

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza™)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	28
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	62
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	75
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	77
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	78
4.3.1.3.1.2 Bestätigter Progress (PFS, TFST) – RCT.....	84
4.3.1.3.1.3 Zweiter klinisch bestätigter Progress (TSST) – RCT.....	90

4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-O – RCT	94
4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT	103
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	111
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	121
4.3.2	Weitere Unterlagen	124
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	124
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	124
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	124
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	125
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	125
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	128
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	128
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	129
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	129
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	130
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	131
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	131
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	131
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	132
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	133
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	133
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	133
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	136
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	151
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	152
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	152
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	152
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	152
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	153
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	154
4.7	Referenzliste	154
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		161
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern		182
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		188

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	190
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	198
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	219

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber dem Komparator „Beobachtung“	24
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	30
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>BRCAm</i> , <i>FAS</i>)	69
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-12: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	79
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-14: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>BRCAm</i> , <i>FAS</i>)	82
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts bestätigter Progress.....	85
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt bestätigter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt bestätigter Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>BRCAm</i> , <i>PFS</i> ; <i>FAS</i> , <i>TFST</i> : Safety Set).....	88
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts zweiter klinisch bestätigter Progress	91
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zweiter klinisch bestätigter Progress in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt zweiter klinischer Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>BRCAm</i> , Safety Set).....	93
Tabelle 4-21: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	95

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-23: Ausgangswerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>BRCAm</i> , FAS).....	98
Tabelle 4-24: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>BRCAm</i> , FAS).....	99
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung für die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>BRCAm</i> , FAS).....	100
Tabelle 4-26: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	103
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>BRCAm</i> , Safety Set)	106
Tabelle 4-29: Inzidenzdichteverhältnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>BRCAm</i> , Safety Set).....	108
Tabelle 4-30: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>BRCAm</i> , Safety Set).....	109
Tabelle 4-31: p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der Studie 19 (<i>BRCAm</i>)	113
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben ohne Zentren mit Behandlungswechsel (<i>BRCAm</i> , FAS).....	115
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die TFST (<i>BRCAm</i> , Safety Set).....	116
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-O (<i>BRCAm</i> , FAS)	117
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Verbesserung des FOSI (<i>BRCAm</i> , FAS).....	118
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI (<i>BRCAm</i> , FAS).....	119
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SUE (<i>BRCAm</i> , Safety Set)	120
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	125
Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	125
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	126
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	126
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	127
Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	129
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	129

Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	130
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	132
Tabelle 4-47: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	152
Tabelle 4-48 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2015	162
Tabelle 4-49 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2015 April 17	169
Tabelle 4-50 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present	175
Tabelle 4-51 (Anhang): Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen	188
Tabelle 4-52 (Anhang): im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Olaparib..	190
Tabelle 4-53 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D0810C00019.....	199
Tabelle 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D0810C00019	220

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten der Studie 19 für Patientinnen mit einer <i>BRCA</i> -Mutation	20
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie 19, <i>BRCaM</i> , FAS, Datenschnitt: 26.11. 2012)	83
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben – Operationalisierung: ohne Zentren mit Behandlungswechsel (Studie 19, <i>BRCaM</i> , FAS, Datenschnitt: 26.11.2012).....	84
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben (Studie 19, <i>BRCaM</i> , FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)	89
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Studie 19, <i>BRCaM</i> , Safety Set, Datenschnitt: 26.11.2012)	90
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Studie 19, <i>BRCaM</i> , Safety Set, Datenschnitt: 26.11.2012)	94
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, <i>BRCaM</i> , FAS, Datenschnitt: 30.06.2010).....	101
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, <i>BRCaM</i> , FAS, Datenschnitt: 30.06.2010).....	101
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FOSI (Studie 19, <i>BRCaM</i> , FAS, Datenschnitt: 30.06.2010).....	102
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Studie 19, <i>BRCaM</i> , Safety Set, Datenschnitt: 31.01.2014)	110
Abbildung 12: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten der Studie 19 für Patientinnen mit <i>BRCA</i> -Mutation.	145

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Transaminase
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Zahl der neutrophilen Granulozyten (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AST	Aspartat-Transaminase
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>) 1, 2 (Protein)
<i>BRCA1, BRCA2</i>	<i>Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene)</i> 1, 2 (Gen)
<i>BRCAm</i>	<i>BRCA-Mutation (BRCA-mutated)</i>
CA-125	Cancer-Antigen 125
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>)
CYP3A4	Cytochrom P450 Enzym 3A4
DCIS	Duktales Karzinom <i>in situ</i> (<i>Ductal Carcinoma in Situ</i>)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
Embase	<i>Excerpta Medica Database</i>
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>
FACT-O	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
FOSI	<i>FACT/NCCN Ovarian Symptom Index</i>
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

<i>gBRCA</i>	Durch die Keimbahn erworbene Mutation von <i>BRCA1</i> und/oder <i>BRCA2</i> (<i>germline BRCA</i>)
GCIG	<i>Gynecologic Cancer InterGroup</i>
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
HRQoL	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>Health Related Quality of Life</i>)
HRT	Hormonersatztherapie (<i>Hormone Replacement Therapy</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IDV	Inzidenzdichteverhältnis (<i>Incidence Density Ratio</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to Treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OCS	<i>Ovarian Cancer-specific Subscale</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
PR	Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR	Relatives Risiko
SAG	<i>Scientific Advisory Group</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
<i>sBRCA</i> -Mutation	Somatische (<i>somatic</i>) <i>BRCA</i> -Mutation

SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
<i>tBRCA</i> -Mutation	Tumor- <i>BRCA</i> -Mutation
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (<i>Time to First Subsequent Therapy</i>)
TOI	<i>Trial Outcome Index</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (<i>Time to Second Subsequent Therapy</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwertbereich (<i>Upper Limit of Normal</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Olaparib (LynparzaTM) ist als Orphan Drug zugelassen zur Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA)*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib in der oben definierten Indikation im Vergleich zum Komparator der Zulassungsstudie.

Am 06.12.2007 wurde Olaparib für die „Behandlung des Ovarialkarzinoms“ als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Designation*) ausgewiesen. Da bereits zugelassene Therapieoptionen für die Behandlung des Ovarialkarzinoms in der EU verfügbar sind, kam der Bewertung des *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)* für einen ‚erheblichen Nutzen‘ (*significant benefit*) der Olaparib-Therapie eine zentrale Rolle zu. Mit der Schwere der Erkrankung, der Prävalenz und diesem ‚erheblichen Nutzen‘ wurden alle Kriterien für ein *Orphan Drug* erfüllt und die Zulassung für LynparzaTM als Arzneimittel für seltene Leiden am 16.12.2014 von der Europäischen Kommission erteilt. Für solche Arzneimittel gilt gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Es sei jedoch betont, dass nach derzeitigem medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand in der Indikation von Olaparib, d.h. für die Erhaltungstherapie im Anschluss an eine Chemotherapie zur Rezidivbehandlung, weder zweckmäßige nichtmedikamentöse Behandlungsansätze noch zweckmäßige Arzneimitteltherapien zur Verfügung stehen. Aus diesem Grunde wurde auch durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches vom 29.10.2014 (Beratungsanforderung 2014-B-082) „Beobachtung“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Fall benannt, dass Olaparib nicht als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden zugelassen würde. In der Zulassungsstudie 19 erhielten Patientinnen verblindet Olaparib oder Placebo. Jegliche weitere medizinische Intervention während und nach Abschluss der Studientherapie wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Arztes festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht der Definition von „Beobachtung“.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in onkologischen Indikationen sind folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert und wurden für die Zusatznutzenbewertung von Olaparib berücksichtigt:

- Gesamtüberleben
 - Overall survival (OS)
- Bestätigter Progress
 - Radiologisch bestätigter Progress (progressionsfreies Überleben, progression free survival, PFS)
 - Klinisch bestätigter Progress (Zeit bis zur ersten Folgetherapie, time to first subsequent therapy, TFST)
- Zweiter klinisch bestätigter Progress
 - Zweiter klinisch bestätigter Progress (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; time to second subsequent therapy, TSST)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O) und der abgeleiteten Subskalen
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Datenquellen

Zur Identifizierung aller verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCT) zu dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in der bestehenden Indikation von Olaparib wurde eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Für die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde klinische Studie D0810C00019 (Studie 19) von AstraZeneca identifiziert und herangezogen. Für das Dossier werden die Daten des vorliegenden Studienberichtes und zusätzliche für das Dossier angefertigte Analysen verwendet.

Die Identifizierung der herangezogenen Studie erfolgte sowohl durch unternehmenseigene Informationsquellen als auch durch Recherchen in medizinischen Datenbanken. Es wurde sowohl eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt, als auch eine Studienregistersuche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund. Die Resultate der Recherchen ergaben die genannte Studie für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib in der vorliegenden Indikation.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib gemäß der Fragestellung sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens relevante Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß der Vorgaben der Dossievorlage. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurden jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Auf Studienebene wurden insbesondere Aspekte wie Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der Therapie für Patientinnen sowie behandelnde/s Ärzte/Zentrumspersonal und ergebnisgesteuerte Berichterstattung diskutiert. Auf Endpunktebene wurden die Verzerrungsaspekte, Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips sowie ergebnisgesteuerte Berichterstattung berücksichtigt.

