarian CancEr Trial): A Phase 3 Multicenter, Randomized Study of Rucaparib Versus Chemotherapy in Patients With Relapsed, BRCA Mutant, High Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02855944">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02855944</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
39	NCT01968213	zr Pharma & GmbH. 2013. A Study of Rucaparib as Switch Maintenance Following Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive, High-Grade Serous or Endometrioid Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer ( ARIEL3 ). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01968213">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01968213</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
40	EUCTR2013-000517-20-GB	Clovis Oncology Inc.. 2013. A Phase 2, Open-Label Study of Rucaparib in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2013-000517-20	
41	NCT01482715	zur Pharma & GmbH. 2011. A Phase I/II, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic, and Preliminary Efficacy Study of Oral Rucaparib in Patients With gBRCA Mutation Ovarian Cancer or Other Solid Tumor. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01482715">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01482715</a>	A5: Keine RCT
42	EUCTR2006-002348-27-GB	Cancer Research UK. 2007. A Cancer Research UK Phase II Proof of Principle Trial of the activity of the PARP-1 inhibitor, AG-014699, in known carriers of a BRCA 1 or BRCA 2 mutation with locally advanced or metastatic breast or advanced ovarian cancer - BRCA PARP inhibitor study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002348-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002348-27</a>	A5: Keine RCT
<b>Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)</b>			
43	2016-002807-24	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2023. A Phase 2, Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-ONcology Study in Participants with Advanced Gastric Cancers (FRACTION-Gastric Cancers). <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-3288_01-2-0-8353FE-20230509132827.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-3288_01-2-0-8353FE-20230509132827.pdf</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT03759600	Takeda. 2018. Japan Phase 2 Study of Niraparib in Participants With Advanced, Relapsed Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03759600">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03759600</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
2	NCT03759587	Takeda. 2018. Japan Phase 2 Study of Niraparib (Maintenance Therapy) in Participants With Relapsed Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03759587">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03759587</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
3	NCT04376073	Jihong Liu and Sun Yat-sen University. 2020. Anlotinib and Niraparib Dual Therapy Evaluation in Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04376073">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04376073</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
4	NCT03326193	Tesaro Inc.. 2017. A Study of Niraparib Combined With Bevacizumab Maintenance Treatment in Participants With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03326193">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03326193</a>	A5: Keine RCT
5	NCT01661868	Dana-Farber Cancer Institute. 2012. Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01661868">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01661868</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
6	NCT02889900	AstraZeneca, Myriad Genetic Laboratories Inc. and Merck Sharp & Dohme LLC. 2017. Efficacy and Safety Study of Cediranib in Combination With Olaparib in	A1: Abweichende Patientenpopulation

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

		Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02889900">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02889900</a>	
7	NCT05233982	National Cancer Institute Naples. 2021. MITO 35a: Olaparib Maintenance Therapy in Newly Diagnosed BRCA Wild-type Advanced Ovarian, Fallopian Tube and Primitive Peritoneal Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05233982">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05233982</a>	A5: Keine RCT
8	NCT05009082	AGO Study Group and European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups. 2022. Niraparib vs Niraparib Plus Bevacizumab in Patients With Platinum/Taxane-based Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05009082">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05009082</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
9	NCT05887609	Denver University of Colorado and ImmunoGen Inc.. 2023. An Evaluation of Maintenance Therapy Combination Mirvetuximab Soravtansine and Olaparib. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05887609">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05887609</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
10	NCT04217798	Peking Union Medical College Hospital and Zai Lab Co. Ltd.. 2020. Efficacy and Safety of Niraparib Combined With Oral Etoposide in Platinum Resistant/Refractory Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04217798">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04217798</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
11	NCT05641506	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2022. A Chinese Patent Medicine Yangzhengxiaoji Capsule to Improve the Nausea of Niraparib in the Maintenance Treatment in Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05641506">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05641506</a>	A5: Keine RCT
12	NCT05385068	Peking Union Medical College Hospital and Zai Lab Co. Ltd.. 2022. A Phase II Trial to Explore Niraparib and Anlotinib Maintenance Retreatment in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer Patients Previously Treated With PARPi. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05385068">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05385068</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
13	NCT04417192	National Cancer Center Hospital East and Merck Sharp & Dohme LLC. 2020. Olaparib Monotherapy and Olaparib + Pembrolizumab Combination Therapy for Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04417192">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04417192</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
14	NCT03161132	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario and AstraZeneca. 2017. Resistant Ovarian Cancer, Olaparib and Liposomal Doxorubicin. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03161132">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03161132</a>	A2: Abweichende Intervention
15	NCT06120972	MD Alexander B Olawaiye, AstraZeneca and University of Pittsburgh. 2023. Upfront Maintenance Olaparib in Advanced Ovarian Cancer BRCAwt Patients With Known Homologous Recombination Deficiency. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06120972">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06120972</a>	A5: Keine RCT

16	NCT05183984	ARCAGY/ GINECO GROUP. 2022. Niraparib With beVAcizumab After Complete cytoreductionN in Patients With ovArian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05183984">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05183984</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
17	NCT05990192	United Kingdom Institute of Cancer Research and Royal Marsden NHS Foundation Trust. 2024. SBRT Alone or Followed by Niraparib for Oligometastases or Oligoprogression in Ovarian Cancer Following PARPi Therapy. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05990192">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05990192</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
18	NCT04507841	Tongji Hospital, Qilu Hospital of Shandong University, Hubei Cancer Hospital, Hunan Cancer Hospital, Obstetrics, Gynecology Hospital of Zhejiang University, Sun Yat-sen University, Anhui Provincial Cancer Hospital, Jilin Provincial Tumor Hospital, First Affiliated Hospital of Suzhou Medical College, Renmin Hospital of Wuhan University and Guangdong Provincial People's Hospital. 2020. Niraparib for the Neoadjuvant Treatment of Unresectable Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04507841">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04507841</a>	A5: Keine RCT
19	NCT04284852	The University of Hong Kong. 2020. Niraparib Maintenance in Patients With Advanced Ovarian Cancer at Neoadjuvant Setting. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04284852">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04284852</a>	A5: Keine RCT
20	NCT04377087	Sarah E Taylor, American Society of Clinical Oncology and University of Pittsburgh. 2020. Delayed Initiation of Olaparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04377087">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04377087</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
21	NCT04392102	Zai Lab Co. Ltd. and Zai Lab Ltd.. 2020. A Study of Niraparib in Patients With Relapsed Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04392102">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04392102</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
22	NCT04742075	Nordic Society of Gynaecological Oncology - Clinical Trials Unit, North Eastern German Society of Gynaecological Oncology, Belgian Gynaecological Oncology Group, Hellenic Cooperative Oncology Group, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Austria and European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups. 2021. Olaparib, Durvalumab and UV1 in Relapsed Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04742075">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04742075</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
23	NCT05255471	Naples National Cancer Institute. 2022. MITO 35B: Olaparib Beyond Progression Compared to Platinum Chemotherapy After Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer Patients. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05255471">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05255471</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
24	NCT04669002	Ellipses Pharma. 2020. EP0057 in Combination With Olaparib in Advanced Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04669002">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04669002</a>	A2: Abweichende Intervention

25	NCT04239014	AstraZeneca and Parexel. 2020. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04239014">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04239014</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
26	NCT03983226	Shanghai Gynecologic Oncology Group, Fudan University, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Zhejiang Cancer Hospital and Sun Yat-sen University. 2019. Surgery and Niraparib in Secondary Recurrent Ovarian Cancer (SOC-3 Trial). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03983226">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03983226</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
27	NCT02354586	Tesaro Inc., Facing Our Risk of Cancer Empowered and Myriad Genetics Inc.. 2015. A Study of Niraparib in Patients With Ovarian Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02354586">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02354586</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
28	NCT03891576	Mario Negri Institute for Pharmacological Research and North Eastern German Society of Gynaecological Oncology. 2019. Newton Study (NEW Dosing mainTenance Therapy Ovarian caNcer). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03891576">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03891576</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
29	NCT03106987	AstraZeneca and European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups. 2017. A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03106987">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03106987</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
30	NCT02340611	Toronto University Health Network and AstraZeneca. 2015. A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02340611">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02340611</a>	A5: Keine RCT
31	NCT03278717	London University College. 2018. Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03278717">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03278717</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
32	NCT03402841	AstraZeneca, Iqvia Pty Ltd, Myriad Genetics Inc., Covance, Theradex and Parexel. 2018. Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03402841">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03402841</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
33	NCT05126342	AGO Research GmbH and GlaxoSmithKline. 2023. Study to Estimate Efficacy of Combining Dostarlimab and Niraparib in Relapsed EOC After Treatment With PARPi. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05126342">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05126342</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
34	NCT03314740	Mario Negri Institute for Pharmacological Research and AstraZeneca. 2017. Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03314740">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03314740</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation

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

35	NCT02489006	Toronto University Health Network. 2016. A Study of Olaparib Prior to Surgery and Chemotherapy in Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02489006">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02489006</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
36	NCT03806049	Nordic Society of Gynaecological Oncology - Clinical Trials Unit. 2019. Trial Comparing Niraparib-bevacizumab-Dostarlimab and Niraparib-bevacizumab to Standard of Care in Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03806049">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03806049</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
37	NCT04734665	Yonsei University and Takeda. 2021. Niraparib and Bevacizumab Maintenance Therapy in Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer Patients Previously Treated With a PARP Inhibitor. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04734665">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04734665</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
38	NCT02983799	AstraZeneca. 2016. Olaparib Tablets as a Treatment for Ovarian Cancer Subjects With Different HRD Tumor Status. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02983799">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02983799</a>	A5: Keine RCT
39	NCT04729387	Novartis Pharmaceuticals and Novartis. 2021. Alpelisib Plus Olaparib in Platinum-resistant/Refractory, <i>High-grade</i> Serous Ovarian Cancer, With no Germline BRCA Mutation Detected. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04729387">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04729387</a>	A2: Abweichende Intervention
40	NCT03117933	University of Oxford and AstraZeneca. 2017. Olaparib +/- Cediranib or Chemotherapy in Patients With Platinum-resistant Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03117933">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03117933</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
41	NCT00753545	AstraZeneca. 2008. Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00753545">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00753545</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
42	NCT01847274	Tesaro Inc., European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups, Myriad Genetics Inc., US Oncology Research, Sarah Cannon, Cooperative Ovarian Cancer Group and Facing Our Risk of Cancer Empowered. 2013. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01847274">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01847274</a>	A2: Abweichende Intervention
43	NCT04861181	Hospices Civils de Lyon. 2021. NIRAPK : Study of the Relationship(s) Between Clinical, Biological and Pharmacokinetic Metrics and Toxicities When Niraparib is Used as Maintenance Treatment for Ovarian Cancer Patients. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04861181">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04861181</a>	A5: Keine RCT
44	NCT02476968	AstraZeneca. 2015. To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02476968">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02476968</a>	A5: Keine RCT

45	NCT02392676	AstraZeneca and Myriad Genetic Laboratories Inc.. 2016. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02392676">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02392676</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
46	NCT01081951	AstraZeneca. 2010. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01081951">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01081951</a>	A2: Abweichende Intervention
47	NCT04679064	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS and GlaxoSmithKline. 2020. Trial on Niraparib-TSR-042 (Dostarlimab) vs Physician's Choice CHEmotherapy in Recurrent, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer Patients Not Candidate for Platinum Retreatment. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04679064">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04679064</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
48	NCT04091204	Naples National Cancer Institute. 2019. Olaparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer Wild Type for Germline and Somatic BRCA 1 and 2 Genes: The MITO 31 Translational Study. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04091204">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04091204</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
49	NCT03470805	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario, AstraZeneca and Apices Soluciones S.L.. 2018. Olaparib After Response to Trabectedin-pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Carcinoma. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03470805">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03470805</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
50	NCT03955471	Tesaro Inc. and Gynecologic Oncology Group. 2019. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Participants With Platinum Resistant Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03955471">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03955471</a>	A2: Abweichende Intervention
51	NCT05751629	Tesaro Inc.. 2018. Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TSR-042, Bevacizumab, and Niraparib in Participants With Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05751629">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05751629</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
52	NCT02282020	AstraZeneca, Myriad Genetic Laboratories Inc. and Merck Sharp & Dohme LLC. 2015. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02282020">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02282020</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
53	NCT03740165	Merck Sharp & Dohme LLC, European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups and Gynecologic Oncology Group. 2018. 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)	A2: Abweichende Intervention