Für die randomisierte Studie wurde gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Ein für die Ergebnisse eines Endpunktes als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

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

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden, entsprechend der beschriebenen Operationalisierung, gegenübergestellt und verglichen. Für dichotome Zielvariablen wurde das Odds ratio (OR), das relative Risiko (RR) sowie die absolute Risikodifferenz (RD) berechnet. Alle Effektmaße werden mit dem jeweiligen 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie dem entsprechenden p-Wert angegeben.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurden, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorlagen, Responderanalysen herangezogen. Bei Vorliegen eines validierten oder etablierten Responsekriteriums erfolgte eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern/Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach erfolgte die Bewertung des

Gruppenunterschieds anhand des OR (bzw. RR und RD) für Response (bzw. Non-Response). Da die Responderanalysen eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlauben, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Potentiell auftretende variierende Effekte zwischen den betrachteten Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden entweder aus den vorliegenden Ergebnissen von Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet. Ein p-Wert $<0,2$ wurde als Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gewertet. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als Beleg für eine Interaktion bewertet. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das Gesamtfazit diskutiert.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden keine Meta-Analysen und auch keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da Ergebnisse einer direkt vergleichenden RCT vorlagen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Olaparib wird anhand der Ergebnisse der Studie 19 bestimmt. In der Studie 19 wurden die folgenden *a priori* definierten und für die Quantifizierung des Zusatznutzens patientenrelevanten Endpunkte erhoben: Gesamtüberleben, bestätigter Progress, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UE). Zusätzlich wurde in der Studie eine explorative Analyse zum patientenrelevanten Endpunkt zweiter klinisch bestätigter Progress durchgeführt und für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studienergebnisse werden nur für die Zielpopulation dargestellt. Diese umfasst erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

Gesamtüberleben

In der Studie 19 war die folgende Behandlung nach Absetzen der Studientherapie nicht im Protokoll definiert und ein Behandlungswechsel vom Placebo- in den Olaparib-Arm war nicht erlaubt. Die Festlegung der nachfolgenden medizinischen Interventionen erfolgte im Ermessen des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Krankheitssituation. Patientinnen konnten deshalb nach Absetzen der Studienbehandlung sowohl etablierte als auch experimentelle Therapien erhalten.

An elf (von 82) Studienzentren wurden allerdings parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem Polyadenosine 5'diphosphoribose polymerase (PARP)-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. In diesen Zentren wurden die Studienpatientinnen

teilweise nach Absetzen von Olaparib/Placebo oder im Verlauf der Nachbeobachtung entblindet. Patientinnen, die Placebo in der Studie 19 erhalten haben, konnte an diesen Zentren eine Teilnahme an einer weiteren Studie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Insgesamt wurden an diesen elf Zentren 22 Patientinnen mit *BRCA*-Mutation behandelt, die im Rahmen der Studie 19 Placebo erhalten hatten. Von diesen 22 Patientinnen erhielten im weiteren Krankheitsverlauf nach der Teilnahme an der Studie 19 fast zwei Drittel, nämlich 14 Patientinnen, einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie (zum Zeitpunkt des Datenschnittes 26.11.2012). Bezogen auf den gesamten Placebo-Arm der Studie 19 mit 62 Patientinnen mit *BRCA*-Mutation stellt dies einen Anteil von 22,6% der Patientinnen dar. Im Olaparib-Arm erhielt keine Patientin eine spätere Therapie mit einem PARP-Inhibitor.

Diese Anwendung eines PARP-Inhibitors nach Abschluss der Studienbehandlung bei einem Teil des Placebo-Arms führt zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Olaparib. Ein möglicher zusätzlicher Nutzen durch eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie im Placebo-Arm, stellt die Ergebnisse für Placebo besser dar. Um dieser Verzerrung Rechnung zu tragen, wurde das Gesamtüberleben (OS) zusätzlich unter Ausschluss aller an den elf Studienzentren rekrutierten Patientinnen (39 Patientinnen) ausgewertet, an denen Patientinnen später eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie erhalten haben.

Gesamte Zielpopulation

Die Analyse für das Gesamtüberleben liegt für die Studie 19 zum Datenschnitt 26.11.2012 vor. Zum damaligen Zeitpunkt waren 58% der Patientinnen in der Gesamtstudie verstorben. Für die Zielpopulation der Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation zeigte die Auswertung des Gesamtüberlebens einen numerischen Vorteil für Olaparib gegenüber Placebo. Das mediane Gesamtüberleben im Olaparib-Arm war mit 34,9 Monaten (n=74; 37 Ereignisse zum Zeitpunkt der Analyse) um 3,0 Monate länger, als das mediane Gesamtüberleben im Placebo-Arm (31,9 Monate; n=62; 34 Ereignisse zum Zeitpunkt der Analyse). Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,73 [0,45;1,17]; p=0,19175).

Zielpopulation unter Ausschluss von Zentren mit der Möglichkeit für eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie

Die Analyse des Gesamtüberlebens unter Ausschluss aller elf Zentren mit der Option für eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor zeigt für den Olaparib-Arm ein unverändertes medianes Gesamtüberleben von 34,9 Monaten (n=57; 28 Ereignisse). Im Placebo-Arm hingegen verkürzte sich das mediane Gesamtüberleben auf 26,6 Monate (n=40; 22 Ereignisse). Die Patientinnen unter der Therapie mit Olaparib hatten somit gegenüber den Patientinnen im Placebo-Arm einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von 8,3 Monaten (HR [95%-KI]: 0,52 [0,28;0,97]; p=0,03893).

Zusammenfassung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben

In der Studie 19 ist die Analyse des Gesamtüberlebens für die gesamte Zielpopulation von Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation einer bedeutenden Verzerrung zuungunsten von Olaparib unterworfen. Diese ergab sich aus der Möglichkeit einer nachfolgenden PARP-

Inhibitor Behandlung für einen Teil der Patientinnen des Placebo-Arms. Trotz dieser Verzerrung zeigt die Auswertung für die gesamte Zielpopulation einen numerischen Vorteil der Erhaltungstherapie mit Olaparib gegenüber Placebo. Nach Korrektur der Verzerrung durch Ausschluss der Studienzentren, an denen eine spätere Therapie mit einem PARP-Inhibitor möglich war, tritt der Überlebensvorteil für den Olaparib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm signifikant hervor. Dieser Effekt lässt sich im Einklang mit § 5, Abs. 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzV) als eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens durch die moderate Verlängerung der Überlebensdauer beziffern. In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich somit für den Endpunkt Gesamtüberleben **ein beträchtlicher Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“.

Bestätigter Progress (PFS, TFST)

Der Endpunkt bestätigter Progress wurde in der vorliegenden Studie 19 anhand von zwei unterschiedlichen Operationalisierungen ausgewertet: radiologisch bestätigter Progress (PFS) und klinisch bestätigter Progress (TFST). Das PFS entspricht der in onkologischen Studien gängigen Methode, bei der der Tumorstatus in definierten Abständen mit bildgebenden Verfahren (Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) im Fall der Studie 19, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) evaluiert und eine Bewertung durch Prüfer/Radiologen entsprechend der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien (Version 1.0) vorgenommen wurde. Eine radiologische Progression wurde bei Auftreten neuer Läsionen oder bei einem Zuwachs von >20% aus der Summe der evaluierten und vermessenen Läsionen abgeleitet. Ein wichtiger Unterschied der Studie 19 zur üblichen Operationalisierung des PFS wie in vielen anderen Rezidivstudien z. B. der OCEANS-Studie, CALYPSO-Studie und OVA-301-Studie ist, dass der Zeitraum der Chemotherapie nicht im PFS der Studie 19 enthalten ist, da die Randomisierung der Patientinnen nach Beendigung der vorhergehenden Chemotherapie erfolgte.

Anhand einer zweiten Operationalisierung wurde die klinisch bestätigte Krankheitsprogression erfasst, die dadurch definiert war, dass Patientinnen mit einem Rezidiv eine Folgetherapie benötigten (TFST). Die TFST erfasst den Zeitraum ab Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie. Weder die nachfolgenden medizinischen Interventionen noch der Zeitpunkt für den Beginn einer neuen Therapie waren im Studienprotokoll vorgegeben. Eine nachfolgende Rezidivtherapie wurde ausschließlich aus klinischen Gründen eingeleitet, wenn der behandelnde Arzt gemeinsam mit der Patientin aufgrund der Krankheitssituation, dies für erforderlich hielt. Da bei einem rezidierten Ovarialkarzinom eine erneute Therapie in der Regel erst bei Auftreten von Symptomen begonnen wird, ist spätestens mit dem Beginn einer Folgetherapie bestätigt, dass der Progress patientenrelevant ist. Bei der Mehrheit der Studienpatientinnen wurde die Folgetherapie ohne Kenntnis der Studienbehandlung initiiert.

Zum Zeitpunkt des PFS-Datenschnittes ist die Therapie vor dem Auftreten eines Rezidivs bei keiner Patientin im Olaparib-Arm und lediglich bei einer Patientin im Placebo-Arm entblendet worden.

Radiologisch bestätigter Progress - PFS

Für die Zielpopulation innerhalb der Studie 19 wurde zum Datenschnitt 30.06.2010 ein medianes PFS von 11,2 Monaten im Olaparib-Arm erreicht (n=74; 26 Ereignisse). Im Placebo-Arm hingegen betrug das mediane PFS lediglich 4,3 Monate (n=62; 46 Ereignisse). Diese Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS unter einer Erhaltungstherapie mit Olaparib gegenüber Placebo um 6,9 Monate (HR [95%-KI]: 0,18 [0,10;0,31]; p<0,00001).

Klinisch bestätigter Progress - TFST

Die Auswertung der medianen TFST innerhalb der Zielpopulation der Studie 19 wurde zum 26.11.2012 und damit um einen 29 Monate späteren Datenschnitt durchgeführt. Die mediane Zeit bis zum klinisch bestätigten Progress innerhalb der Zielpopulation der Studie 19 ergab für Olaparib 15,6 Monate (n=74; 46 Ereignisse) und für Placebo 6,2 Monate (n=62; 54 Ereignisse). Der Unterschied von 9,4 Monaten zugunsten des Olaparib-Arms war ebenfalls statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,33 [0,22;0,50]; p<0,00001). Der sowohl klinisch als auch für die Patientinnen relevante Endpunkt TFST bestätigt den Vorteil der Olaparib-Therapie.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt bestätigter Progress

Beide Operationalisierungen des Endpunktes bestätigter Progress zeigen einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil der Olaparib-Therapie im Vergleich zur „Beobachtung“.

Die vorliegende Studie zeigt, dass mit einer Olaparib-Erhaltungstherapie die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und bis zum Beginn einer weiteren zytotoxischen Folgebehandlung sowie der damit verbundenen Belastungen für Patientinnen durch schwere Nebenwirkungen deutlich verlängert wird. Wichtig in diesem Zusammenhang ist insbesondere, dass während der Therapie, also in der Zeit bis zu einem bestätigten Progress, die Lebensqualität unter Olaparib gegenüber Beobachtung nicht beeinträchtigt wurde. Dieser Effekt lässt sich für PFS als auch TFST im Einklang mit § 5, Abs. 7 AMNutzenV als eine nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für die Patientinnen spürbaren Linderung der Erkrankung bezeichnen. Daraus resultiert in diesem Endpunkt **ein beträchtlicher Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zu „Beobachtung“.

Zweiter klinisch bestätigter Progress (TSST)

Der Endpunkt zweiter klinisch bestätigter Progress ist operationalisiert als Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) und dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Rezidivtherapie nach Abschluss der Studienbehandlung. Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf sowie die nachfolgende Behandlung.

Die Erhebung der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie in der Studie 19 zeigt für Olaparib eine statistisch signifikante Verlängerung. Bei der Analyse der Zielpopulation war die mediane TSST für Olaparib um 8,6 Monate länger als für Placebo. Im Olaparib-Arm betrug die mediane Zeit 23,8 Monate (n=74; 42 Ereignisse), im Vergleich zu 15,2 Monaten (n=62; 49 Ereignisse) im Placebo-Arm. Die ermittelte HR [95%-KI] beträgt 0,44 [0,29;0,67]; p=0,00013. Die Ergebnisse belegen, dass der positive Effekt der Olaparib-Therapie über die erste Folgetherapie hinaus längerfristig erhalten bleibt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum zweiten klinisch bestätigten Progress

Der Endpunkt zweiter klinisch bestätigter Progress zeigt eine deutliche, statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie im Olaparib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm und belegt damit einen langfristigen positiven Effekt der Olaparib-Therapie. Entsprechend der medianen Zeiten für die TFST und TSST in der Studie 19, haben Patientinnen im Placebo-Arm im Zeitraum von ca. 15 Monaten nach der Randomisierung zwei nachfolgende Therapien erhalten, während Patientinnen mit einer Olaparib-Erhaltungstherapie nur eine Folgetherapie in diesem Zeitraum erhalten haben.

Dieser Effekt lässt sich im Einklang mit § 5, Abs. 7 AMNutzenV als eine für die Patientinnen nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte spürbaren Linderung der Erkrankung bezeichnen und damit als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einordnen. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit den zum PFS bzw. TFST beschriebenen Resultaten und bedeutet einen langfristig positiven Effekt von Olaparib. Daraus resultiert **ein beträchtlicher Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten

Die Ergebnisse der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte der Studie 19 sind bei zwei Datenschnitten konsistent und zeigen einheitlich einen klaren und langfristigen Vorteil der Olaparib-Therapie im Vergleich zur „Beobachtung“ für das Gesamtüberleben, den ersten bestätigten Progress sowie den zweiten klinisch bestätigten Progress. Somit ergibt sich aus den Wirksamkeitsendpunkten ein übereinstimmendes und eindeutig positives Bild in Bezug auf den Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“. Die Ergebnisse sind zusammenfassend in Abbildung 1 dargestellt.

Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte

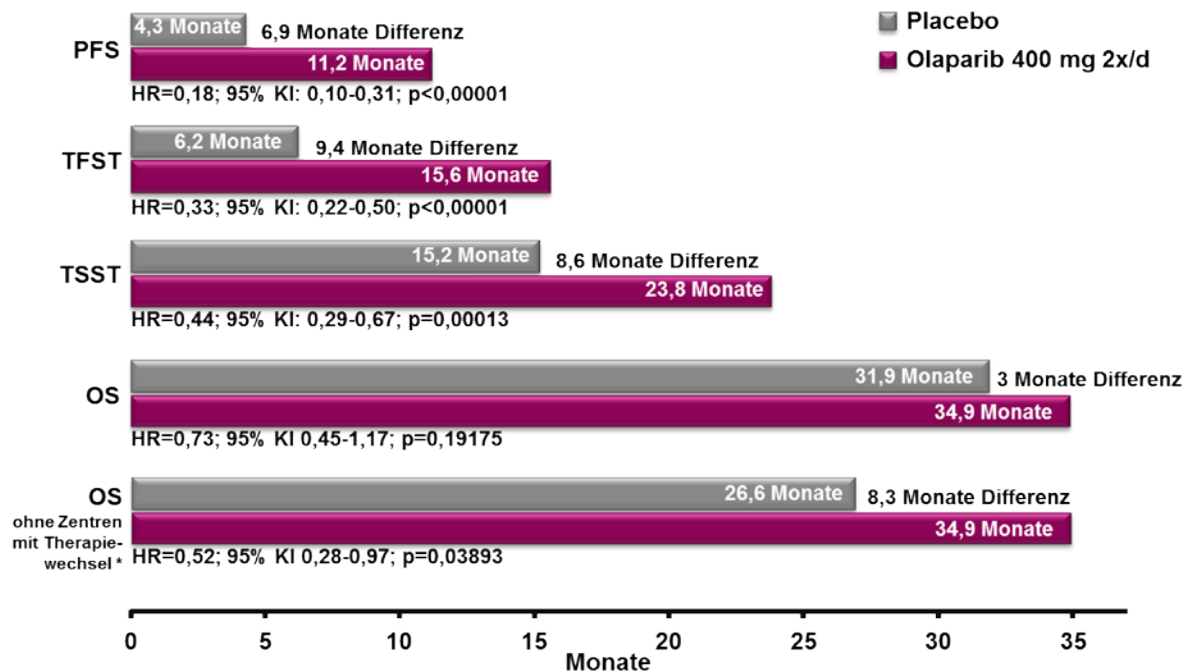


Abbildung 1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten der Studie 19 für Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation

* Gesamtüberleben unter Ausschluss aller Zentren, an denen Studienteilnehmerinnen entblindet wurden und Patientinnen, die in der Studie 19 Placebo eingenommen haben, einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben.

d: Tag, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben, PARP: Polyadenosine 5'-diphosphoribose polymerase, PFS: progressionsfreies Überleben, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-O und dessen Subskalen

Die Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität erfolgte anhand des krankheitsspezifischen und validierten Fragebogens FACT-O und des sich daraus ergebenden ebenfalls validierten *Trial Outcome Index* (TOI), sowie der Symptomskala FACT/NCCN *Ovarian Symptom Index* (FOSI). Die Rücklaufquote der FACT-O Fragebögen war hoch und betrug innerhalb der *BRCa*m-Population durchschnittlich über alle Erfassungszeitpunkte 87,52% im Olaparib-Arm und 82,56% im Placebo-Arm.

In der Studie 19 wurde die Baseline zur Lebensqualität zum Ende der vorherigen Chemotherapie erhoben. Der letzte Erhebungszeitpunkt war bei Absetzen der Studientherapie und somit überwiegend bei einem Progress. Nach dem ersten Datenschnitt vom 30.06.2010 wurde die Erhebung der Lebensqualität in der Studie 19 beendet. Die Lebensqualitätsdaten umfassen somit die gesamte Therapiedauer von Olaparib/Placebo, aber nicht die Zeiträume der vorherigen und nachfolgenden Chemotherapie, während derer Veränderungen in der Lebensqualität zu erwarten wären.

Die Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität, gemessen anhand des krankheitsspezifischen und validierten Fragebogens FACT-O und der sich daraus ergebenden ebenfalls validierten Skala TOI sowie der Symptomskala FOSI zeigte deskriptiv Vorteile für Olaparib, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Im Vergleich von Olaparib mit „Beobachtung“ wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität damit gemäß § 5, Abs. 7 AMNutzenV **kein Zusatznutzen** festgestellt. Hierbei ist es aber wichtig hervorzuheben, dass die Lebensqualität unter einer Olaparib-Behandlung im Vergleich zur „Beobachtung“ weitgehend stabil bleibt. Deskriptiv lagen die Anteile der Patientinnen mit einer Verbesserung der Lebensqualität für alle ausgewerteten Skalen für Olaparib etwas höher als für „Beobachtung“. Dies zeigt, dass sich die Nebenwirkungen, die unter der Therapie mit Olaparib auftraten, in der Regel nicht wesentlich auf die Lebensqualität der Patientinnen ausgewirkt haben.

Unerwünschte Ereignisse

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib erfolgt gegenüber der Vergleichstherapie „Beobachtung“. Es wird also ein Vergleich zwischen einer biologisch aktiven Substanz und einem inaktiven Komparator betrachtet. Hierbei ist zu beachten, dass bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz mehr unerwünschte Ereignisse zu erwarten sind als bei Einnahme eines inaktiven Komparators. Bei einem solchen Vergleich muss die Bewertung der UE daher insbesondere die erwünschten therapeutischen Effekte des Medikamentes berücksichtigen.

Im Rahmen der Studie 19 führte die Wirksamkeit der Olaparib-Therapie zu einer deutlich längeren mittleren Behandlungsdauer von 505,4 Tagen (~ 1,4 Jahren) im Olaparib-Arm im Vergleich zu 231,5 Tagen (~ 0,6 Jahren) im Placebo-Arm und somit zu einem deutlich verlängerten Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse.