		(MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43/GOG-3036). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03740165">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03740165</a>	
54	NCT04361370	Yonsei University. 2020. Olaparib Maintenance With Pembrolizumab & Bevacizumab in BRCA Non-mutated Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04361370">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04361370</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
55	NCT05952453	University of Alabama at Birmingham and Merck Sharp & Dohme LLC. 2023. Newly Diagnosed Stage III/IV Ovarian Cancer, Neoadjuvant Carbo/Taxol/Pembro, Maintenance Olaparib/Pembro. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05952453">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05952453</a>	A5: Keine RCT
56	NCT03752216	ARCAGY/ GINECO GROUP and Tesaro Inc.. 2019. Niraparib and Quality Of Life is a Longitudinal Study Evaluating in Real Life the Tolerability of Niraparib. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03752216">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03752216</a>	A5: Keine RCT
57	NCT02655016	Tesaro Inc., Gynecologic Oncology Group, European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups and Myriad Genetics Inc.. 2016. A Study of Niraparib (GSK3985771) Maintenance Treatment in Participants With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02655016">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02655016</a>	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
58	NCT03783949	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven and European Commission. 2018. European Trial on Enhanced DNA Repair Inhibition in Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03783949">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03783949</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
59	NCT03602859	Tesaro Inc. and European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups. 2018. A Comparison of Platinum-based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care (SOC) Platinum-based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03602859">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03602859</a>	A2: Abweichende Intervention
60	NCT04644289	AGO Research GmbH. 2022. WoO: Window of Opportunity Trial of Olaparib and Durvalumab in Histologically Proven EOC. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04644289">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04644289</a>	A5: Keine RCT
61	NCT05187208	Seoul National University Hospital, Yonsei University, Asan Medical Center, Samsung Medical Center and Takeda. 2022. PARP Inhibitor Oral Maintenance in Low-Risk Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05187208">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05187208</a>	A5: Keine RCT
62	NCT03737643	AstraZeneca, European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups, GOG Foundation Inc. and Myriad Genetic Laboratories Inc.. 2019. Durvalumab Treatment in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib Treatment in Advanced Ovarian Cancer Patients.	A2: Abweichende Intervention



		<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03737643">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03737643</a>	
63	NCT02477644	Arcagy Research, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Germany, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Austria, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario, Belgian Gynaecological Oncology Group, Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer, gynecologic malignancies, Mario Negri Gynecologic Oncology group, Nordic Society of Gynaecological Oncology - Clinical Trials Unit and Gynecologic Oncology Trial & Investigation Consortium. 2015. Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02477644">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02477644</a>	A2: Abweichende Intervention
64	NCT03534453	AstraZeneca. 2018. Olaparib Tablets Maintenance Monotherapy Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03534453">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03534453</a>	A5: Keine RCT
65	NCT04015739	ARCAGY/ GINECO GROUP. 2019. Tri Association in Patient With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Relapse. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04015739">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04015739</a>	A2: Abweichende Intervention
66	NCT00494442	AstraZeneca and KuDOS Pharmaceuticals Limited. 2007. Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00494442">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00494442</a>	A5: Keine RCT
67	NCT05961124	Sunnybrook Health Sciences Centre and GlaxoSmithKline. 2023. Alternative Dosing Of Niraparib To Decrease Dose Interruption In First Line Maintenance Treatment For Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05961124">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05961124</a>	A5: Keine RCT
68	NCT03579316	M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute. 2018. Adavosertib With or Without Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03579316">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03579316</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
69	NCT00628251	AstraZeneca. 2008. Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00628251">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00628251</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
70	NCT05065021	Toronto University Health Network and GlaxoSmithKline. 2023. Using Genetic Profile to Determine the Treatment for Patients With Ovarian Cancer Who Previously Received a PARP-inhibitor. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05065021">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05065021</a>	A5: Keine RCT
71	NCT05335993	CanariaBio Inc. and Veristat LLC. 2022. A Clinical Study Evaluating a Combination of Oregovomab and Niraparib in Adult Women With Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer.	A1: Abweichende Patientenpopulation

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

		<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05335993">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05335993</a>	
72	NCT04884360	AstraZeneca. 2021. D9319C00001- 1L OC Mono Global RCT. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04884360">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04884360</a>	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
73	NCT04330040	AstraZeneca. 2020. Prospective Multicentre Phase-IV Clinical Trial of Olaparib in Indian Patients With Ovarian and Metastatic Breast Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04330040">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04330040</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
74	NCT05460000	North Eastern German Society of Gynaecological Oncology and Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. 2022. Niraparib Maintenance After Carboplatin and Paclitaxel in optimalLly debUlked Advanced HRDpositive <i>High-grade</i> Ovarian Cancer patientS in First Line Therapy. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05460000">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05460000</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
75	NCT05130515	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University, Zai Lab Co. Ltd. and Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. Ltd.. 2021. Anlotinib Combined With Niraparib Dual Therapy in Platinum-resistant Recurrent Ovarian Clear Cell Carcinoma. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05130515">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05130515</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
76	NCT04261465	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. 2019. NUVOLA TRIAL Open-label Multicentre Study. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04261465">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04261465</a>	A5: Keine RCT
77	NCT03709316	Zai Lab Co. Ltd. and Zai Lab Ltd.. 2018. A Study of ZL-2306 (Niraparib) as Maintenance Treatment Following First-line Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03709316">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03709316</a>	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
78	NCT05523440	University of Oklahoma and GlaxoSmithKline. 2023. Bevacizumab and/or Niraparib in Patients With Recurrent Endometrial and/or Ovarian Cancer With ARID1A Mutation. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05523440">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05523440</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
79	NCT02571725	New Mexico Cancer Care Alliance. 2016. PARP-inhibition and CTLA-4 Blockade in BRCA-deficient Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02571725">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02571725</a>	A5: Keine RCT
80	NCT01874353	AstraZeneca, European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups, Myriad Genetic Laboratories Inc. and Merck Sharp & Dohme LLC. 2013. Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01874353">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01874353</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation

81	NCT03705156	Zai Lab Co. Ltd. and Zai Lab Ltd.. 2017. Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of ZL-2306 (Niraparib) in Ovarian Cancer Patient. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03705156">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03705156</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
82	NCT02354131	Nordic Society of Gynaecological Oncology - Clinical Trials Unit, European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups, Gynecologic Cancer Intergroup, University of Utah, Massachusetts General Hospital and Myriad Genetics Inc.. 2015. Niraparib Versus Niraparib-bevacizumab Combination in Women With Platinum-sensitive Epithelial Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02354131">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02354131</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
83	NCT00679783	AstraZeneca and British Columbia Cancer Agency. 2008. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00679783">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00679783</a>	A5: Keine RCT
84	NCT03598270	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario, Hoffmann-La Roche, GlaxoSmithKline, AGO Study Group, Belgian Gynaecological Oncology Group, ARCAGY/ GINECO GROUP, Israeli Society of Gynecologic Oncology and MaNGO. 2018. Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03598270">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03598270</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
85	NCT05158062	MD Kosei Hasegawa, PhD and Saitama Medical University International Medical Center. 2022. Pembrolizumab and Bevacizumab With Chemotherapy Followed by Pembrolizumab, Bevacizumab and Olaparib in Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05158062">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05158062</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
86	NCT05311579	Lei Li and Peking Union Medical College Hospital. 2022. Niraparib Plus Anlotinib for Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05311579">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05311579</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
87	NCT04826198	Cancer Campus Gustave Roussy, Grand Paris. 2020. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04826198">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04826198</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
88	NCT05198804	Beta Inc. K-Group, a wholly owned subsidiary of Zentalis Pharmaceuticals Inc. 2022. A Study of ZN-c3 and Niraparib in Subjects With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05198804">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05198804</a>	A2: Abweichende Intervention
89	NCT05200260	Shanghai Gynecologic Oncology Group and Fudan University. 2022. Surgery Combined With Maintenance Targeted Therapy in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05200260">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05200260</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie

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

90	NCT01844986	AstraZeneca, GOG Foundation, Myriad Genetic Laboratories Inc. and Merck Sharp & Dohme LLC. 2013. Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01844986">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01844986</a>	A2: Keine patientenindividuelle Zuordnung der Studienmedikation
91	NCT02345265	National Cancer Institute. 2016. Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02345265">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02345265</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
92	NCT04556071	Xiaoxiang Chen and Jiangsu Cancer Institute & Hospital. 2020. Efficacy and Safety of Niraparib Combined With Bevacizumab in Platinum Refractory/Resistant Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04556071">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04556071</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
93	NCT02953457	Roswell Park Cancer Institute and AstraZeneca. 2017. Olaparib, Durvalumab, and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer With BRCA1 or BRCA2 Mutation. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02953457">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02953457</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
94	NCT04034927	National Cancer Institute and NRG Oncology. 2019. Testing the Addition of an Immunotherapy Drug, Tremelimumab, to the PARP Inhibition Drug, Olaparib, for Recurrent Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04034927">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04034927</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
95	NCT02822157	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven and AstraZeneca. 2016. Circulating Tumor DNA Guiding (Olaparib) Lynparza® Treatment in Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02822157">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02822157</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
96	NCT04566952	Xiaoxiang Chen and Jiangsu Cancer Institute & Hospital. 2020. Anlotinib Combined With Dose-reduced Olaparib in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04566952">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04566952</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
97	NCT05659381	GOG Foundation and GlaxoSmithKline. 2023. Heated Intraperitoneal Chemotherapy Followed by Niraparib for Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05659381">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05659381</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
98	NCT05295589	National Cancer Institute and NRG Oncology. 2022. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05295589">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05295589</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
99	NCT01650376	Swedish Medical Center and AstraZeneca. 2012. Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01650376">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01650376</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation

100	NCT02446600	National Cancer Institute, AstraZeneca and NRG Oncology. 2016. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02446600">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02446600</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
101	NCT03574779	Tesaro Inc.. 2018. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Novel Treatment Combinations in Participants With Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03574779">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03574779</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
102	NCT02502266	National Cancer Institute, Canadian Cancer Trials Group and NRG Oncology. 2016. Testing the Combination of Cediranib and Olaparib in Comparison to Each Drug Alone or Other Chemotherapy in Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02502266">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02502266</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
103	NCT02657889	Tesaro Inc. and Merck Sharp & Dohme LLC. 2016. Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02657889">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02657889</a>	A2: Abweichende Intervention
104	NCT04780945	Leiden University Medical Center, Erasmus Medical Center and University Medical Center Groningen. 2019. Functional Analysis of BRCAness. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04780945">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04780945</a>	A5: Keine RCT
105	NCT05672095	City of Hope Medical Center and National Cancer Institute. 2023. Niraparib and Selenium for the Treatment of Recurrent BRCA Negative Platinum Resistant Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05672095">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05672095</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
106	NCT03462342	University of Pennsylvania, AstraZeneca and Myriad Genetics Inc.. 2018. Combination ATR and PARP Inhibitor (CAPRI) Trial With AZD6738 and Olaparib in Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03462342">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03462342</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
107	NCT03699449	Yonsei University, AstraZeneca, Samsung Genomic Institute, Seoul National University Hospital, Samsung Medical Center and Korean Gynecologic Oncology Group. 2018. An uMBrella Study of BIomarker-driven Targeted Therapy In Patients With Platinum-resistant Recurrent OvariaN Cancer(AMBITION). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03699449">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03699449</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
108	NCT01116648	National Cancer Institute. 2010. Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01116648">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01116648</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
109	NCT06036966	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2023. The Efficacy and Safety of Hetrombopag in Primary Prevention of Thrombocytopenia Induced by the Niraparib	A5: Keine RCT

		Maintenance in Advanced Ovarian Cancer Patients. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06036966">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06036966</a>	
110	NCT04024254	Rush University Medical Center. 2020. A Study of Serum Folate Levels in Patients Treated With Olaparib. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04024254">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04024254</a>	A5: Keine RCT
111	NCT04421963	AstraZeneca. 2020. Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Olaparib. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04421963">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04421963</a>	A5: Keine RCT
112	NCT04641247	GlaxoSmithKline. 2021. A Long-term Treatment Extension Study of Niraparib in Participants Who Completed a Prior GlaxoSmithKline/TESARO-sponsored Niraparib Study. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04641247">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04641247</a>	A5: Keine RCT
113	NCT04931342	Hoffmann-La Roche, GOG Foundation and European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups. 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Biomarker-Driven Therapies in Patients With Persistent or Recurrent Rare Epithelial Ovarian Tumors. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04931342">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04931342</a>	A5: Keine RCT
114	NCT04739800	National Cancer Institute and NRG Oncology. 2021. Comparison of Standard of Care Treatment With a Triplet Combination of Targeted Immunotherapeutic Agents. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04739800">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04739800</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
115	NCT05554328	National Cancer Institute and NRG Oncology. 2023. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05554328">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05554328</a>	A2: Abweichende Intervention
116	NCT02208375	M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute. 2014. mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02208375">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02208375</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
117	NCT05700669	Onxeo. 2023. Study To Assess Safety And Efficacy Of AsiDNA In Combination With Olaparib In Participants With Recurrent Solid Tumors. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05700669">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05700669</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
118	NCT02264678	AstraZeneca. 2014. Ascending Doses of Ceralasertib in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02264678">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02264678</a>	A5: Keine RCT