Durch diese stark unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträume ist die Wahrscheinlichkeit deutlich erhöht, dass ein UE unter der Olaparib-Behandlung berichtet wird. Um diesem Verzerrungsaspekt Rechnung zu tragen, erfolgte die Auswertung der UE anhand von verschiedenen statistischen Analyseverfahren. Die naiven Raten RR, OR und RD berücksichtigen die unterschiedlichen Behandlungsdauern nicht und sind daher aufgrund der längeren Behandlungszeit im Olaparib-Arm zuungunsten der Olaparib-Therapie verzerrt. Diese Auswertung ist zur Ableitung des Nebenwirkungsprofils geeignet. Bei einer vergleichenden Bewertung muss jedoch die Verzerrung zuungunsten von Olaparib berücksichtigt werden. Daher wurden zusätzlich die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE und das Inzidenzdichteverhältnis analysiert, da diese Operationalisierungen unterschiedlich lange Beobachtungsdauern methodisch berücksichtigen.

Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE)

Die naiven Analysen (RR, OR, RD) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied für UE zwischen den zwei Therapiearmen RR [95%-KI]: 2,48 [0,44;14,04]; p=0,3035 / OR [95%-KI]: 1,04 [0,96;1,12]; p=0,3083 / RD [95%-KI]: 0,04 [-0,03;0,11]; p=0,3037) Bei methodischer Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zeigte sich für die UE Kategorie „jegliche UE“ anhand des Inzidenzdichteverhältnisses (IDV) sowie der

Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Olaparib. Die Inzidenzdichte – also die Anzahl der Patientinnen mit UE pro Patientenjahr – betrug im Olaparib-Arm 12,21 und im Placebo-Arm 7,43. Dieser Unterschied war bei Berechnung des Inzidenzdichteverhältnisses statistisch signifikant zuungunsten von Olaparib (IDV [95%-KI]: 1,64 [1,16;2,32]; $p=0,0049$). Die Auswertungen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ergaben eine längere mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE im Placebo-Arm (Olaparib: 0,1 Monate; Placebo: 0,3 Monate). Das HR [95%-KI] betrug 1,76 [1,23;2,51] und war zuungunsten von Olaparib statistisch signifikant ($p=0,0019$). Die naiven Analysen (RR, OR, RD) sowie die Kaplan-Meier-Kurve für das erste Auftreten eines UE zeigten deutlich, dass es sich bei der Zielpopulation um schwer erkrankte Patientinnen handelt, bei denen UE sehr schnell auftraten. Bereits im ersten Monat nach Therapiebeginn haben fast alle Patientinnen sowohl unter Olaparib als auch unter Placebo ein UE erlitten (97,3% im Olaparib- und 93,5% im Placebo-Arm).

Anzahl Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)

Bei Betrachtung der SUE zeigten lediglich die naiven Auswertungen einen numerisch höheren Anteil von SUE im Olaparib-Arm (21,6%) gegenüber dem Placebo-Arm (9,7%). Jedoch erreichte der Unterschied nur für die Risikodifferenz statistische Signifikanz (RD [95%-KI]: 0,12 [0,00;0,24]; $p=0,0496$). Die Berechnung des RR sowie des OR zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Olaparib- und dem Placebo-Arm. Die Analysen des Inzidenzdichteverhältnisses und der Zeit bis zum Auftreten eines SUE ergaben ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Fünf Patientinnen im Olaparib-Arm (6,8%) brachen die Therapie aufgrund eines UE ab. Im Placebo-Arm wurde kein Therapieabbruch aufgrund eines UE dokumentiert. Eine formale Analyse der naiven Raten, der Inzidenzdichte sowie der Zeit bis zum ersten Auftreten war daher nicht angezeigt.

Unerwünschte Ereignisse mit Allgemeinen Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria of Adverse Events, CTCAE)-Grad ≥ 3

Anhand der naiven Raten RR, OR und RD ergab sich für die UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Olaparib (Olaparib: 39,2% der Patientinnen; Placebo: 17,7% der Patientinnen; RR [95%-KI]: 2,99 [1,34;6,66]; $p=0,0074$ / OR [95%-KI]: 2,21 [1,20;4,05]; $p=0,0104$ / RD [95%-KI]: 0,21 [0,07;0,36]; $p=0,0041$). Die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 war ebenfalls im Placebo-Arm länger als im Olaparib-Arm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 2,03 [1,07;3,83]; $p=0,0293$). Bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauer mit Hilfe der Inzidenzdichten zeigten die Auswertungen hingegen eine zwischen den beiden Studienarmen vergleichbare Rate an UE mit CTCAE ≥ 3 pro Patientenjahr. Das Inzidenzdichteverhältnis war statistisch nicht signifikant (IDV [95%-KI]: 1,21 [0,61;2,43]; $p=0,5857$).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$

Als spezielle UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die mit einer Häufigkeit von mindestens 5% auftraten, wurden nur Anämie sowie Fatigue identifiziert. Für beide UE ergaben sich allerdings anhand der Effektmaße – RR, OR und RD – keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Eine Betrachtung des Inzidenzdichteverhältnisses ergab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso wenig konnte zwischen dem Olaparib- und dem Placebo-Arm ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zum Auftreten von Anämie oder Fatigue festgestellt werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Olaparib nicht mit einem aktiven Komparator sondern gegen „Beobachtung“ verglichen wurde und das sich die mittleren Behandlungsdauern wirksamkeitsbedingt unterschieden. Diesen Unterschieden wurde methodisch Rechnung getragen, indem das Inzidenzdichteverhältnis und die Zeit bis zum Auftreten eines UE zusätzlich zu den naiven Raten (RR, OR und RD) betrachtet wurden.

Für die UE-Kategorien „jegliche UE“ und „UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 “ wurden statistisch signifikante Unterschiede bei einem Teil der Analysen gefunden, die sich jedoch nicht bei allen Auswertungen bestätigten. Für die Kategorie „jegliche UE“ zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE, dass es sich insgesamt um schwer erkrankte Patientinnen handelt, bei denen sehr schnell nach Studienbeginn, sowohl unter Olaparib als auch unter Placebo, ein UE auftrat.

Bei Betrachtung der SUE zeigten sich mit den verschiedenen Analysemethoden keine Unterschiede, nur für die Risikodifferenz trat eine statistische Signifikanz auf. Der Anteil von Patientinnen, die die Therapie aufgrund eines UE abbrachen war sehr gering. Im Olaparib-Arm wurden 5 Therapieabbrüche und im Placebo-Arm keiner dokumentiert.

Im Fall der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 kann man davon ausgehen, dass sich die Patientinnen zu Beginn der Behandlung mit Olaparib infolge der vorherigen zytotoxischen Chemotherapie noch in einer vulnerablen Phase mit beeinträchtigter Regeneration befanden, da die letzte Chemotherapiegabe maximal 8 Wochen zurücklag. Eine sich anschliessende Therapie mit Olaparib könnte möglicherweise die Schwere der UE zu Beginn der Therapie intensivieren. Dies passt zu der Beobachtung, dass die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 vermehrt nur am Anfang der Behandlung mit Olaparib auftraten, über die gesamte Therapiedauer aber in beiden Armen eine vergleichbare Inzidenzdichte beobachtet wurde. Darüber hinaus wurden für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Häufigkeit von mindestens 5% (Anämie und Fatigue) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit in der Gesamtschau der betrachteten Einzelpunkte **kein Zusatznutzen** durch eine Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu einer „Beobachtung“ ohne aktive Therapie.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die nachfolgende Tabelle 4-1 fasst die Resultate zum Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der Vergleichstherapie „Beobachtung“ quantifizierend und unter Berücksichtigung der jeweiligen Wahrscheinlichkeit zusammen.

Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber dem Komparator „Beobachtung“

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Beträchtlich
Bestätigter Progress	Beträchtlich
Zweiter klinisch bestätigter Progress	Beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse	Kein Zusatznutzen

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zeigen mit einer Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität), dass eine Behandlung von Patientinnen der Zielpopulation mit Olaparib hinsichtlich der Therapieziele einer Erhaltungstherapie in der vorliegenden Indikation sehr deutlich patientenrelevante Vorteile gegenüber der Vergleichstherapie „Beobachtung“ bietet. Olaparib erzielte im Vergleich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Zeit bis zum ersten bestätigten Progress, sowie der Zeit bis zum zweiten klinisch bestätigten Progress. Ein häufigeres Auftreten nicht-schwerer unerwünschter Ereignisse unter der Therapie mit Olaparib resultiert in keinem negativen Einfluß auf die Lebensqualität.

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** liegt für eine Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“ durch eine moderate bisher nicht erreichte Verlängerung der Überlebensdauer **ein beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

Eine Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt **bestätigter Progress (PFS, TFST)** ergab **einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“, der sich mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung begründen lässt.

Weiterhin ergab sich für den Endpunkt **zweiter bestätigter Progress (TSST)** durch eine spürbare Linderung der Erkrankung **ein beträchtlicher Zusatznutzen** für Olaparib im Vergleich zu „Beobachtung“.

In Bezug auf die **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** konnte kein Zusatznutzen bei einer Behandlung mit Olaparib im Vergleich mit „Beobachtung“ festgestellt werden.

Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse ergibt sich in der Gesamtschau **kein Zusatznutzen** durch eine Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu einer „Beobachtung“.

Für die Abwägung des Zusatznutzens besteht somit jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen für das Gesamtüberleben, den ersten bestätigten Progress sowie den zweiten bestätigten Progress.

Es ergibt sich daher in der **Gesamtabwägung ein beträchtlicher Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zu „Beobachtung“.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Das Ovarialkarzinom (der Eierstockkrebs) gehört mit ca. 7.500 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland zu den seltenen malignen Neubildungen. Betrachtet man jedoch bei Frauen die jährlichen krebisbedingten Sterbefälle, so versterben ca. 5,6% (ca. 5.500 Patientinnen) infolge eines Ovarialkarzinoms [4]. Eierstockkrebs ist damit nach Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung. Da bisher keine effektiven Früherkennungsmöglichkeiten vorhanden sind, wird die Erkrankung bei ca. 75% aller Patientinnen erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn ein kurativer Therapieansatz oft nicht mehr möglich ist [5-7]. Das 5-Jahres Überleben liegt bei ca. 40 % und ist damit im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen schlecht.