119	NCT06121401	Mario Negri Institute for Pharmacological Research and AstraZeneca. 2023. First Line Treatment With Olaparib in Combination With Bevacizumab in HRD Positive Patients. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06121401">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06121401</a>	A5: Keine RCT
120	NCT02684318	Andrés Poveda, M.D., AstraZeneca and PharmaMar. 2015. Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02684318">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02684318</a>	A2: Abweichende Intervention
121	NCT04999605	Akeso. 2021. A Study of AK112 Combined With PARP Inhibitor in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04999605">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04999605</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
122	NCT01905592	Tesaro Inc., European Organisation for Research, Treatment of Cancer - EORTC, Breast International Group, Myriad Genetic Laboratories Inc., US Oncology Research, Sarah Cannon and Facing Our Risk of Cancer Empowered. 2014. A Phase III Trial of Niraparib Versus Physician's Choice in HER2 Negative, Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01905592">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01905592</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
123	NCT05252390	Nuvation Bio Inc. 2022. NUV-868 as Monotherapy and in Combination With Olaparib or Enzalutamide in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05252390">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05252390</a>	A2: Abweichende Intervention
124	NCT06065059	Tango Therapeutics Inc.. 2023. Study to Evaluate TNG348 Alone and With a PARP Inhibitor in Patients With BRCA 1/2 Mutant or HRD+ Solid Tumors. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06065059">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06065059</a>	A2: Abweichende Intervention
125	NCT03651206	ARCAGY/ GINECO GROUP and Tesaro Inc. 2020. Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03651206">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03651206</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
126	NCT05949424	University Medical Center Groningen. 2023. OPTI - DOSE: Optimal Dosing of Oral Anticancer Drugs in Older Adults. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05949424">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05949424</a>	A5: Keine RCT
127	NCT05564377	National Cancer Institute. 2023. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Locally Advanced or Advanced Solid Tumors, The ComboMATCH Screening Trial. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05564377">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05564377</a>	A5: Keine RCT

128	NCT03660826	National Cancer Institute and NRG Oncology. 2018. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03660826">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03660826</a>	A2: Abweichende Intervention
129	NCT02734004	AstraZeneca and Iqvia Pty Ltd. 2016. A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02734004">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02734004</a>	A2: Abweichende Intervention
130	NCT04065269	United Kingdom Institute of Cancer Research, Cancer Research UK and AstraZeneca. 2019. ATr Inhibitor in Combination With Olaparib in Gynaecological Cancers With ARID1A Loss or no Loss. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04065269">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04065269</a>	A2: Abweichende Intervention
131	NCT02484404	National Cancer Institute and National Institutes of Health Clinical Center. 2015. 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. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02484404">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02484404</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
132	NCT04410887	Ruijin Hospital. 2020. Neoadjuvant Chemotherapy With PISOXO for Locally-invaded-gastric Cancer (LIGC). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04410887">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04410887</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
<b>EU Clinical Trials Register</b>			
133	2020-000146-33	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE. 2020. Randomized phase III trial on Niraparib-TSR-042 (dostarlimab) vs physician's choice CHEmotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platinum retreatment: NiTCHE trial (MITO 33). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
134	2018-004207-39	AGO Research GmbH. 2021. A randomized phase II trial of Mirvetuximab soravtansine (IMGN853), in folate receptor alpha (FR $\alpha$ ) high recurrent ovarian cancer eligible for platinum-based chemotherapy.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004207-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004207-39</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation



135	2017-002808-28	Princess Margaret Cancer Centre. 2017. Olala Trial: A Retrospective/Prospective Analysis of Characterization of the Long-Term Responders on Olaparib in Solid Tumours. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002808-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002808-28</a>	A5: Keine RCT
136	2014-004269-26	Nordic Society of Gynaecological Oncology - Clinical Trial Unit. 2015. Niraparib versus niraparib-bevacizumab combination in Women with platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Part 1: AVANOVA1 - A phase I study to evaluate the safety and tolerability of bevacizumab-niraparib combination therapy and determine the Recommended Phase 2 Dose (RP2D) in Women with platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Part 2: AVANOVA2 - A two-arm, open-label, phase II randomized study to evaluate the efficacy of niraparib versus niraparib-bevacizumab combination in Women with platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004269-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004269-26</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
137	2017-004632-11	AstraZeneca AB. 2018. 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).. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11</a>	A2: Abweichende Intervention
138	2013-001211-75	AstraZeneca AB. 2013. 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 Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
139	2020-004936-72	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2021. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004936-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004936-72</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation

140	2016-004850-14	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario. 2017. 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 Tube Cancer Patients.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004850-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004850-14</a>	A5: Keine RCT
141	2020-005960-68	Astrazeneca AB. 2021. 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 Endometrioid Ovarian Cancer Following Response to Standard First-line Platinum-based Chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005960-68">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005960-68</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
142	2021-000244-21	ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - IRCCS FONDAZIONE PASCALE. 2021. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000244-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000244-21</a>	A5: Keine RCT
143	2020-005101-12	AGO Research GmbH. 2021. 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 in histologically proven <i>high-grade</i> epithelial ovarian cancer (EOC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005101-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005101-12</a>	A5: Keine RCT
144	2021-001271-16	AGO Research GmbH. 2022. Niraparib vs Niraparib in combination with Bevacizumab in patients with carboplatin-taxane based chemotherapy in advanced ovarian cancer (A multicentre randomised phase III trial). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001271-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001271-16</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
145	2016-004700-56	NKI-AVL. 2017. Exploratory study of neo-adjuvant treatment with carboplatin, paclitaxel and pembrolizumab in primary stage IV serous ovarian cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004700-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004700-56</a>	A5: Keine RCT

146	2013-003839-30	AstraZeneca AB. 2014. A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germline BRCA1/2 mutations and high risk HER2 negative primary breast cancer who have completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003839-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003839-30</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
147	2017-004058-40	Katholieke Universiteit Leuven. 2018. A multicentre, open-label, three-arm randomised Phase II trial assessing the safety and efficacy of the HSP90 inhibitor Ganetespib in combination with Carboplatin followed by maintenance treatment with Niraparib versus Ganetespib plus Carboplatin followed by Ganetespib and Niraparib versus Carboplatin in combination with standard chemotherapy followed by Niraparib maintenance treatment in platinum-sensitive ovarian cancer patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004058-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004058-40</a>	A2: Abweichende Intervention
148	2015-003883-36	The Christie NHS Foundation Trust. 2017. Single arm feasibility of multi-maintenance olaparib after disease recurrence in participants with platinum sensitive BRCAm <i>high-grade</i> serous ovarian cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003883-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003883-36</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
149	2015-000952-11	TESARO Inc.. 2016. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000952-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000952-11</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
150	2021-000245-41	ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - IRCCS FONDAZIONE PASCALE. 2021. 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000245-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000245-41</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
151	2017-000161-75	University College London. 2017. 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 following a response to platinum-based chemotherapy.	A1: Abweichende Patientenpopulation

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000161-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000161-75</a>	
152	2021-004278-76	ARCAGY-GINECO. 2021. A Randomized Study of Paclitaxel – Carboplatin followed by maintenance Niraparib compared to Paclitaxel – Carboplatin – Bevacizumab followed by maintenance Niraparib + Bevacizumab in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following a Front-Line Complete Cytoreductive Surgery. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004278-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004278-76</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
153	2016-002573-35	Toronto University Health Network. 2019. A Phase II, Open-Label, Randomized, Multi-Centre Study, of Neoadjuvant Olaparib in Patients with Platinum Sensitive Recurrent High Grade Serous Ovarian/Primary Peritoneal or Fallopian tube Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002573-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002573-35</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
154	2019-003791-39	AstraZeneca AB. 2020. 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 have Previously Received PARP Inhibitor Maintenance Treatment. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003791-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003791-39</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
155	2015-000734-30	AstraZeneca AB. 2015. 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 BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy (ORZORA). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000734-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000734-30</a>	A5: Keine RCT
156	2019-004682-40	Novartis Pharma AG. 2021. 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 agent cytotoxic chemotherapy, in participants with no germline BRCA mutation detected, platinum-resistant or refractory, <i>high-grade</i> serous ovarian cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004682-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004682-40</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
157	2017-001192-23	Toronto University Health Network. 2017. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001192-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001192-23</a>	A5: Keine RCT
158	2014-004027-52	ARCAGY Research. 2015. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or	A2: Abweichende Intervention

		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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52</a>	
159	2016-000559-28	University of Oxford. 2017. Randomised phase II Trial of olaparib, chemotherapy or olaparib and cediranib in patients with platinum-resistant ovarian cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000559-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000559-28</a>	A2: Abweichende Intervention
160	2019-003777-26	AstraZeneca AB. 2020. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003777-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003777-26</a>	A5: Keine RCT
161	2021-004455-17	VHIO Vall d'Hebron Institute of Oncology. 2023. Non-Randomized, Open-Label, Prospective Phase II Trial to Better Characterize the Status of HRD leading to a Benefit from Olaparib in Combination with Bevacizumab in Patients with Advanced FIGO Stage III-IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer After Standard First-Line Treatment. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004455-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004455-17</a>	A5: Keine RCT
162	2015-005838-22	UZLeuven. 2016. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005838-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005838-22</a>	A5: Keine RCT
163	2009-015970-36	AstraZeneca AB. 2010. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36</a>	A2: Abweichende Intervention
164	2020-000825-18	Gustave Roussy. 2020. An open-label, multicentric, phase Ib/II study to assess the safety and efficacy of AsiDNATM, a DNA repair inhibitor, administered intravenously in addition to Niraparib in patients with relapsed platinum sensitive ovarian cancer already treated with Niraparib since at least 6 months (RevoCAN). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000825-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000825-18</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
165	2016-003346-90	AstraZeneca AB. 2017. A Phase IIIb, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Retreatment in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Previously Treated With a	A1: Abweichende Patientenpopulation

		PARPi and Responding to Repeat Platinum Chemotherapy (OReO). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003346-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003346-90</a>	
166	2018-000617-20	ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - IRCCS FONDAZIONE PASCALE. 2018. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000617-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000617-20</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
167	2008-003439-18	AstraZeneca AB. 2009. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003439-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003439-18</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
168	2020-004738-39	Nordic Society of Gynaecological Oncology - Clinical Trial Unit. 2021. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004738-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004738-39</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
169	2018-003736-77	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. 2020. A multicenter, open-label phase II trial of a new customized dosing (Rational Adjustment of Dose to reduce Adverse Reactions "RADAR" dosing) of niraparib as maintenance therapy in platinum sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal recurrent cancer patients.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003736-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003736-77</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
170	2006-006459-10	KuDOS Pharmaceuticals Ltd. 2007. 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006459-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006459-10</a>	A5: Keine RCT
171	2013-001551-13	AstraZeneca AB. 2013. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001551-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001551-13</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
172	2007-007622-22	AstraZeneca AB. 2008. 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	A2: Abweichende Intervention

		Versus Intravenous Liposomal Doxorubicin Given Monthly in Patients With Advanced BRCA1 or BRCA2 Associated Ovarian Cancer Who Have Failed Previous Platinum Based Chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007622-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007622-22</a>	
173	2018-000230-35	FONDAZIONE DEL PIEMONTE PER L'ONCOLOGIA IRCCS. 2018. 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 Ovarian cancer relapsing after Platinum-based treatment within Six months). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000230-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000230-35</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
174	2013-000685-11	TESARO Inc.. 2013. A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000685-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000685-11</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
175	2018-002687-65	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE. 2019. The NUVOLA TRIAL: Neoadjuvant chemotherapy in Unresectable ovarian cancer with OLaparib and weekly carboplatin plus paclitaxel. A phase II open-label multi-centre study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002687-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002687-65</a>	A2: Abweichende Intervention
176	2021-005392-39	GlaxoSmithKline S.A. 2022. A Phase 1B/2 Multicohort Umbrella Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Novel Treatments and/or Combinations of Treatments in Participants with Ovarian Cancer (OPAL). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005392-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005392-39</a>	A2: Abweichende Intervention
177	2018-000413-20	TESARO Inc.. 2018. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Comparison of Platinum-Based Therapy with TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care Platinum-Based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Non-mucinous Epithelial Ovarian Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20</a>	A2: Abweichende Intervention
178	2020-003083-98	Ellipses Pharma Limited. 2020. 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 naïve; Cohort 2 – had at least 2 prior lines of therapy which must include at least 1 line of platinum-based chemotherapy followed by PARP inhibitor maintenance. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003083-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003083-98</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation

179	2014-003438-20	Astra Zeneca AB. 2015. A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physician's Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of Platinum Sensitive Relapsed Ovarian Cancer in Patients carrying germline BRCA1/2 Mutations. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
180	2017-002767-17	AstraZeneca AB. 2017. 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
181	2016-003964-38	IRCCS- ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI. 2017. 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 schedule vs. Cediranib-Olaparib with intermittent schedule in patients with platinum resistant <i>high-grade</i> epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003964-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003964-38</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
182	2016-004618-93	University of Manchester. 2017. Evaluation of the safety of CEdiranib in the prevention of Bowel perforation in platinum-resistant Ovarian Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004618-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004618-93</a>	A2: Abweichende Intervention
183	2018-002281-39	ARCAGY-GINCO. 2020. A GINECO phase II trial assessing the safety and efficacy of the Bevacizumab (FKB238), Olaparib (MEDI 4736) and Durvalumab combination in patients with advanced epithelial ovarian cancer in relapse: BOLD. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002281-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002281-39</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
184	2018-001973-25	Merck Sharp and Dohme LLC. 2018. 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 Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (KEYLYNK-001 / ENGOT-ov43 / GOG-3036). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25</a>	A2: Abweichende Intervention
185	2018-000366-11	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario. 2018. A phase III randomized, double-blinded trial of platinum-based chemotherapy with or without atezolizumab followed by niraparib maintenance with or without atezolizumab in patients with recurrent ovarian, tubal or peritoneal cancer and platinum treatment-free	A1: Abweichende Patientenpopulation



		interval (TFIp) >6 months.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000366-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000366-11</a>	
186	2015-004005-16	Astra Zeneca AB. 2016. A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16</a>	A2: Abweichende Intervention
<b>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</b>			
187	NCT03402841	AstraZeneca. 2018. 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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03402841">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03402841</a>	A5: Keine RCT
188	NCT03326193	Tesaro Inc.. 2017. A Phase 2, Single-arm, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Niraparib Combined With Bevacizumab as Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer Following Front-line Platinum-based Chemotherapy With Bevacizumab. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326193">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326193</a>	A5: Keine RCT
189	JPRN-UMIN000026475	NRG Oncology Group. 2017. A Phase III study comparing single-agent olaparib or the combination of cediranib and olaparib to standard platinum-based chemotherapy in women with recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer - NRG-GY004. <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000029143">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000029143</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
190	NCT02953457	Roswell Park Cancer Institute. 2016. A Phase I/II Evaluation of Olaparib in Combination With Durvalumab (Medi4736) and Tremelimumab in the Treatment of Recurrent Platinum Sensitive or Resistant or Refractory Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer in Patients Who Carry a BRCA1 or BRCA2 Mutation. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953457">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953457</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
191	NCT02889900	AstraZeneca. 2016. A Single Arm, Open-label, Phase IIb Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Cediranib and Olaparib Tablets in Women With Recurrent Platinum Resistant Epithelial Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube and/or Primary Peritoneal Cancer Who do Not Carry a Deleterious or Suspected Deleterious Germline BRCA Mutation. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02889900">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02889900</a>	A5: Keine RCT
192	NCT02657889	Tesaro Inc. 2016. Phase 1/2 Clinical Study of Niraparib in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and in Patients With Recurrent Ovarian	A1: Abweichende Patientenpopulation

		Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657889">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657889</a>	
193	NCT02655016	Tesaro Inc.. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655016">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655016</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
194	NCT02476968	AstraZeneca. 2015. 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 BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients Who Are in Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy (ORZORA). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476968">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476968</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
195	NCT02446600	National Cancer Institute (NCI). 2015. A Phase III Study Comparing Single-Agent Olaparib or the Combination of Cediranib and Olaparib to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446600">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446600</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
196	NCT02354586	Tesaro Inc.. 2015. A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Niraparib in Patients With Advanced, Relapsed, High-Grade Serous Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354586">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354586</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
197	NCT02282020	AstraZeneca. 2014. A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physician's Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of Platinum Sensitive Relapsed Ovarian Cancer in Patients Carrying Germline BRCA1/2 Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02282020">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02282020</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
198	NCT01905592	Tesaro Inc.. 2013. A Phase III, Randomized, Open Label, Multicenter, Controlled Trial of Niraparib Versus Physician's Choice in Previously-treated, HER2 Negative, Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01905592">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01905592</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
199	EUCTR2013-001211-75-GB	AstraZeneca AB. 2013. 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 Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy - SOLO2. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation

200	NCT01844986	AstraZeneca. 2013. 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. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
201	NCT01847274	Tesaro Inc. 2013. A Phase 3 Randomized Double-blind Trial of Maintenance With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01847274">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01847274</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
202	NCT01116648	National Cancer Institute (NCI). 2010. Phase I/II Study of Cediranib and Olaparib in Combination for Treatment of Recurrent Papillary-Serous Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or for Treatment of Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01116648">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01116648</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
203	EUCTR2009-015970-36-NL	AstraZeneca AB. 2009. 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 <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
<b>Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)</b>			
204	2013-005137-20	AstraZeneca. 2017. A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physician's Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients with Germline BRCA1/2 Mutations. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-54675F-20191007171642.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-54675F-20191007171642.pdf</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
205	2013-001551-13	AstraZeneca. 2018. 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. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-9B73ED-20191212112058.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-9B73ED-20191212112058.pdf</a>	A2: Keine patientenindividuelle Zuteilung der Studienmedikation
206	2013-001211-75	AstraZeneca. 2017. 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 Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-6053FC-20200131153054.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-6053FC-20200131153054.pdf</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
207	2014-001589-85	AstraZeneca. 2019. A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First-Line Platinum-	A1: Abweichende Patientenpopulation

		Based Chemotherapy	
208	2014-004027-52	AstraZeneca. 2019. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB-IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance (PAOLA-1). <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-905FB6-20211221134623.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-905FB6-20211221134623.pdf</a>	A2: Abweichende Intervention
209	2017-002767-17	AstraZeneca. 2021. 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. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-20A121-20220511120642.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-20A121-20220511120642.pdf</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
210	2018-002011-10	AstraZeneca. 2023. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-323E5D-20230831164951.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714683-1-0-323E5D-20230831164951.pdf</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
211	2007-007622-22	AstraZeneca. 2010. 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. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4033924-2-0-4807DC-20201209155021.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4033924-2-0-4807DC-20201209155021.pdf</a>	A3: Abweichende Vergleichstherapie
212	2008-003439-18	AstraZeneca. 2013. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711484-1-0-A34AB9-20171027112212.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711484-1-0-A34AB9-20171027112212.pdf</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
213	2015-003509-41	GBG Forschungs GmbH. 2020. A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel/ carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative early breast cancer and Homologous Recombination Deficiency (HRD patients with deleterious BRCA1/2 tumor or germline mutation and/or HRD score high) (GeparOLA). <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4041457-2-0-3F8ADA-20201216150007.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4041457-2-0-3F8ADA-20201216150007.pdf</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation

214	2013-000685-11	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020. A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer (Secondary Outcomes). <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2713837-3-0-232F3C-20230515141157.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2713837-3-0-232F3C-20230515141157.pdf</a>	A1: Abweichende Patientenpopulation
215	2015-000952-11	TESARO, Inc. 2019. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2713837-1-0-1C4548-20210702160155.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2713837-1-0-1C4548-20210702160155.pdf</a>	A2: Keine patientenindividuelle Zuteilung der Studienmedikation

**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 4-73 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 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATHENA-MONO

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib als Monotherapie gegenüber Placebo zur Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien III/IV) <i>high-grade</i> epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie ATHENA-MONO besteht aus den Teilstudien ATHENA-COMBO, einer vierarmigen Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib als Kombinationstherapie in Kombination mit Nivolumab (Arm A) im Vergleich zu Rucaparib als Monotherapie (Arm B) untersucht, sowie aus der für die Zusatznutzenbewertung relevanten Teilstudie ATHENA-MONO, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib als Monotherapie (Arm B) gegenüber Placebo (Arm D) untersucht (siehe Abbildung 4-2).  Die Teilstudie ATHENA-MONO ist eine fortlaufende, zweiarmige, multizentrische, randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie im Zuteilungsverhältnis 4:1 (Rucaparib: Placebo).
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll ist auf den 02. März 2018 datiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 23. März 2022 wurde das Protokoll viermal verändert und zwei länderspezifische Addenda hinzugefügt.  <b>Amendment 1 (05. Juli 2018)</b>  Das Studiendesign wurde dahingehend überarbeitet, dass eine Zuteilung zur Placebogruppe der Patientinnen, die auf die platinbasierte

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erstlinientherapie teilweise (Partial Response; PR) oder vollständig (Complete Response; CR) angesprochen haben, gerechtfertigt war.</p> <p>Der Zeitraum bis zur Safety Follow-up Visite nach Absetzen des intravenös verabreichten Studienmedikaments wurde von 100 Tagen auf 5 Monate geändert.</p> <p>Eine Myokarditis oder eine Myokarditis in der Vorgeschichte wurde als ein Ausschlusskriterium hinzugefügt. Darüber hinaus wurde festgelegt, dass Patientinnen, bei denen eine Myokarditis <math>\geq</math> Grad 3 auftrat, das intravenöse Studienmedikament absetzen mussten.</p> <p>Bei den Ausschlusskriterien wurde die Autoimmunhepatitis als Beispiel für eine Autoimmunerkrankung hinzugefügt.</p> <p>Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, dass bei klinischem Verdacht auf Pankreatitis die Serumlipase und -amylase analysiert werden sollten.</p> <p>Im Studienprotokoll wurde auf die Verwendung von starken Cytochrom P (CYP) 3A4-Inhibitoren aufmerksam gemacht, um die Prüfarzte über die CYP-vermittelte Arzneimittel-Wechselwirkungen aufmerksam zu machen.</p> <p><b>Addendum 1 (05. Juli 2018; nur Deutschland betreffend)</b></p> <p>Als Reaktion auf die durch die Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA) während der COVID-19-Pandemie veröffentlichten Richtlinien zur Durchführung von klinischen Studien während der Pandemie, legte der pharmazeutische Unternehmer Leitlinien fest, die als vorübergehende Maßnahme während des Zeitraums gelten sollten, in welchem ein klinisches Studienzentrum und/oder die jeweiligen Patientinnen der klinischen Studie von der Pandemie betroffen sind. Dieser Protokollzusatz diente ausschließlich der Umsetzung der Maßnahmen während der Pandemie und war nicht dazu gedacht, die Anforderungen des Protokolls zu ändern.</p> <p><b>Amendment 2 (26. Oktober 2020)</b></p> <p>Die statistischen Methoden wurden dahingehend aktualisiert, dass eine zusätzliche Analysepopulation der Intention-To-Treat (ITT)-Population einbezogen wird, und um ein hierarchisches Step-down-Verfahren für die Analysepopulationen für primäre und sekundäre Endpunkte zu entwickeln.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) wurden aktualisiert, um Pneumonitis und ähnliche Ereignisse einzubeziehen, einschließlich Behandlungsrichtlinien und Anforderungen an die Berichterstattung und Nachverfolgung durch den pharmazeutischen Unternehmer.</p> <p>Es wurden Richtlinien für die Behandlung einer Anämie zum Studienprotokoll hinzugefügt.</p> <p>Der Wortlaut bezüglich des Zeitpunkts, wann die Studie beendet wird, wurde aktualisiert, um Flexibilität bei der Fortsetzung der Behandlung und/oder der Nachverfolgung durch andere Mechanismen zu ermöglichen.</p> <p>Aktualisierung der patientenberichteten Outcomes, um gegebenenfalls andere Optionen (z. B. Papierform) einzubeziehen.</p> <p>Das statistische Design wurde aktualisiert, einschließlich der Verschiebung des ursprünglichen Vergleichs von Rucaparib + Nivolumab vs. Placebo von der primären Endpunktanalyse zu einer explorativen Endpunktanalyse aufgrund des aktuellen Behandlungsstandards der Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren in der Erstlinienbehandlung. Das Alpha wurde zwischen den verbleibenden zwei unabhängigen Vergleichen (Rucaparib + Nivolumab vs. Rucaparib und Rucaparib vs. Placebo) aufgeteilt.</p> <p>Es wurde verdeutlicht, dass die beiden verbleibenden unabhängigen Vergleiche zu unterschiedlichen Zeitpunkten fällig werden und daher separat ausgewertet werden. Die Step-Down-Analyse für den Monotherapie-Vergleich (Rucaparib vs. Placebo) wurde aufgrund des geringen Anteils an tBRCA-Patientinnen, die in die Studie aufgenommen wurden, von HRD zu ITT zu HRD zu ITT aktualisiert aufgrund des geringen Anteils an tBRCA-Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden.</p> <p>Aktualisierung der Einstufung der unerwünschten Ereignisse nach National Cancer Institut- Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) von Version 4.03 auf Version 5.0.</p> <p>Aktualisierte Algorithmen für das Management der unerwünschten Ereignisse (UE) und Update der Fragebögen zur Bewertung der patientenberichteten Endpunkte auf aktuelle Versionen.</p> <p>Aufnahme Formulierungen bezüglich der Safety in Bezug auf die UESI Pneumonitis.</p> <p>Die Meldepflicht für den Progress der zugrunde liegenden Krebserkrankung einer Patientin wurde überarbeitet. Ereignisse, die eindeutig mit dem</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fortschreiten der Krebserkrankung der Patientin zusammenhängen (Anzeichen und Symptome des Fortschreitens), sollten nicht gemeldet werden.</p> <p><b>Amendment 3 (08. September 2021)</b></p> <p><i>Die Sicherheitsrichtlinien wurden aktualisiert:</i></p> <p>Der Leitfaden zum Umgang mit intravenös verabreichten Arzneimitteln wurde geändert, um sie um die Fälle zu ergänzen bei denen ein gleichzeitiges Vorliegen eines erhöhten Aspartat-Aminotransferase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wertes und eines erhöhten Gesamtbilirubin-Wertes vorliegt.</p> <p><i>Die operativen Abläufe wurden aktualisiert:</i></p> <p>Es wurde ein Absatz hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass die Verhinderung der Offenlegung vertraulicher Patienteninformationen auch die Offenlegung von Informationen durch nicht autorisierte externe Stellen einschließt.</p> <p>Ein weiterer Zusatz zur Beschreibung der Fernüberwachung von Studien hinzugefügt, um mehr Flexibilität zu ermöglichen.</p> <p><b>Amendment 4 (29. November 2021)</b></p> <p>Die folgenden Änderungen wurden auf Wunsch der FDA vorgenommen:</p> <p>Das durch verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung (bicr) erhobene progressionsfreie Überleben (PFS; bicrPFS) wurde aus der hierarchischen Abstufung entfernt und als eigenständiger sekundärer Endpunkt hinzugefügt. Auf Wunsch der FDA war es nicht notwendig, bicrPFS im Step-down zu berücksichtigen, da dieser Endpunkt supportiv zum primären Endpunkt, dem durch den Prüfarzt erhobenen (inv)PFS dargestellt wird.</p> <p>Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, um klarzustellen, dass die wichtigsten sekundären Endpunkte in der Step-down-Analyse das Gesamtüberleben (OS) und objektive Ansprechrate (ORR) sind.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass die sekundären Endpunkte bicrPFS und Dauer des Ansprechens (DoR) außerhalb des Step-down-Verfahrens liegen.</p> <p>Es wurden weitere Einzelheiten zur Methodik in Bezug auf PFS-Ereignisse für den primären Endpunkt aufgenommen, sodass nur das Fortschreiten der Krankheit und der Tod innerhalb von 2 verpassten geplanten Visiten als Ereignisse gelten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden /Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schriftliche Einwilligung</li> <li>- <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>- Neu diagnostiziertes, histologisch bestätigtes, <i>high-grade</i> seröses, FIGO-Stadien III/IV endometrioides, epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom</li> <li>- Abgeschlossene zytoreduktive Operation, einschließlich mindestens einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie und partieller Omentektomie, entweder vor einer Chemotherapie (Primäreingriff) oder nach neoadjuvanten Chemotherapie</li> <li>- 4 bis 8 Zyklen einer platinbasierten Erstlinienbehandlung gemäß der klinischen Standardpraxis, einschließlich mindestens 4 Zyklen einer Platin-/Taxan-Kombination, wobei eine Patientin, deren Ansprechen auf die Therapie nur partiell war (PR) mindestens 6 Zyklen erhalten musste <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Behandlung mit Bevacizumab ist während der Chemotherapie erlaubt, aber nicht als Erhaltungstherapie</li> </ul> </li> <li>- Nach Ermessen des Prüfarztes soll nach Abschluss der Chemotherapie und der operativen Versorgung zu keinem Zeitpunkt der Erstlinienbehandlung ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt werden, weder radiologisch noch durch Anstieg des Tumormarkers CA-125 und <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Nachweis einer messbaren Erkrankung nach Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) (wenn vollständige Resektion/R0 bei Primär- oder Intervall-Operation zur Zytoreduktion) oder</li> <li>• Partielles oder vollständiges Ansprechen gemäß RECIST v1.1 (wenn messbare Krankheit vorhanden war) nach der Operation und vor der Chemotherapie) oder</li> <li>• Ein Ansprechen des CA-125 (wenn nach der Operation nur eine nicht messbare Erkrankung vorlag)</li> </ul> </li> <li>- Die CA-125-Messungen vor der Behandlung müssen folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn der erste Wert unterhalb der Obergrenze lag, kam die Patientin für die Randomisierung in Frage, und eine zweite Probe war nicht erforderlich.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn der erste Wert über der Obergrenze lag, musste eine zweite Messung mindestens 7 Tage nach der ersten durchgeführt werden, wenn dieser Wert <math>\geq 15\%</math> über dem ersten Wert lag, war die Patientin nicht teilnahmeberechtigt</li> <li>- Die Patientin muss innerhalb von 8 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Zyklus der Chemotherapie randomisiert worden sein</li> <li>- Die Patientin hat ausreichend Formalin-fixiertes und in Paraffin-eingebettetes (FFPE)-Tumorgewebe aus der zytoreduktiven Operation (<math>1 \times 4 \mu\text{m}</math> Schnitt für Hematoxylin und Eosin (H&amp;E)-Färbung und etwa <math>8</math> bis <math>12 \times 10 \mu\text{m}</math> Schnitte) für die geplanten Analysen zur Verfügung, Dabei ist die Einreichung eines Tumorblocks bevorzugt, wenn Schnitte eingereicht werden, müssen sie alle von der gleichen Tumorprobe stammen und die Probe musste mindestens 3 Wochen vor dem geplanten Behandlungsbeginn im Zentrallabor eingegangen sein, um eine Stratifizierung für die Randomisierung zu ermöglichen</li> <li>- Eine ausreichende Organfunktion wurde durch folgende Laborwerte innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung bestätigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarksfunktion <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neutrophile: <math>\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}</math></li> <li>▪ Thrombozyten: <math>\geq 100 \times 10^9/\text{L}</math></li> <li>▪ Hämoglobin: <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math></li> </ul> </li> <li>• Leberfunktion <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AST und ALT unter dem 1,5-fachen des maximalen Normwerts</li> <li>▪ Bilirubin unter dem 1,5-fachen des maximalen Normwerts oder unter dem zweifachen des maximalen Normwerts, wenn eine Hyperbilirubinämie aufgrund des Gilbert Syndroms bestand</li> <li>▪ Serum Albumin <math>\geq 30 \text{ g/L}</math>, (<math>3,0 \text{ g/dL}</math>)</li> </ul> </li> <li>• Nierenfunktion <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Serum Kreatinin unter dem 1,5-fachen des maximalen Normwerts, es sei denn, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beträgt <math>\geq 30 \text{ mL/min}</math></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG)-Status von 0 oder 1</li> </ul>