Die empfohlene Therapie des primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms umfasst eine zytoreduktive Operation mit dem Ziel einer vollständigen Tumorsektion gefolgt von einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie in der Erstlinie. Bei Rezidivierung ist erneut ggf. eine chirurgische Intervention indiziert und nachfolgend eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie bei Platin-Sensitivität. Bei Platin-resistenten Rezidiven wird eine Monochemotherapie empfohlen (siehe Modul 3 des vorliegenden Dossiers [8]). Die bei einem Ovarialkarzinom indizierten Chemotherapien sind aggressiv und mit schwerwiegenden Toxizitäten und Belastungen für die Patientinnen verbunden.

Das rezidierte Ovarialkarzinom ist eine unheilbare Erkrankung [9]. Die bisher verfügbaren Therapieoptionen sind ggf. eine Rezidivoperation und eine limitierte Anzahl von zytotoxischen Behandlungen (siehe Modul 3 des vorliegenden Dossiers). Es besteht daher ein eindeutiger Bedarf an neuen effektiven Behandlungsmöglichkeiten mit einem tolerablen Nebenwirkungsprofil, welche das Auftreten eines Rezidives hinauszögern bzw. eine erreichte Tumorremission erhalten und somit weitere Chemotherapien hinauszögern.

Fragestellung

Olaparib (Lynparza) ist zugelassen als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) [10].

Am 06.12.2007 wurde Olaparib für die „Behandlung des Ovarialkarzinoms“ als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Designation*) ausgewiesen [11]. Da bereits zugelassene Therapieoptionen für die Behandlung des Ovarialkarzinoms in der EU verfügbar sind, kam der Bewertung des *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) für einen ‚erheblichen Nutzen‘ (*significant benefit*) der Olaparib-Therapie eine zentrale Rolle zu. Mit der Schwere der Erkrankung, der Prävalenz und diesem ‚erheblichen Nutzen‘ wurden alle Kriterien für ein *Orphan Drug* erfüllt und die Zulassung für Lynparza™ als Arzneimittel für seltene Leiden am 16.12.2014 von der Europäischen Kommission erteilt [12, 13]. Für solche Arzneimittel gilt gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt [14]. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Es sei jedoch betont, dass nach derzeitigem medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand in der Indikation von Olaparib, d.h. für die Erhaltungstherapie im Anschluss an eine Chemotherapie zur Rezidivbehandlung, weder zweckmäßige nichtmedikamentöse Behandlungsansätze noch zweckmäßige Arzneimitteltherapien zur Verfügung stehen. Aus diesem Grunde wurde auch durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches vom 29.10.2014 (Beratungsanforderung 2014-B-082) „Beobachtung“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Fall benannt, dass Olaparib nicht als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden zugelassen würde [15]. In der Zulassungsstudie 19 erhielten Patientinnen verblindet Olaparib oder Placebo [16]. Jegliche weitere medizinische Intervention während und nach Abschluss der Studientherapie wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Arztes festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht der Definition von „Beobachtung“.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib in der oben definierten Indikation im Vergleich zum Komparator der Zulassungsstudie.

Patientenpopulation

Der Zusatznutzen von Olaparib wird für die Zulassungspopulation bestimmt (siehe Fragestellung).

Intervention

Die empfohlene Olaparib-Dosis beträgt 400 mg (acht Kapseln) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg. Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Olaparib spätestens 8 Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-basierten Therapie beginnen [10].

Vergleichstherapie

Im Rahmen eines Beratungsgespräches am 29.10.2014 (Beratungsanforderung 2014-B-082) hat der G-BA „Beobachtung“ als Vergleichstherapie benannt [15]. Der G-BA definiert „Beobachtung“ als ein Vorgehen bei dem keine konkreten medizinischen Maßnahmen (wie z. B. Kontrolle von Biomarkern) regelhaft durchzuführen sind. Eine Behandlung oder andere Intervention erfolgt ausschließlich patientenindividuell, symptomorientiert und nach Ermessen des behandelnden Arztes [17].

Diesem Vorschlag wird im vorliegenden Dossier gefolgt und der Zusatznutzen von Olaparib entsprechend gegenüber „Beobachtung“ dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studientypen

Alle in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.5.2 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte lassen sich im Rahmen von RCT untersuchen. RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung entsprechend durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens einer medizinischen Intervention. Die Nutzenbewertung von Olaparib erfolgt auf der Basis von RCT.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Patientenpopulation

Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

Intervention

Erhaltungstherapie mit 800 mg/Tag Olaparib als Monotherapie bei einem Ovarialkarzinom.

Vergleichstherapie (Kontrollgruppe)

Der Zusatznutzen von Olaparib wird im Vergleich zur Vergleichstherapie „Beobachtung“ quantifiziert [15, 17].

Endpunkte

Es müssen verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life, HRQoL)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

innerhalb der in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Studientypen

Da die genannten Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, wird der Studientyp auf RCT beschränkt, weil diese, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Studiendauer

Die Studiendauer unterliegt keiner Einschränkung, soll aber eine adäquate Auswertung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens erlauben.

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

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
E1		A1
Patientenpopulation (Indikation) (P)	• Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>BRCA</i>-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) <i>high-grade</i> serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen). • Mindestens zwei vorherige Behandlungen mit einer Platin-basierten Chemotherapie • Letzte Gabe der letzten Platin-basierten Chemotherapie nicht länger als acht Wochen zurückliegend	• Patientinnen unter 18 Jahren • (Krebs-) Erkrankungen außerhalb der Indikation • Patientinnen ohne <i>BRCA</i>-Mutation • Platin-resistentes Ovarialkarzinomrezidiv • Abweichende Vorbehandlung • Tierexperimentelle Studien
E2		A2
Intervention (I)	• Behandlung mit Olaparib als Monotherapie in der zugelassenen Dosierung	• Behandlung mit Olaparib in Kombination mit anderen Wirkstoffen • Keine Erhaltungstherapie
E3		A3
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	• „Beobachtung“ mit oder ohne Placebo	• nicht zugelassene Wirkstoffe

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
E4		A4
Endpunkte (O)	• Endpunkte aus der Kategorie Mortalität • Endpunkte aus der Kategorie Morbidität • Endpunkte aus der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Endpunkte aus der Kategorie unerwünschte Ereignisse	• Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5		A5
Studientypen	• RCT	• Nicht randomisierte Studien • einarmige Studien • Fallberichte
E6		A6
Studiendauer	• Keine Einschränkung, es soll aber eine adäquate Auswertung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens ermöglichen	• Studiendauer nicht ausreichend zur adäquaten Auswertung des Gesamtüberlebens oder des progressionsfreien Überlebens
E7		A7
Publikationstyp	• Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	• Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen • Meeting-Abstracts oder – Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, HRQoL: health related quality of life, RCT: randomisiert kontrollierte Studie.		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Beschreibung der Suche

Die bibliografische Literaturrecherche soll Studien identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Der Prozess zur Selektion geeigneter Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) durchgeführt.

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Nach Durchführung der Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Olaparib, erwiesen sich weitere Recherchen für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT, nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Untersuchungen als nicht erforderlich.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel

Um alle verfügbaren Studiendaten zu Olaparib für die Zusatznutzenbewertung heranziehen zu können, wurde eine systematische Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gemäß der Vorgaben in den medizinischen Studienregistern [clinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ICTRP, EU-CTR und [PharmNet.bund](http://www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Der Prozess zur Selektion von zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung

geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

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

Nach Durchführung der Registersuche für das zu bewertende Arzneimittel Olaparib, erwiesen sich weitere Suchen für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT, nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Untersuchungen als nicht erforderlich.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Zur Bewertung der im vorliegenden Dossier diskutierten Studie wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-E dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Die zur Bewertung notwendigen Informationen und Daten wurden dem Studienbericht, dem Studienprotokoll oder dem statistischen Analyseplan (SAP) entnommen [16].

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfo des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurden dabei folgende Aspekte bewertet [14]:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie auf Endpunktebene wird tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfo wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Ein als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse eines Endpunktes wird in der

Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Ein für die Ergebnisse eines Endpunktes als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer,

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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.

Patientencharakteristika

Es wird nicht von den in Abschnitt 4.2.2 genannten Vorgaben zur Charakterisierung der Patientenpopulation abgewichen. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Alter (in Jahren und nach Altersgruppen)
- Rasse (Weiß; Schwarz oder Afroamerikanisch; Asiatisch; Andere)
- Anzahl aller vorherigen Chemotherapien (2 Chemotherapien; ≥ 3 Chemotherapien)
- Anzahl der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien (2 Chemotherapien; ≥ 3 Chemotherapien)
- Zeit von der letzten Progression bis zur Randomisierung (in Tagen)
- Ethnische Abstammung (Jüdisch; Nicht-Jüdisch)
- Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (partiell (partial response, PR); vollständiges Ansprechen (complete response, CR))
- Platin-Sensitivität (Auftreten des Rezidivs im Zeitfenster von $6 < \text{Monate} \leq 12$ oder > 12 Monate nach Abschluss der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung)

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

Patientenrelevante Endpunkte

Es wird nicht von den oben genannten Vorgaben zur Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte abgewichen. Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen wurden in der ausgewählten Studie erhoben und sollen berücksichtigt werden:

- Gesamtüberleben
 - o OS
- Bestätigter Progress
 - o Radiologisch bestätigter Progress (PFS)
 - o Klinisch bestätigter Progress (TFST)
- Zweiter klinisch bestätigter Progress
 - o Zweiter klinisch bestätigter Progress (TSST)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens FACT-O und der abgeleiteten Subskalen
- Unerwünschte Ereignisse

Alle aufgeführten Zielgrößen stellen aus Sicht der AstraZeneca GmbH patientenrelevante Endpunkte dar und werden für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen. Die Patientenrelevanz und Validität begründen sich im Einzelnen wie nachfolgend beschrieben.

Gesamtüberleben

Durch die eindeutige und objektive Definition und Messbarkeit des Gesamtüberlebens und aufgrund der Tatsache, dass dieser Endpunkt bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, wird das Gesamtüberleben häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen [18]. Praktische wie auch ethische Gegebenheiten und Überlegungen erschweren jedoch die Verwendung des Gesamtüberlebens in onkologischen Studien. Ein entscheidendes Problem bei der Verwendung des Gesamtüberlebens zur Bestimmung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Behandlung von Krebserkrankungen ist der unbestimmte Einfluss nachfolgender Therapien, der die eindeutige Quantifizierung des Effektes der Studienmedikation als einzelne Komponente des Therapieschemas erschwert bzw. unmöglich macht [19-21]. Eine Diskussion der möglichen Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem bestätigten Progress erfolgt im nächsten Abschnitt „Bestätigter Progress“.

Bestätigter Progress (operationalisiert als PFS und TFST)

Das Ziel einer Erhaltungstherapie bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem rezidierten Ovarialkarzinom ist die Erhaltung der Tumorremission und eine damit verbundene Krankheitsstabilisierung. Die Patientenrelevanz liegt dabei im Hinauszögern eines erneuten Rezidivs sowie des Auftretens von tumorassoziierten Symptomen und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer weiteren zytotoxischen Therapie mit für die Patientin belastenden und oft schwerwiegenden Nebenwirkungen. Der Endpunkt bestätigter Progress beim rezidierten Ovarialkarzinom ist ein aus mehreren Morbiditätsaspekten zusammengesetzter Endpunkt, der ab Randomisierung den Zeitraum mit einer Tumorremission oder mit stabiler Erkrankung zwischen zwei Chemotherapien umfasst, während dessen Patientinnen in der Regel asymptomatisch sind und durch ihre Krebserkrankung wenig belastet werden.

Der Endpunkt bestätigter Progress wurde im vorliegenden Dossier anhand von zwei verschiedenen Operationalisierungen ausgewertet: dem radiologisch bestätigten Progress (PFS) und dem klinisch bestätigten Progress (TFST). Zur Erfassung des PFS wurden bildgebende Verfahren eingesetzt, um das Tumoransprechen zu bestimmen (komplette bzw. partielle Remission oder stabile Erkrankung). Das PFS ist gut quantifizierbar und erfasst die tumorspezifischen Aspekte einer Erhaltungstherapie direkt. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. PFS wird daher häufig, wie auch in der zulassungsbegründenden Studie zu Olaparib, als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet [16].

Um die Ergebnisse des radiologisch bestimmten PFS klinisch zu bestätigen, wurde der Endpunkt bestätigter Progress anhand einer zweiten Operationalisierung, der TFST, ausgewertet. Die Zeit bis zum Beginn der ersten Folgetherapie lässt sich unverzerrt darstellen und objektiv messen. Die TFST erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als klinisch so relevant einstufen, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Bei dieser Folgetherapie handelt es sich entsprechend der Leitlinienempfehlung meist um eine zytotoxische Behandlung. Die zur Behandlung eines rezidierten Ovarialkarzinoms indizierten Chemotherapien werden intravenös und unter ärztlicher Aufsicht während mehrstündiger Visiten in einer Klinik/Praxis verabreicht und sind häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Die Nebenwirkungen der Chemotherapien umfassen unter anderem schwerwiegende Hämato- und Neurotoxizitäten, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, orale Mucositis, Fatigue und Haarausfall (vgl. die Module 2 und 3 des vorliegenden Dossiers). Beide Aspekte der Folgetherapie sind direkt durch die Patientin erfahrbar und von hoher Relevanz für die Betroffenen. Die TFST entspricht damit der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch manifestierten Krankheitsprogression und der daraus entstehenden Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie.

Die Bewertung des Endpunkts bestätigter Progress (im vorliegenden Dossier operationalisiert als PFS und TFST) als patientenrelevanten Endpunkt entspricht der Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA). In den „Antworten der Gruppe der wissenschaftlichen Berater (SAG) des CHMP zur Revision der

Krebsbehandlungsleitlinien“ [22] wird ausgeführt, dass, das Gesamtüberleben häufig den wichtigsten und überzeugendsten Endpunkt zum klinischen Nutzen darstellt. Dennoch ist eine Verbesserung des PFS als ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt *per se* anzusehen (auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens; unter der Voraussetzung, dass keine Verkürzung des Gesamtüberlebens vorliegt). Dies beruht aus Sicht der EMA auf der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie⁴. Die Zulassungen von Präparaten in onkologischen Indikationen durch die EMA basieren zunehmend auch auf einer Verbesserung des PFS, ohne dass für die betroffenen Wirkstoffe ein Überlebensvorteil für die Patienten gezeigt werden konnte [23-26]. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V. und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) vertreten in ihrem Diskussionspapier zur Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie eine ähnliche Ansicht. Sie fassen zusammen, dass es „unstrittig ist, dass der Endpunkt Überleben einen hohen patientenrelevanten Nutzen aufweist und ebenfalls ein längeres rezidivfreies Intervall einen hohen patientenrelevanten Nutzen zeigt“ [20]. Auch die deutsche Rechtsprechung kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis und beurteilt eine Symptomverzögerung bzw. eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei fortgeschrittenen bzw. lebensbedrohlichen Erkrankungen als gleichberechtigt neben einer Verlängerung des Überlebens [27, 28]. Der G-BA stellt in der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Obinutuzumab fest, dass die therapiefreie Zeit als patientenrelevant anzusehen sei, weil sie potenziell frei von therapiebedingten Belastungen ist [29]. Weiterhin wurde spezifisch für die Indikation Ovarialkarzinom im Rahmen der „2010 Gynecologic Cancer Intergroup consensus conference on ovarian cancer“ der Standpunkt vertreten, dass Behandlungen, die das PFS, und damit die Zeit ohne zytotoxische Chemotherapien verlängern, bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom von gesteigerter Relevanz sind. Die Experten kamen zu dem Ergebnis, dass das PFS als valider patientenrelevanter Endpunkt bei der Behandlung eines Platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidivs anzusehen sei [30]. Eine Einschätzung, die in einer aktuellen Übersichtsarbeit von 2015 zu Endpunkten klinischer Studien in der Indikation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom geteilt wird. In dieser Übersichtsarbeit wird die Ansicht vertreten, dass das PFS als primärer Endpunkt in klinischen Studien zu bevorzugen sei, weil die Interpretation nicht durch den unbestimmten Einfluss nachfolgender Therapien erschwert wird [21]. Zusätzlich kam eine Meta-Analyse von 37 Studien in der Indikation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom mit einer Gesamtzahl von 15.850 teilnehmenden Patientinnen zu dem Ergebnis, dass eine Behandlung, die das PFS verlängert, das OS ebenfalls mit hoher Wahrscheinlichkeit verlängern wird [31].

In onkologischen Indikationen mit einem längeren Krankheitsverlauf und verschiedenen patientenindividuell zu bestimmenden Folgetherapien ist es schwierig, den Einfluss einer

⁴ „Although OS is generally the most important and convincing clinical benefit endpoint for confirmatory trials, the view is maintained that an improvement in PFS is a less important but still clinically relevant endpoint *per se* (even in the absence of a documented improvement in OS but provided that there is no detriment in terms of OS). This is justified based on the importance of delaying the onset or worsening symptoms and the need for next-line therapy that are often associated with progression.“ [22]

einzelnen Komponente des Therapieschemas auf das Gesamtüberleben im Rahmen von klinischen Studien zu bestimmen. Die unterschiedlichen, patientenindividuell bestimmten Folgetherapien verschleiern den Effekt der einzelnen vorangegangenen Komponenten und machen eine verzerrungsfreie Analyse des Gesamtüberlebens unmöglich. Dieses Problem tritt häufig auf und kann durch die Verwendung des PFS umgangen werden [20].

Darüber hinaus ist für die valide Ermittlung des Gesamtüberlebens ein deutlich längerer Beobachtungszeitraum mit einer größeren Anzahl an Studienteilnehmern als für die Bestimmung des PFS nötig [32]. Diese Sichtweise wird durch theoretische Überlegungen gestützt: Broglio und Berry [33] haben die Frage untersucht, in wie weit sich ein Vorteil im PFS, bei gleichem Postprogressionsüberleben, als statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (definiert als PFS + Postprogressionsüberleben) nachweisen lässt. Ihre Studie kommt zu dem Ergebnis, dass dies maßgeblich vom Verhältnis des PFS zum Postprogressionsüberleben abhängt, und dass ein statistisch validierter Nachweis eines Effektes auf das OS ein Vielfaches an Studienteilnehmern im Vergleich zu einem Nachweis anhand des PFS benötigen kann [33]. Das bedeutet, dass das PFS im Vergleich zum OS einen Unterschied zwischen verschiedenen Behandlungsoptionen schneller und bei einer niedrigeren Anzahl von Studienteilnehmern nachweisen kann. Sowohl die längere Studienzeit, als auch die höhere Anzahl von Studienteilnehmern, die für eine auf OS ausgelegte Studie benötigt werden, sind aus ethischen Gesichtspunkten nur schwer zu vertreten. Im Rahmen der Untersuchung einer experimentellen Therapie bedeutet dies, dass eine höhere Anzahl an Teilnehmern für eine längere Zeit nicht mit der optimalen zur Verfügung stehenden Therapie behandelt werden kann. Sollte sich eine, in klinischen Studien untersuchte, experimentelle Therapie als überlegen erweisen, bedeutet eine Verzögerung der allgemeinen Verfügbarkeit, dass die optimale zur Verfügung stehende Therapie allen Betroffenen für einen längeren Zeitraum vorenthalten bleibt.