		<p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-epitheliale Tumore (reine Sarkome) oder Ovarialtumore mit geringem malignem Potenzial (d. h. Borderline-Tumore) oder muzinöse Tumore</li> <li>- Eine aktive zweite bösartige Erkrankung, d. h. eine Patientin, bei der bekannt ist, dass eine potenziell tödliche Krebserkrankung vorliegt, für die sie möglicherweise (aber nicht unbedingt) derzeit behandelt wird. Eine Patientin mit einer vollständig behandelten bösartigen Erkrankung in der Vorgeschichte, bei der seit 3 Jahren vor der Aufnahme in die Studie keine Anzeichen für eine aktive Krebserkrankung aufgetreten sind, oder einem geheilten Niedrigrisikotumoren, wie Gebärmutterhals- oder Endometriumkrebs im Frühstadium, dürfen in die Studie aufgenommen werden</li> <li>- Bekannte Metastasen im zentralen Nervensystem</li> <li>- Jegliche vorherige Behandlung von Eierstockkrebs, außer der Erstlinientherapie mit Platin, einschließlich jeglicher Erhaltungstherapie zwischen Abschluss der Platinbehandlung und Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in dieser Studie. Eine laufende Hormonbehandlung für zuvor behandelten Brustkrebs ist zulässig. Eine hormonelle Erhaltungstherapie bei Eierstockkrebs ist nicht zulässig.</li> <li>- Bei Hinweis auf eine interstitielle Lungenerkrankung, aktive Pneumonie, Myokarditis oder eine Vorgeschichte mit Myokarditis</li> <li>- Patientinnen mit einer aktiven, bekannten oder vermuteten Autoimmunerkrankung (z. B. Autoimmun Hepatitis), wobei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ I, Schilddrüsenunterfunktion, die lediglich einen Hormonersatz erfordern, Hauterkrankungen (z. B. Vitiligo, Psoriasis oder Alopezie), die keine systemischer Behandlung bedürfen, oder Erkrankungen, die ohne externen Auslöser voraussichtlich nicht wiederkehren, sind zugelassen</li> <li>- Patientinnen mit einer Erkrankung, die eine systemische Behandlung entweder mit Kortikosteroiden (&gt; 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung nötig machten. Inhalative oder topische Steroide und Nebennierenersatzsteroid</li> </ul>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosen von &gt; 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag sind erlaubt, sofern keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Drainage einer Aszites während der letzten 2 Zyklen der platinbasierten Chemotherapie</li> <li>- Vorbestehender Duodenalstent und/oder ein gastrointestinaler Defekt, der nach Ermessen des Prüfarztes die Einnahme der Studienmedikation beeinträchtigen könnte</li> <li>- Bestehende Infektion mit dem humanen Immunodefizienzvirus (HIV) oder erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS)</li> <li>- Ein positives Testergebnis für das Hepatitis B-Virus (HBV) und/oder eine bekannte Hepatitis B-Infektion in der Vorgeschichte einschließlich Patientinnen mit nicht nachweisbarer HBV-DNA und inaktiven Trägern; positives Testergebnis für Hepatitis C-Antikörper (Anti-HCV; außer bei negativer HCV-RNA)</li> <li>- Schwangere oder stillende Patientinnen</li> <li>- Chemotherapie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments und/oder bestehende UE einer solchen Behandlung &gt; NCI-CTCAE Version 5.0) Grad 1, mit Ausnahme von Grad 2 nicht-hämatologische Toxizität wie Alopezie, periphere Neuropathie, Grad 2 Anämie mit Hämoglobin <math>\geq</math> 9 g/dL</li> <li>- Nicht studienbezogener kleinerer chirurgischer Eingriff (z. B. Legen eines zentralvenösen Zugangs <math>\leq</math> 5 Tage oder ein größerer chirurgischer Eingriff <math>\leq</math> 21 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments</li> <li>- Vorhandensein einer anderen Erkrankung, die das mit der Studienteilnahme verbundene Risiko erhöht oder die Interpretation der Studienergebnisse behindert</li> <li>- Krankenhausaufenthalt wegen eines Darmverschlusses innerhalb von 12 Wochen vor Aufnahme in die Studie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor war Clovis Oncology, Inc. 5500 Flatiron Parkway, Suite 100 Boulder, CO 80301 United States</p> <p>und ist aktuell die pharmaand GmbH Taborstr. 1 1020 Wien.</p> <p>Zum 01. Mai 2023 wurde der Wirkstoff Rucaparib von der pharmaand GmbH übernommen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren es insgesamt 238 Studienzentren in 24 Ländern beteiligt, unter anderem in Australien, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Deutschland, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Singapur, Südkorea, Spanien, Schweden, Taiwan, der Türkei, UK und USA.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Prüfintervention (Arm B)</b></p> <p>Als Startdosis erhielten die Patientinnen zweimal täglich 600 mg Rucaparib, welche bestmöglich zur gleichen Zeit im Abstand von 12 Stunden als unzerkaute Tablette mit Wasser auf nüchternen oder vollen Magen oral eingenommen werden sollte, sowie in 28-tägigen Zyklen intravenös verabreichtes Placebo.</p> <p><b>Vergleichsintervention (Arm D)</b></p> <p>Als Startdosis erhielten die Patientinnen zweimal täglich eine entsprechende Dosis Placebo, welche ebenfalls immer zur gleichen Zeit im Abstand von 12 Stunden als unzerkaute Tablette mit Wasser auf nüchternen oder vollen Magen oral eingenommen werden sollte, sowie in 28-tägigen Zyklen intravenös verabreichtes Placebo.</p> <p>Die Patientinnen setzten die Kombinationsbehandlung bis 24 Monate nach Beginn der Behandlung mit dem intravenös verabreichten Placebob (orales Rucaparib + intravenös verabreichtes Placebo) oder orales Placebo + intravenös verabreichtes Placebo fort, bis zum Krankheitsprogress, dem Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintritt.</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.	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluierung des PFS innerhalb der definierten HRD-Subgruppe und der ITT-Population entsprechend RECIST v1.1 Kriterien, kontinuierlich erhoben durch den Prüferarzt (invPFS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluierung des PFS innerhalb der definierten HRD-Subgruppe und der ITT-Population gemäß</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>RECIST v.1.1 evaluiert durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (bicrPFS), kontinuierlich erhoben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OS, kontinuierlich erhoben</li> <li>- Bewertung des Ansprechens der Patientinnen, definiert als ORR und DoR, kontinuierlich durch den Prüfarzt erhoben</li> <li>- Sicherheit und Verträglichkeit, erhoben an Tag 1 eines jeden begonnenen Behandlungszyklus und an Tag 15 der Zyklen 1 und 2, wobei jegliche UE, schwerwiegende UE (SUE) und UESI, die nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis 28 Tage nach der letzten Dosis des oralen oder bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis des intravenös verabreichten Studienmedikaments auftreten werden erfasst. Anhaltende SUE, UESI oder behandlungsbedingte UE Grad 3/4 werden bis zum Abklingen oder zur Stabilisierung beobachtet. Nach dem 28-Tage-Fenster (oral verabreichte Studienmedikation) beziehungsweise dem 5-Monats-Fenster (intravenös verabreichte Studienmedikation) wurden nur SUE, die als potenziell mit dem Studienmedikament zusammenhängend bewertet werden (einschließlich ernsthafter Berichte über Pneumonitis oder ähnliche Ereignisse, d. h. interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose, akute interstitielle Pneumonitis, nekrotisierende Alveolitis, Alveolitis, Alveolitis, Hypersensitivitätspneumonitis und organisierende Lungenentzündung erfasst. Außerdem werden die UESI myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, unabhängig von der Kausalität erfasst. Wenn eine Patientin die Behandlung abbricht und eine nachfolgende Krebstherapie beginnt, beendet der Sponsor die Erfassung der SUE, mit Ausnahme der UESI myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluierung der Zeit bis zum zweiten Progress, d. h. des Progresses in der nachfolgenden Therapielinie (PFS2), kontinuierlich erhoben</li> <li>- Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit in der tBRCA-Subpopulation für den Vergleich von</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rucaparib gegenüber Placebo (invPFS, bicrPFS, OS, ORR, DoR und Sicherheit)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des patientenberichteten FACT-O</li> <li>- Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustandes mittels EQ-5D-5L</li> <li>- Ermittlung Pharmakokinetik von Rucaparib als Monotherapie</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das bicrPFS wurde aus der hierarchischen Abstufung entfernt und als eigenständiger sekundärer Endpunkt hinzugefügt. Es besteht nach Ansicht der FDA keine Notwendigkeit, bicrPFS dem Step-down-Verfahren hinzuzufügen, da dieser Endpunkt supportiv zum primären Endpunkt invPFS erhoben wird. Ebenfalls außerhalb des Step-down-Verfahrens liegt der sekundäre Endpunkt DoR. Die Aktualisierung der Step-down-Analyse für die Bewertung von Rucaparib als Monotherapie im Vergleich zu Placebo, von tBRCA → HRD → ITT zu HRD → ITT, aufgrund des geringen Anteils von tBRCA-Patientinnen, die in die Studie aufgenommen wurden, bedingt durch den aktuellen Behandlungsstandard der PARP-Inhibitoren in der Erstlinienbehandlung.</p>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bei der Bestimmung der Fallzahlen ist zu berücksichtigen, dass die Studie ATHENA-MONO Teil einer übergreifenden vierarmigen Studie ATHENA-MONO ist. Die Erklärung für die Fallzahlen kann daher nicht losgelöst von der übergreifenden Studie erfolgen.</p> <p>Zu Beginn sollen bis zu 1000 Patientinnen auf die vier Behandlungsarme randomisiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: Rucaparib (p.o.) + Nivolumab (i.v.)</li> <li>• <b>Arm B: Rucaparib (p.o.) + Placebo (i.v.)</b></li> <li>• Arm C: Placebo (p.o.) + Nivolumab (i.v.)</li> <li>• <b>Arm D: Placebo (p.o.) + Placebo (i.v.)</b></li> </ul> <p>Für die Studie ATHENA-MONO werden die Therapiearme B (n = 427 Patientinnen) und D (n = 111 Patientinnen) verglichen, mit den folgenden 3 vordefinierten Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>tBRCA-Subpopulation:</b> benötigt 120 Ereignisse, um ein 50 % reduziertes Risiko eines Krankheitsprogresses oder Todes (Hazard Ratio (HR)=0,5) zu erreichen, wobei das mediane PFS 18 bis 36 Monate beträgt (Teststärke=90 %, einseitiges Alpha=0,008)</li> <li>- <b>HRD-Subpopulation:</b> benötigt 230 Ereignisse, um ein 40 % reduziertes Risiko eines</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheitsprogresses oder Todes (HR=0,6) zu erreichen, wobei das mediane PFS 15 bis 25 Monate beträgt (Teststärke=90 %, einseitiges Alpha=0,008).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ITT-Population:</b> benötigt 340 Ereignisse, um ein 35 % reduziertes Risiko eines Krankheitsprogresses oder Todes (HR = 0,65) zu erreichen, wobei das mediane PFS 12 bis 17 Monate beträgt (Teststärke = 90 %, einseitiges Alpha = 0,008).</li> </ul> <p><b>Änderungen durch Amendment 2</b></p> <p>Die erste Patientin wurde im August 2018 randomisiert, durch die kurz zuvor durchgeführte Änderung der Standardtherapie der PARP-Inhibitoren als Monotherapie in der Erstlinien Erhaltungstherapie, wird der Vergleich der Monotherapie von Arm B (oral verabreichtes Rucaparib + intravenös verabreichtes Placebo) mit Arm D (oral verabreichtes + intravenös verabreichtes Placebo) voraussichtlich früher ausgereift sein.</p> <p>Der vorgeschlagene Zeitpunkt der ausreichenden Reife der Daten für den Monotherapie-Vergleich wird auf den Zeitpunkt 15 Monate nach der letzten randomisierten Patientin festgelegt und sobald etwa 60 % der Ereignisse eingetreten sind.</p> <p>Aufgrund der Zulassung von Olaparib für das Brustkrebsgen (BRCA)-mutierte Patientinnen in der Erstlinien-Erhaltungstherapie (SOLO1-Studie) ist die Rekrutierung von tBRCA-Patientinnen geringer als ursprünglich angenommen. Daher wird die Beurteilung von Rucaparib als Monotherapie zwischen Arm B (oral verabreichtem Rucaparib + intravenös verabreichtes Placebo) und Arm D (oral verabreichtes + intravenös verabreichtes Placebo), zunächst für die HRD-Population und dann für die ITT-Population durchgeführt. Die tBRCA-Subpopulation wird als explorativer Endpunkt untersucht.</p> <p>Die Fallzahlen wurden wie folgt geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>HRD-Subpopulation:</b> benötigt 123 Ereignisse, um ein 55 % reduziertes Risiko eines Krankheitsprogresses oder Todes (HR = 0,45) zu erreichen, wobei das mediane PFS 12 bis 26,7 Monate (Teststärke = 90 %, einseitiges Alpha = 0,0125) beträgt</li> <li>- <b>ITT-Population:</b> benötigt 300 Ereignisse, um ein 40 % reduziertes Risiko eines Krankheitsprogresses oder Todes (HR = 0,60) zu erreichen, wobei das mediane PFS 12 bis</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		20 Monate (Teststärke = 90 %, einseitiges Alpha = 0,0125) beträgt
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Behandlung der Patientinnen mit der Studienmedikation kann unterbrochen werden, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Patientin oder ein legaler Vertreter zieht die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück.</li> <li>- Die Patientin weist einen Progress in der zugrundeliegenden Erkrankung auf, welcher durch der Prüfarzt anhand der RECIST v1.1 Kriterien festgestellt wird, sofern die Patientin nicht weiterhin einen Nutzen durch die Studienmedikation hat, und die Patientin zusätzlich einwilligt.</li> <li>- Jedes Ereignis, das nach Ansicht des Prüfarztes ein inakzeptables Sicherheitsrisiko für die Patientinnen darstellt, ob unerwünscht oder nicht.</li> <li>- Eine Begleiterkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Beurteilung des klinischen Zustands in erheblichem Maße beeinträchtigt und eine Unterbrechung der Therapie erforderlich macht.</li> </ul> <p>Sowohl der Sponsor als auch der Prüfarzt hat das Recht, die Studie zu jeglichem Zeitpunkt vorzeitig zu beenden, wenn dies im Wohlergehen der Patientinnen begründet ist. Gründe für die vorzeitige Beendigung der Studie können sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die im Studienprotokoll präspezifizierte Behandlung wird als zu toxisch eingeschätzt, um die Behandlung im Rahmen der Studie fortzuführen.</li> <li>- Sollte es jegliche Hinweise oder Evidenz geben, dass eine Weiterführung der Studie überflüssig oder unethisch sein könne.</li> <li>- Die gesetzten Ziele werden erreicht.</li> <li>- Der Sponsor beendet die Entwicklung von Rucaparib.</li> </ul> <p>Zudem kann die Studie durch den Sponsor aufgrund medizinischer oder administrativer Gründe vorzeitig beendet werden.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung erfolgt mithilfe eines zentralem Randomisierungsverfahrens unter Verwendung einer Interactive Response Technology (IRT).</p> <p>Die Studienbehandlung wird innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung eingeleitet.</p> <p>Jeder Patientin wird eine eindeutige 10-stellige Nummer 87-XXXXX-YYY zugeteilt, wobei die ersten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		2 Ziffern für die Studie, die nächsten 5 Ziffern (XXXXX) für die Kliniknummer und die letzten 3 Ziffern (YYY) für eine eindeutige Patientenummer an diesem Standort stehen.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die folgenden Charakteristika werden als Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung zu Studienbeginn einbezogen, um sicherzustellen, dass die Verteilung auf die Studienarme ausgewogen ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>- HRD-Status (tBRCA, non-tBRCA LOH<sup>high</sup>, non-tBRCA LOH<sup>low</sup>, oder non-tBRCA LOH<sup>unbekannt</sup>) festgestellt durch Analyse in einem Zentrallabor</li> <li>- Krankheitsstatus nach Chemotherapie (Restkrankheit vs. keine Restkrankheit)</li> <li>- Zeitpunkt der Operation (Primäre Operation vs. Intervall-Debulking)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgt mithilfe eines zentralem Randomisierungsverfahrens, unter Verwendung einer IRT, im Verhältnis 4:1 auf die Behandlungsarme B (oral verabreichtes Rucaparib + intravenös verabreichtes Placebo) und D (oral verabreichtes + intravenös verabreichtes Placebo).
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme in die Studie und die Zuteilung zur jeweiligen Studienmedikation muss innerhalb der ersten 8 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Chemotherapiezyklus erfolgen.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei der Studie ATHENA-MONO handelt es sich um eine doppelt-verblindete Studie. Die Patientinnen, das Personal, einschließlich des Prüfarztes und jeglicher Endpunkterheber, sowie alle an der Auswertung der Studie beteiligten Personen sind hinsichtlich der Studienmedikation verblindet.  Die einzige Ausnahme stellt der unverblindete Apotheker dar, der für die Zubereitung der intravenös verabreichten Studienintervention zuständig ist.  Der Prüfarzt, jegliches Personal des Studienzentrums und alle Mitarbeiter des Sponsors hatten während der Studie keinen Zugang zum Randomisierungsschema, es sei denn, es handelte sich um einen medizinischen Notfall.  Im Fall eines medizinischen Notfalls kann die Behandlungszuteilung für einzelne Patientinnen mithilfe der IRT entblindet werden. Das Modul zur

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Entblindung der Behandlungszuweisung ist nur für autorisiertes Studienpersonal zugänglich.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse per se stellen keinen Grund dar, um eine Entblindung vorzunehmen. Eine Entblindung erfolgt ausschließlich im Falle von medizinischen Notfällen, welche eine explizite Kenntnis der verabreichten Behandlung erfordern, um das weitere Vorgehen zu bestimmen.</p> <p>Die Patientinnen, der Prüfarzt, jegliches Studienpersonal sowie das Studienteam des Sponsors und seine Vertreter sind gegenüber dem Tumor-HRD-Status des Patientinnen verblindet. Vor der Aufnahme in die Studie erhält der Prüfarzt die Ergebnisse der BRCA-Mutationen der Patientinnen, damit er in Anbetracht der Zulassung von PARP-Inhibitoren für die derzeitigen Patientengruppen in bestimmten Ländern eine fundierte Entscheidung treffen kann.</p> <p>Wenn die Kenntnis der Behandlungszuweisung für eine Patientin erforderlich ist (z. B. in einer Notfallsituation) werden die Richtlinien des Sponsors befolgt, um sicherzustellen, dass alle anderen Mitarbeiter verblindet bleiben.</p> <p>Der Prüfarzt kann die Behandlungsplanung einer Patientin für die Behandlungsplanung nach der Studie anfordern, wenn bei der Patientin eine Krankheitsprogression festgestellt wird.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>In der doppelt-verblindeten Behandlungsphase sind die Behältnisse der Rucaparib- oder Placebo-Tabletten identisch. Zudem stellt die Etikettierung der Medikation sicher, dass weder das Personal noch die Patientin dazu in der Lage ist das Medikament zu identifizieren. Die Patientinnen nehmen die gleiche Anzahl Rucaparib- oder Placebo-Tabletten entsprechend der Behandlungszuweisung und der vorgesehenen Dosis ein.</p> <p>Das Placebo für die Nivolumab-Infusion ist eine Infusion mit einer 0,9-prozentigen Natriumchlorid- oder 5-prozentigen Glukoselösung. Die Infusionen mit dem Placebo werden von einem unverblindeten Apotheker oder einer von ihm bevollmächtigten Person zubereitet, um die um die Verblindung der Patientinnen, des Prüfarztes und jeglichem anderen Studienpersonals sicherzustellen. Die Infusionen werden verblindet beschriftet.</p>
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalysen werden in der HRD-Population und der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population besteht aus allen randomisierten