Zweiter klinisch bestätigter Progress (operationalisiert als TSST)

Der Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abschluss der verblindeten Studienbehandlung. Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf sowie auf die nachfolgende Behandlung. Beim rezidierten Ovarialkarzinom ist die TSST von besonderem Interesse, da im Verlauf der Erkrankung Rezidive in immer kürzeren Zeitabständen auftreten und sich die Abstände zwischen den konsekutiven Therapien entsprechend verkürzen [34].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden der Patientinnen im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Die zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zur Verfügung stehenden Therapien haben vielfältige und

oft schwere Nebenwirkungen, die für Patientinnen belastend sind. Rustin *et al.* haben in einer Studie mit 529 Patientinnen mit rezidierten Eierstockkrebs gezeigt, dass eine Chemotherapie die Lebensqualität negativ beeinflusst [35]. Deshalb ist die Entwicklung neuer Therapien, die effektiv das Tumorstadium stoppen oder verlangsamen und keinen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, in dieser Indikation besonders erstrebenswert.

Der FACT-O ist ein speziell zur Evaluierung der Lebensqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelter Fragebogen, der aus dem vollständigen allgemeinen Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) besteht, welcher um einen für das Ovarialkarzinom spezifischen Teil, den sog. Ovarian Cancer-specific Subscale (OCS) erweitert wurde. Der FACT-O wurde als Ganzes 2001 validiert [36] und gilt als anerkanntes Instrument zur Erhebung der HRQoL in der Indikation Ovarialkarzinom [37].

Der TOI setzt sich aus den Ergebnissen der physischen, funktionellen und ovarspezifischen Subskalen des FACT-O zusammen und wird routinemäßig zur Erhebung der HRQoL im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt [38-41].

Der FOSI ist definiert als die Summe von acht ausgewählten FACT-O Items und wird ebenfalls in aktuellen klinischen Studien zur Erhebung des HRQoL angewendet [42].

Unerwünschte Ereignisse

Eine detaillierte Erfassung der unerwünschten Ereignisse erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Effekte einer Therapie können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität von Patienten führen und somit mit einer Verringerung der Therapieadhärenz einhergehen und werden deshalb im Rahmen dieses Dokuments als patientenrelevant angesehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

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 Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

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

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

Für das vorliegende Dossier mit einer RCT im entsprechenden Anwendungsgebiet wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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.

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

Für das vorliegende Dossier wurden bei einem hohen Verzerrungspotenzial eines Endpunktes möglichst weitere Operationalisierungen analysiert. Für diese zusätzlichen Operationalisierungen wurde die Analysepopulation so eingeschränkt, dass die statistischen Auswertungen die potentielle Verzerrung berücksichtigen oder es wurden verschiedene statistische Analyseverfahren verwendet, um die Robustheit der Ergebnisse zu testen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet.

Die Interaktionstests werden entweder aus den vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet. Subgruppenanalysen werden basierend auf individuellen Patientendaten durchgeführt.

Ein, aus diesen Interaktionstests resultierender, p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ wird als Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gewertet. Ein p-Wert $< 0,05$ wird als Beleg für unterschiedliche Effekte bezeichnet. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) diskutiert. Falls kein Hinweis oder Beleg auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert. Im Falle von Hinweisen und Belegen auf eine Effektmodifikation werden die Einzelergebnisse separat für alle Subgruppen präsentiert und diskutiert.

Für alle über diese Darstellung hinausgehenden methodischen Aspekte wird entsprechend der primär geplanten Methodik der eingeschlossenen Studien vorgegangen.

Für die Nutzenbewertung werden folgende Subgruppen für alle Endpunkte betrachtet:

- Alter (Kategorien: <60 Jahre; ≥60 Jahre)⁸
- Ländereffekte (alle Länder separat)
- Zentrumseffekte (alle Zentren separat)
- Anzahl vorheriger Chemotherapien (2 Chemotherapien; ≥3 Chemotherapien)
- Ethnische Abstammung (Jüdisch; Nicht-Jüdisch)
- Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR; PR)
- Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (6 bis 12 Monate; >12 Monate)
- Anzahl Zyklen der letzten Platin-haltigen Chemotherapie (<6 Zyklen; ≥6 Zyklen)
- *BRCA*-Mutation (*somatische BRCA (sBRCA)*); *Keimbahn BRCA (gBRCA)*); *Gewebe BRCA (tBRCA)*-Mutation - Patientinnen mit einer nachgewiesenen sBRCA-Mutation, aber ohne Test auf eine gBRCA-Mutation)

Dabei handelt es sich um die laut VerFO vorgeschriebenen Subgruppen Alter, Länder, Zentren sowie die Krankheitsschwere (Anzahl vorheriger Chemotherapien, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss). Die Betrachtung einer Subgruppe nach Geschlecht war in der vorliegenden Indikation nicht zutreffend. Zusätzlich zu den durch die VerFO vorgegebenen Subgruppen, wurde die ethnische Abstammung nach den Subgruppen Jüdisch versus Nicht-Jüdisch betrachtet, da die jüdische Population eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine *BRCA*-Mutation aufweist. Weiterhin wurde ein möglicher Effekt der Anzahl der Zyklen der letzten Platin-basierten Chemotherapie anhand der Subgruppen <6 Zyklen versus ≥6 Zyklen untersucht. Darüber hinaus wurde der *BRCA*-Mutationsstatus nach den Subgruppen *sBRCA* versus *gBRCA* versus *tBRCA* betrachtet, um die klinische Vergleichbarkeit der Mutationsformen zu untersuchen.

⁸ Im Studienbericht der Studie D0810C00019 wurde das Alter anhand von drei Subgruppen analysiert (<50 Jahre, 50 ≤ Jahre <65, ≥65 Jahre). Aufgrund von geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen wurden für das vorliegende Dossier die Subgruppen <60 Jahre und ≥60 Jahre betrachtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

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

- Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.

⁹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

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

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- -sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D0810C00005	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 6 Zyklen von je 28 Tagen oder länger, wenn im Ermessen des Arztes, wenn die Behandlung gut vertragen wurde und zumindest eine stabile Erkrankung vorlag. Studie lief vom 14.08.2007 bis zum 04.11.2011	Dosiseskalationsphase: <u>Kapselformulierung:</u> Startdosis: Olaparib 50 mg bd + Gemcitabine 800 mg/m² schrittweise Erhöhung auf: 100 und 200 mg Olaparib bd+ Gemcitabine 800 mg/m² 200 und 400 mg Olaparib bd+ Gemcitabine 1.000 mg/m² Applikation von Olaparib jeweils von Tag 1-28 Applikation von Gemcitabine im 1. Zyklus an Tag 1, 8, 15 und 22, in allen folgenden Zyklen an Tag 1, 8 und 15. Bei Nichtvertragen Wechsel zu diskontinuierlicher Behandlung: Olaparib 100 mg bd + Gemcitabine 600 mg/m² Olaparib von Tag 1-21, Tag 1-14 oder Tag 1-7, jeweils Rest des Zyklus Behandlungspause. <u>Tablettenformulierung:</u> Startdosis: Olaparib Melt-Extrusion 100 mg od (Tag 1-14) + Gemcitabine 600 mg/m² schrittweise Erhöhung möglich, auf maximal Olaparib 200 mg bd bzw. Gemcitabine 1.000 mg/m²

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Mögliche Dosierungsintervalle: Olaparib von Tag 1-21, Tag 1-14 oder Tag 1-7, jeweils Rest des Zyklus Behandlungspause. Expansionsphase: Olaparib 100 mg bd (Tag 1-14) + Gemcitabine 600 mg/m ² vs. Gemcitabine 1.000 mg/m ²
D0810C00012	ja	ja	PFS-Primäranalyse abgeschlossen, (erfolgte, nach-dem 57 PFS-Ereignisse durch die Prüferzte erfasst wurden, Cut- off Datum 15.9.2009) Finale Analyse des Gesamtüber-lebens abge-schlossen (Cut-off Datum 30.4.2010) Erfassung der Sicherheitsdaten für alle Patienten, die noch Olaparib erhalten, laufend Follow-up des Gesamtüber-lebens laufend	Behandlung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung; danach Follow-up zur Evaluation des Gesamtüberlebens Möglichkeit des Cross- overs von Doxorubicin zu Olaparib, danach Follow-Up für die Safety-Analyse für 57 Tage. Studienbeginn 30.07.2008 Letzter Patient eingeschlossen (Erstbehandlung): 3.3.2009	Olaparib 200 mg bd vs. Olaparib 400 mg bd vs. pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg/m ² i.v.
D0810C00019	ja	ja	PFS-Primäranalyse abgeschlossen (Cut- off Datum 30.6.2010) Interimanalyse abgeschlossen (Cut- off Datum 26.11.2012) Follow-up des Gesamtüberlebens laufend	Kontinuierliche Behandlung bis zum radiologisch bestätigten Progress (nach RECIST); danach Follow-up zur Evaluation des Gesamtüberlebens Studienbeginn 28.08.2008 Letzter Patient eingeschlossen: 09.02.2010	Olaparib 400 mg bd vs. Placebo