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patientinnen und setzt sich aus den 4 folgenden HRD-Klassifikationsgruppen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tBRCA+,</li> <li>• non-tBRCA LOH<sup>high</sup></li> <li>• non-tBRCA LOH<sup>low</sup> und</li> <li>• non-tBRCA LOH<sup>unbekannt</sup></li> </ul> <p>Die HRD-Population besteht aus allen randomisierten Patientinnen, die entweder tBRCA+ oder non-tBRCA LOH<sup>high</sup> sind.</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen werden auf der Grundlage der Safety-Population durchgeführt, die aus allen Patientinnen besteht, die mindestens 1 Dosis der protokollgemäßen oralen Behandlung erhalten haben.</p> <p>Quantitative Variablen werden unter Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt und können zudem mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst werden. Für Variablen, die mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst werden, werden die folgenden Angaben gemacht: N, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum. Kategoriale Variablen werden durch die Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Zusammenfassung der Variablen für die Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses verwendet. Das 50. (Median) Perzentil mit dem 95 %-Konfidenzintervall wird für jede randomisierte Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die stratifizierte HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell wird verwendet, um die HR zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen zu schätzen. Die Anzahl der Patientinnen mit Ereignissen und die Anzahl der zensierten Patientinnen werden ebenfalls dargestellt.</p> <p>Der primäre Endpunkt invPFS, der sekundäre Endpunkt bicrPFS und explorative Analysen für die HRD- und ITT-Population werden anhand der Randomisierungsfaktoren HRD-Klassifizierung, Krankheitsstatus und Zeitpunkt der Operation analysiert. Wenn das Modell nicht konvergiert oder wenn es nur Patientinnen aus einem einzigen Behandlungsarm pro Stratum gibt, wird zunächst der Stratifikationsfaktor Krankheitsstatus weggelassen, dann der Zeitpunkt der Operation, falls erforderlich.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Der primäre Endpunkt invPFS wird in folgenden prädefinierten Subgruppen untersucht,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tBRCA+,</li> <li>• non-tBRCA LOH<sup>high</sup></li> <li>• non-tBRCA LOH<sup>low</sup> und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• non-tBRCA LOH<sup>unbekannt</sup></li> </ul> <p>um sicherzustellen, dass die Ergebnisse in der HRD- und ITT-Population nicht ausschließlich von den Ergebnissen in der tBRCA oder der HRD-Population zurückzuführen sind.</p> <p>Außerdem ergeben sich für die Nutzenbewertung die folgenden relevanten Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geografische Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/ Neuseeland und Israel)</li> <li>- Alter (&lt; 65 Jahre, 65 – 74 Jahre, ≥ 75 Jahre)</li> <li>- Krankheitsschwere: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestes Ansprechen (partiell oder vollständiges Ansprechen nach RECIST v1.1) auf die erhaltene platinbasierte Chemotherapie vor Beginn der Erhaltungstherapie mit Rucaparib</li> <li>• Progressionsfreies Intervall zwischen der Beendigung des letzten Regimes einer platinbasierten Chemotherapie und der Feststellung einer Krankheitsprogression (6 bis 12 Monate oder &gt; 12 Monate)</li> <li>• Krankheitsschwere zu Baseline (messbare Krankheit, keine Krankheit, keine schweren Läsionen)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-63 und Abbildung 4-64 dargestellt.
<b>13a</b>	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	a) Die Patientinnen wurden auf zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt. In die Rucaparib-Gruppe wurden 427 Patientinnen randomisiert. In die Placebo-Gruppe wurden 111 Patientinnen randomisiert. b) 535 Patientinnen haben die geplante Behandlung erhalten (425 Patientinnen in der Rucaparib-Gruppe, 110 Patientinnen in der Placebo-Gruppe). c) Für die Analyse des primären Zielkriteriums werden alle Patientinnen der ITT-Population berücksichtigt (n = 538).
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Rucaparib:</b> 425 Patientinnen haben die Behandlung erhalten. 53 Patientinnen befinden sich noch in Behandlung. 101 Patientinnen haben die Behandlung gemäß Protokoll nach 2 Jahren beendet. 271 Patientinnen haben die Therapie vor dem Ablauf der 2 Jahre abgebrochen, Gründe dafür waren: Krankheitsprogression (n = 175), Unerwünschte Ereignisse (n = 54), Rücknahme der Einwilligung

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(n = 21), klinische Progression (n = 14) und sonstige Gründe (n = 7).  <b>Placebo:</b> 110 Patientinnen haben die Behandlung erhalten. 11 Patientinnen befinden sich noch in Behandlung. 10 Patientinnen haben die Behandlung laut Protokoll nach 2 Jahren beendet. 89 Patientinnen haben die Therapie vor dem Ablauf der 2 Jahre abgebrochen, Gründe dafür waren: Krankheitsprogression (n = 72), Unerwünschte Ereignisse (n = 6), Rücknahme der Einwilligung (n = 3), klinische Progression (n = 6) und sonstige Gründe (n = 2).
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patientinnen wurden vom 01. Oktober 2018 bis zum 30. September 2020 in die Studie randomisiert. Der Stichtag für die Teilnahme am 23. März 2022 liegt etwa 1,5 Jahre nach der Randomisierung der letzten Patientin.  Die Nachbeobachtung der Sicherheit findet zum ersten Mal 28 Tage nach der letzten Dosis des oralen oder intravenösen Studienmedikaments statt (SFU1) und zum zweiten Mal 5 Monate nach der letzten Dosis des intravenös verabreichten Studienmedikaments.  Die Patientinnen werden nachbeobachtet, bis sie Folgebehandlungen benötigen, nachdem ein Krankheitsprogress (erste Evaluierung 12 Wochen ( $\pm$ 14Tage) nach dem 28 Tage Safety Follow-up) festgestellt wird oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Fortlaufende Studie

**a: nach CONSORT 2010.**

Abkürzungen: UESI: UE von besonderem Interesse; AIDS: erworbenes Immunschwächesyndrom; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; bicr: Verblindete unabhängige zentrale Überprüfung; BRCA: BReast CAncer associated gene; CA-125: Tumormarker; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen; CYP: Cytochrom P; d. h.: das heißt; dL: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DoR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; FFPE: Formalin-fixiert und in Paraffin-eingebettet; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics;  $\mu$ m: Mikrometer; g: Gramm; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; H&E: Hematoxylin und Eosin; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HR: Hazard Ratio; HRD: Defizit in der homologen Rekombination; inv: Prüfarzt; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-To-Treat; i.v.: intravenös; L: Liter; mg: Milligramm; LOH: Verlust der Heterozygotität; n: Anzahl der Patientinnen; NCI: National Cancer Institute; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PARP: Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase; PFS: progressionsfreies Überleben; p.o.: peroral; PR: partielles Ansprechen; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Version 1.1); RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SFU1: letzte Dosis des intravenös verabreichten Studienmedikaments; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UK:

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; tBRCA: Schädliche Tumorveränderung (beinhaltet BRCA1/2 sowie gBRCA und sBRCA); z. B: zum Beispiel. Referenzen: ATHENA-MONO Studienbericht (18).	

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

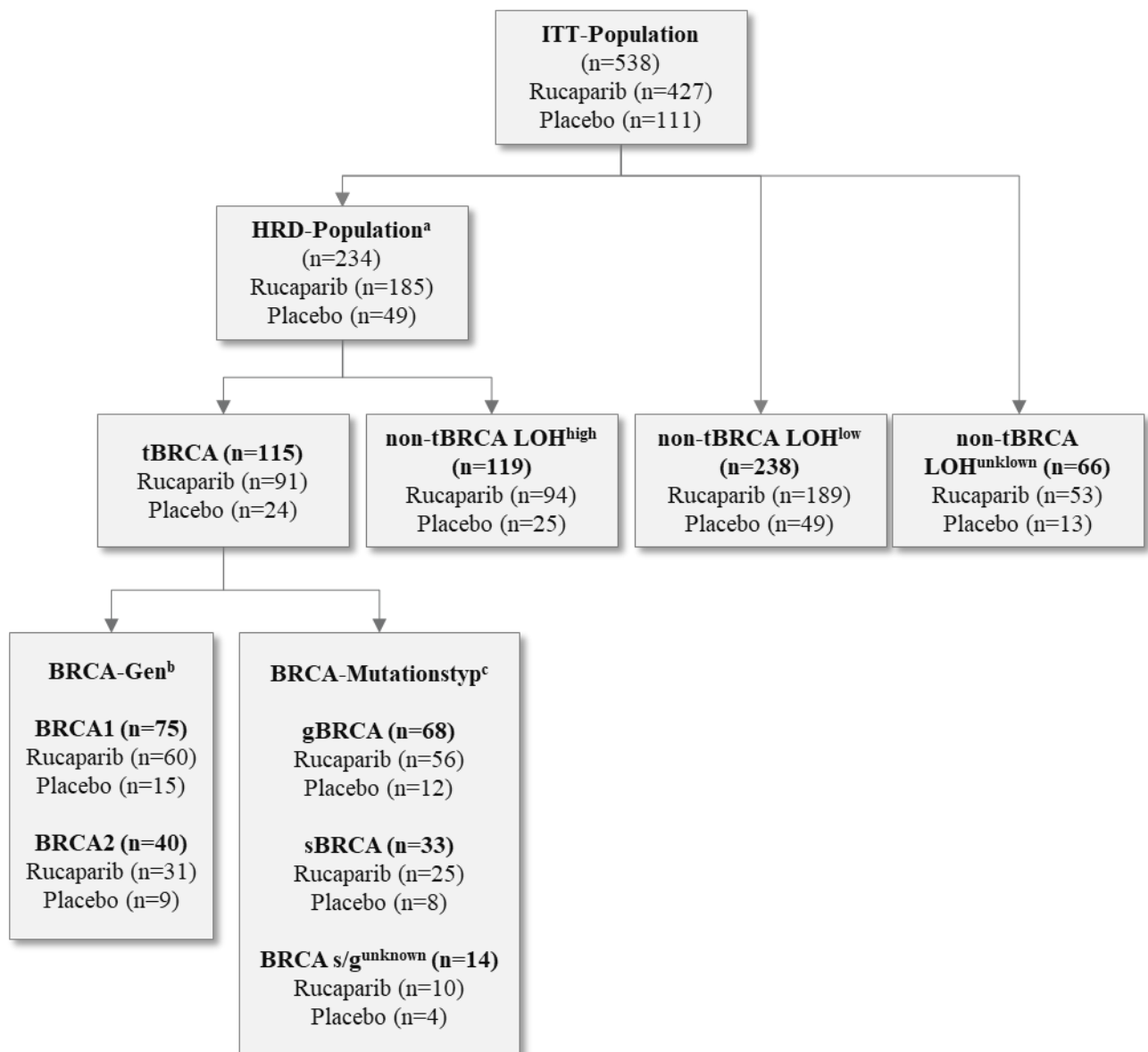


Abbildung 4-63: Flow-Chart für die ITT-Population innerhalb der Studie ATHENA-MONO nach HRD-Status und BRCA-Testergebnissen



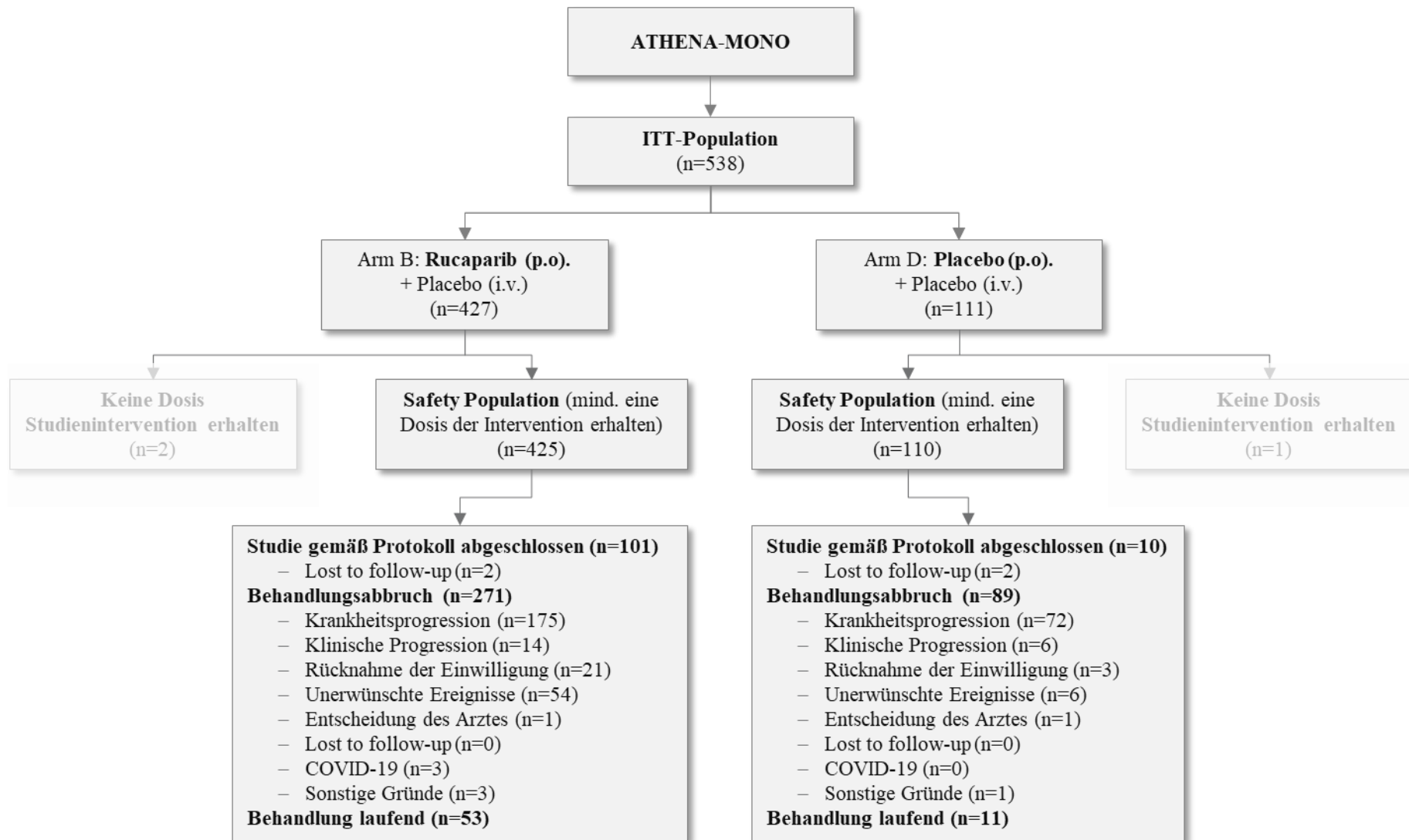


Abbildung 4-64: Flow-Chart für die ITT-Population innerhalb der Studie ATHENA-MONO

**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 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATHENA-MONO

Studie: ATHENA-MONO

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie ATHENA-MONO (18)	A
Studienprotokoll der Studie ATHENA-MONO (37)	B
Statistischer Analyseplan der Studie ATHENA-MONO (66)	C

## 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:

A, B, C

Bei der Gesamtstudie ATHENA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, vierarmige, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Verteilung der Studienteilnehmerinnen erfolgte im Verhältnis 4:4:1:1 auf die jeweiligen Studienarme.

In der zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet supportiv vorgelegten Teilstudie ATHENA-MONO werden ausschließlich der Studienarm B (Rucaparib p.o. + Placebo i.v.) und der Studienarm D (Placebo p.o. + Placebo i.v.) der Gesamtstudie ATHENA betrachtet. Die Verteilung der Studienteilnehmerinnen erfolgte im Verhältnis 4:1 auf die beiden Studienarme. Bei der für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet supportiv vorgelegte Studie ATHENA-MONO handelt es sich somit um eine multizentrische, randomisierte, zweiarmige, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Randomisierung erfolgte zentral mittels interaktiver Antworttechnologie (IRT). Die Zuordnung erfolgte 4:1 in die Rucaparib- oder Placebo-Gruppe. Die Studienbehandlung mit Rucaparib oder Placebo erfolgte innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung. Jeder Studienteilnehmerin ist eine individuelle Patientenummer zugeteilt. Jede der Patientenummern besteht aus einer individuellen 10-stelligen Nummer, wobei die ersten zwei Zahlen die Studie repräsentieren, die nächsten 5 Zahlen den Studienort und die letzten 3 stellen eine Patientin innerhalb dieses Studienortes.

Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung können so gewährleistet werden.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IRT und jeder Studienteilnehmerin ist eine individuelle Patientenummer zugeteilt. Die Studie ATHENA-MONO ist eine doppel-verblindete Studie, bei der Rucaparib- und Placebo-Tabletten in ihrem Aussehen identisch sind und deren Lieferung in identischen Behältern erfolgt. Die Medikamentenkennzeichnung stellt sicher, dass Sponsor, Mitarbeiter oder Patientinnen nicht feststellen können, ob die Tabletten Placebo oder Rucaparib enthalten. Die Patientinnen nehmen die gleiche Anzahl von Rucaparib- oder Placebo-Tabletten entsprechend der Behandlungsanzahl und der geplanten Dosis ein. Die Placebo Infusion wird von einem unverblindeten, nicht an der Verabreichung beteiligten Apotheker, oder von einer von ihm beaufsichtigten Person hergestellt, um eine Verblindung der an der Studie beteiligten Personen (Prüfarzt, Patientin etc.) sicherzustellen. Auch das Aussehen der Infusion, sowie die Beschriftung ist identisch zur Studienmedikation. Keiner, der an der Behandlung unmittelbar beteiligten Personen (Arzt, Pflegekräfte), Prüfärzte, Personal des Sponsors hat Zugriff auf das Randomisierungsschema.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Die Studie ATHENA-MONO ist eine doppel-verblindete Studie, bei der Rucaparib- und Placebo-Tabletten in ihrem Aussehen identisch sind und deren Lieferung in identischen Behältern erfolgt. Die Medikamentenkennzeichnung stellt sicher, dass Sponsor, Mitarbeiter oder Patientinnen nicht feststellen können, ob die Tabletten Placebo oder Rucaparib enthalten. Die Patientinnen nehmen die gleiche Anzahl von Rucaparib- oder Placebo-Tabletten entsprechend der Behandlungsanzahl und der geplanten Dosis ein. Patientinnen und behandelndes Personal sind entsprechend verblindet.

Die Placebo-Infusion wird von einem unverblindeten, nicht an der Verabreichung beteiligten Pharmazeuten hergestellt, um eine Verblindung der an der Studie beteiligten Personen (Arzt, Patientin etc.) sicherzustellen. Auch das Aussehen der Infusion, sowie die Beschriftung ist identisch zur Studienmedikation. Keiner, der an der Behandlung unmittelbar beteiligten Personen (Arzt, Pflegekräfte), Prüfärzte, Personal des Sponsors hat Zugriff auf das Randomisierungs-Schema.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie ATHENA-MONO ist eine doppelt-verblindete Studie, bei der Rucaparib- und Placebo-Tabletten in ihrem Aussehen identisch sind und deren Lieferung in identischen Behältern erfolgt. Die Medikamentenkennzeichnung stellt sicher, dass Sponsor, Mitarbeiter oder Patientinnen nicht feststellen können, ob die Tabletten Placebo oder Rucaparib enthalten. Die Patientinnen nehmen die gleiche Anzahl von Rucaparib- oder Placebo-Tabletten entsprechend der Behandlungszuordnung und der geplanten Dosis ein. Patientinnen und behandelndes Personal sind entsprechend verblindet. Die Placebo-Infusion wird von einem unverblindeten, nicht an der Verabreichung beteiligten Pharmazeuten hergestellt, um eine Verblindung der an der Studie beteiligten Personen (Arzt, Patientin etc.) sicherzustellen. Auch das Aussehen der Infusion, sowie die Beschriftung ist identisch zur Studienmedikation. Keiner, der an der Behandlung unmittelbar beteiligten Personen (Arzt, Pflegekräfte), Prüfärzte, Personal des Sponsors hat Zugriff auf das Randomisierungs-Schema.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Auf Studienebene finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie ATHENA-MONO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, bei der die Randomisierungssequenz adäquat mittels IRT erzeugt wurde. Die Gruppenzuteilung in die jeweiligen Studienarme erfolgte verdeckt und sowohl Patientinnen als auch die behandelnden Prüfärzte sind verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher mit „niedrig“ beurteilt.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Im Rahmen der Studie ATHENA-MONO wird das OS verblindet erhoben. Lediglich die weitere Erhebung des OS in der Nachbeobachtungsphase der Studie wurde ggf. entblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt OS von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgt für die ITT-Population, welche alle randomisierten Patientinnen der Studie umfasst.  
Das ITT-Prinzip ist durch die Analyse der ITT-Population folglich für diesen Endpunkt adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie ATHENA-MONO definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache (+ 1 Tag). Die Erhebung dieses Endpunkts erfolgt somit über die Behandlungsphase und/oder eine Krankheitsprogression hinaus. Der Endpunkt OS der Studie ATHENA-MONO unterliegt für die ITT-Population sonstigen Verzerrungsaspekten, welche durch die Behandlung der Patientinnen mit verschiedensten Postprogressionstherapien, außerhalb der Behandlungsphase des Studiensettings, bedingt werden. Der Effekt der Studienmedikation in Bezug auf das Gesamtüberleben wird durch den Einfluss variabler nachfolgender Postprogressionstherapien eingeschränkter interpretierbar (21, 22). Zudem können diejenigen Patientinnen, die während der ATHENA-MONO keine Behandlung mit PARP-Inhibitoren erhalten haben, nach Krankheitsprogression, in späteren Therapielinien mit behandelt worden sein, die nicht mehr dem Studienprotokoll unterliegen. Daher kann für Patientinnen, die innerhalb der ATHENA-MONO in den Placebo-Arm randomisiert worden sind, nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein Therapieeffekt durch die Behandlung mit PARP-Inhibitoren in späteren Therapielinien zeigt. Entsprechend häufig ist die methodische Erfassung des Gesamtüberlebens in onkologischen Phase III-Studien erschwert und die Aussagekraft der Daten limitiert (22). Auf Grund der noch laufenden ATHENA-MONO Studie ist die Datenlage des aktuellen Datenschnittes für den Endpunkt OS noch unreif.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Die Daten zum OS werden unverblindet erhoben und es besteht ein Verzerrungspotential durch spätere Therapielinien, die nicht dem Studienprotokoll unterliegen. Da es sich aber bei dem Endpunkt OS um einen objektivierbaren Endpunkt handelt, spielen diese Faktoren allerdings nur eine untergeordnete Rolle. Die Bestimmung des OS erfolgte durch Analyse innerhalb der ITT-Population und umfasst alle randomisierten Patientinnen. Die statistischen Methoden sind als adäquat zu bezeichnen.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (invPFS und bicrPFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, CSowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung verblindet (doppelt-verblindete Studie).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, CDer Endpunkt PFS1 wurde innerhalb der ITT-Population, welche sämtliche randomisierten Patientinnen umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, CEs gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, CEs finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

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

Begründung für die Einstufung:



A, B, C

Der Endpunkt PFS wurde für die ITT-Population durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 Kriterien erhoben und analysiert. Die statistischen Methoden sind als adäquat zu bezeichnen. Es gibt keine Hinweise auf Faktoren, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS wird als gering eingestuft und ist in der Studie ATHENA-MONO mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

**Endpunkt: Postprogression (CFI und TFST)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung bei der Erhebung und Auswertung der beiden Operationalisierungen CFI und TFST des Endpunkts Postprogression verblindet (doppelt-verblindete Studie).

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse des Endpunkts Postprogression erfolgt anhand der ITT-Population, welche sämtliche randomisierte Studienteilnehmerinnen umfasst. Das ITT-Prinzip ist somit für den Endpunkt Postprogression adäquat umgesetzt. Patientinnen ohne einen dokumentierten Start einer nachfolgenden Chemotherapie werden bei der Erhebung des CFI zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekanntlich zuletzt lebten oder zur letzten Visite.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

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

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Der Endpunkt wird innerhalb der Studie ATHENA-MONO doppelt verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts Postprogression erfolgte anhand der ITT-Population, welche alle Patientinnen jegliche randomisierte Patientinnen umfasst. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es werden adäquate statistische Methoden für die Auswertung des Endpunktes verwendet. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Postprogression wird daher als gering eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesundheitszustand: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, CSowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung verblindet (doppelt-verblindete Studie).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, CDie Analyse des durch die Patientinnen selbst berichteten Endpunkts Gesundheitszustand gemessen anhand des EQ-5D VAS erfolgte anhand der ITT-Population welche sämtliche randomisierten Studienteilnehmerinnen umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D VAS somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen zu jedem Studienzeitpunkt in beiden Studienarmen über 70 %. Während des Zeitraums der Verabreichung der Studienmedikation waren keine Patientinnen Lost to follow-up.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, CEs gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, CEs finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung des Endpunktes Gesundheitszustand gemessen anhand des standardisierten Instruments EQ-5D VAS erfolgt verblindet. Die Analyse des Endpunkts erfolgt anhand der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es werden angemessene statistische Methoden für die Auswertung des Endpunkts verwendet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Faktoren, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS wird somit als gering eingestuft.

---

**Endpunkt: FACT-O****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung verblindet (doppelt-verblindete Studie).

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse des durch die Patientinnen selbst berichteten Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-O erfolgte anhand der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmerinnen. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen zu jeglichem Erhebungszeitpunkt über 70 %. Während der Behandlung mit der Studienmedikation war keine Patientin Lost to follow-up.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Beurteilung der Lebensqualität erfolgt doppelt verblindet anhand des etablierten Fragebogens FACT-O. Die Analyse wird anhand der der ITT-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip ist somit erfüllt. Es werden angemessene statistische Methoden für die Auswertung des Endpunkts verwendet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Faktoren, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACT-O wird somit als gering eingestuft.

---

**Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Jegliche Informationen zu auftretenden UE, deren Dokumentation und Bewertung erfolgt durch den verblindeten Prüfarzt. Die Patientinnen der Studie sind ebenfalls verblindet (doppelt-verblindete Studie). Lediglich im Fall eines medizinischen Notfalls, welcher explizite Kenntnis der verabreichten Behandlung erfordert, um das weitere Vorgehen zu bestimmen, konnte die Behandlungszuweisung einer einzelnen Patientin mithilfe des IRT entblindet werden. UE per se zählen nicht als Grund den Behandlungscode zu brechen. Das Modul zur Entblindung der Behandlungszuweisung ist nur für speziell autorisiertes Studienpersonal zugänglich.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Die Sicherheit und die Verträglichkeit der Studienmedikation wird für die Safety-Population (n = 535) analysiert, die aber in ihrer Größe nicht mehr als 5 % von der ITT-Population (n = 538) abweicht. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher gewährleistet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



A, B, C

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Die Analyse dieses Endpunktes erfolgt für die Safety-Population. Auftretende UE werden vollständig dokumentiert und ein Vergleich zu Placebo als Studienmedikation mit absoluten Werten und prozentualen Angaben präsentiert. Es gibt keine Hinweise auf Faktoren, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinweisen. Das Verzerrungspotenzial wird entsprechend als niedrig bewertet.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; 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 Patientinnen 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:

---

---

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: endpunkübergreifend; 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:

---

---

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**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:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



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: endpunkübergreifend; 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:  
Anhang 4-G Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).  
Anhang 4-H Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunkts, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.  
Anhang 4-I Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.  
Anhang 4-J 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:

---

---