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D0810C00024	ja	ja	laufend	Cross-over Studie Kapsel-/Tabletten- formulierung je zwei Behandlungen pro Kohorte, Reihenfolge ergibt sich aus Randomisierung zur Sequenz Washout-Phase zwischen der ersten und zweiten Behandlung von 6 bis 14 Tagen Im Anschluss Weiterführung der Behandlung mit Olaparib 400 mg bd (Kapsel) möglich	Kohorte 1: <u>Sequenz 1:</u> Olaparib 50 mg, Kapsel gefolgt von Olaparib 25 mg Tablette <u>Sequenz 2:</u> Olaparib 25 mg Tablette gefolgt von Olaparib 50 mg, Kapsel Kohorte 2: <u>Sequenz 1:</u> Olaparib 100 mg Kapsel gefolgt von Olaparib 50 mg Tablette <u>Sequenz 2:</u> Olaparib 50 mg Tablette gefolgt von Olaparib 100 mg Kapsel Kohorte 3: <u>Sequenz 1:</u> Olaparib 400 mg Kapsel gefolgt von Olaparib 250 mg Tablette <u>Sequenz 2:</u> Olaparib 250 mg Tablette gefolgt von Olaparib 400 mg Kapsel
D0810C00041	ja	ja	PFS-Primäranalyse abgeschlossen (Cut- off Datum 10.10.2011), inkl. Auswertung der sekundären Endpunkte. Finale Analyse des Gesamtüberlebens abgeschlossen (Cut- off Datum 31.01.2014) Erfassung der Sicherheitsdaten für alle Patienten, die Olaparib erhalten abgeschlossen.	Kombinationsphase: <u>Arm A:</u> Olaparib und Chemotherapie- 6 Zyklen (min.) à 21 Tage <u>Arm B:</u> Chemotherapie- 6 Zyklen à 21 Tage Erhaltungsphase: Patientinnen können Olaparib erhalten, so lange sie davon profitieren. Behandlung/ Beobachtung bis zum radiologisch bestätigten Progress der Erkrankung, danach Follow-up bis zum Tod oder der	Kombinationsphase: <u>Arm A:</u> Olaparib (Kapseln) 200 mg bd + Paclitaxel i.v. 175 mg/m² und Carboplatin i.v. AUC 4 <u>Arm B:</u> Paclitaxel i.v. 175 mg/m² + Carboplatin i.v. AUC 6 Erhaltungsphase: <u>Arm A:</u> Olaparib (Kapseln) 400 mg bd in Monotherapie <u>Arm B:</u> keine Behandlung

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				finalen Analyse des Gesamtüberlebens. Studienbeginn 12.02.2010	
D0816C00002 ENGOT-Ov21 (SOLO2)	nein	ja	laufend	Kontinuierliche Behandlung bis zum radiologisch bestätigten Progress (nach RECIST); danach Follow-up zur Evaluation des Gesamtüberlebens	Olaparib 300 mg bd (Tablette) vs. Placebo
D0818C00001 GOG-3004 (SOLO1)	nein	ja	laufend	Kontinuierliche Behandlung für bis zu 2 Jahre oder bis zum radiologisch bestätigten Progress (nach RECIST) Nach 2 Jahren ist eine Verlängerung der Behandlung möglich, wenn die Patientinnen eine stabile Erkrankung oder einen radiologisch bestätigten Progress aufweisen und eine Weiterbehandlung nach Ansicht des Prüfarztes im besten Interesse des Patienten ist. Patientinnen, die keine Anzeichen der Erkrankung zeigen, sollten die Einnahme nicht fortsetzen	Olaparib 300 mg bd (Tablette) vs. Placebo
D081AC00001	nein	ja	Teil A: Abgeschlossen (Cut-off Datum 18.10.2013) Teil B: Abgeschlossen (Cut-off Datum 23.04.2014) Erfassung von SAEs für alle	Teil A: Cross-over Studie 3 Behandlungen, dazwischen 5-14 Tage Washout-Phase Teil B: Kontinuierliche Behandlung so lange wie die Patienten von der Behandlung profitieren oder bis	Teil A: Olaparib 400 mg (Kapsel), nüchtern Olaparib 400 mg (Kapsel), nach Standard Frühstück Olaparib 400 mg (Kapsel), nach Frühstück mit hohem Fettgehalt jeweils 5-14 Tage Pause

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			Patienten, die noch Olaparib erhalten, laufend	zum radiologisch bestätigten Progress der Erkrankung Study Assessment für 6 Monate Follow-up Assessment 30 Tage nach Ende der Olaparib-Behandlung Olaparib konnte nach Ende von Teil B weiter eingenommen werden Studie lief vom 04.07.2013 bis zum 23.04.2014	zwischen den Behandlungen Teil B: Olaparib 400 mg (Kapsel)
D0816C00004	nein	ja	Teil A: Abgeschlossen (Cut-off Datum 01.04.2014) Teil B: Abgeschlossen (Cut-off Datum 01.04.2014) Teil C: Laufend	Teil A: Cross-over Studie 2 Behandlungen, dazwischen 5-14 Tage Washout-Phase Teil B: Im Anschluss an Teil A mit 5-14 Tagen washout. 5 Tage Behandlung Teil C: Im Anschluss an Teil B Kontinuierliche Behandlung so lange wie die Patienten von der Behandlung profitieren oder bis zum radiologisch bestätigten Progress der Erkrankung Study assessment für 12 Monate nach Rekrutierung des letzten Patienten in Teil C Follow up assessment 30 Tage nach der letzten Olaparib-Dosis	Teil A: Olaparib 2x150 mg (Tablette), nüchtern Olaparib 2x150 mg (Tablette), nach Frühstück mit hohem Fettgehalt Teil B: Olaparib 300 mg bd (Tablette) Teil C: Olaparib 300 mg bd (Tablette)
D0816C00010	nein	ja	laufend	Behandlung bis zum Progress, danach 30 Tage Safety Follow-up, Follow-up zum 2. Progress und Survival	Olaparib 300 mg bd (Tablette) vs. Chemotherapie nach Wahl des Arztes

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Follow-up Bei Abbruch der Behandlung vor Progress, 30 Tage Safety Follow-up, dann Off-Treatment Follow-up bis zum Progress, dann Follow-up zum 2. Progress und Survival Follow-up Bei Weiterbehandlung trotz Progress, 30 Tage Safety Follow-up nach Behandlungsabbruch, dann Follow-up bis zum 2. Progress und Survival Follow-up.	(Paclitaxel, Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Gemcitabin)
D0816C00009	nein	ja	laufend	Behandlung bis zum Progress, danach 30 Tage Safety Follow-up, Follow-up zum 2. Progress und Survival Follow-up Bei Abbruch der Behandlung vor Progress, 30 Tage Safety Follow-up, dann Off-Treatment Follow-up bis zum Progress, dann Follow-up zum 2. Progress und Survival Follow-up Bei Weiterbehandlung trotz Progress, 30 Tage Safety Follow-up nach Behandlungsabbruch, dann Follow-up bis zum 2. Progress und Survival Follow-up.	BRCaM-Kohorte: Olaparib 300 mg bd (Tablette) vs. Placebo HRR-Kohorte bestehend aus Patientinnen mit einer homologen Rekombinationsdefizienz assoziierten Mutation: Olaparib 300 mg bd (Tablette) vs. Placebo
bd: bis die (zweimal täglich), BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HRR: homologous recombination repair, i.v.: intravenös, od: einmal täglich, PFS: progressionsfreies Überleben, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, vs.: versus.					

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

Die Tabelle 4-3 ist auf dem Stand vom 20.04.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D0810C00005	Dosiseskaltationsphase: • A5: Keine RCT (nicht randomisiert) Expansionsphase (randomisiert): • A1: Patientenpopulation außerhalb der in diesem Dossier zu betrachtenden Indikation - Patienten mit Pankreaskarzinom
D0810C00012	• A3: Vergleichstherapie nicht adäquat (pegyliertes liposomales Doxorubicin)
D0810C00024	• A3: Vergleichstherapie nicht adäquat, kein Vergleich zwischen Olaparib und Beobachtung, Olaparib in allen Studienarmen (Vergleich zwischen Kapsel- und Tablettenformulierung von Olaparib in unterschiedlicher Reihenfolge)
D0810C00041	Kombinationsphase: • A2: Nicht diesem Dossier entsprechende zulassungskonforme Anwendung von Olaparib 200 mg bd in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (keine Monotherapie als Erhaltungstherapie) • A1: Patientenpopulation nicht adäquat (keine Platin-basierte Chemotherapie innerhalb der letzten 6 Monate erlaubt) • A3: Vergleichstherapie nicht adäquat (Paclitaxel+Carboplatin) Erhaltungsphase: • A1: Patientenpopulation nicht adäquat (in Arm A haben die Patientinnen keine Platin-basierte Chemotherapie innerhalb der letzten acht Wochen erhalten, Vorthherapie mit Olaparib+Carboplatin+Paclitaxel nicht zulassungskonform da keine Monotherapie)
D0816C00002 ENGOT-Ov21 (SOLO2)	• A7: laufend, noch keine Ergebnisse verfügbar
D0818C00001 GOG-3004 (SOLO1)	• A7: laufend, noch keine Ergebnisse verfügbar
D081AC00001	Teil A: • A2: Intervention nicht adäquat (400 mg Olaparib einmal täglich) • A3: Vergleichstherapie nicht adäquat, kein Vergleich zwischen Olaparib und Beobachtung, Olaparib in beiden Studienarmen (Vergleich von Olaparib, eingenommen in nüchternem Zustand, mit Olaparib eingenommen nach einem Standardfrühstück bzw. nach einem Frühstück mit hohem Fettgehalt) Teil B: • A5: keine RCT, entweder weitere Einnahme von Olaparib oder Ausscheiden aus der Studie • A3: keine Kontrollgruppe
D0816C00004	Teil A: • A3: Vergleichstherapie nicht adäquat, kein Vergleich zwischen Olaparib und Beobachtung, Olaparib in beiden Studienarmen (Vergleich von Olaparib, eingenommen in nüchternem Zustand, mit

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Olaparib eingenommen nach einem Frühstück mit hohem Fettgehalt) Teil B: • A5: keine RCT • A3: keine Kontrollgruppe Teil C: • A5: keine RCT • A3: keine Kontrollgruppe
D0816C00010	• A3: Vergleichstherapie nicht adäquat (Paclitaxel, Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Gemcitabin) • A7: laufend, noch keine Ergebnisse verfügbar
D0816C00009	• A7: laufend, noch keine Ergebnisse verfügbar
bd: bis die (zweimal täglich), RCT: randomisierte kontrollierte Studie.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 20.04.2015 nach randomisierten kontrollierten Studien zu Olaparib ergab insgesamt 177 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 20) wurden die verbleibenden Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Auf Basis des Titels und, soweit vorhanden, des Abstracts wurden

149 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 8 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Dies führte zum begründeten Ausschluss von 5 weiteren Publikationen (Abbildung 2, Anhang 4-C).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche 3 relevante Publikationen [1-3] zu einer randomisierten kontrollierten Studie (D0810C00019). Für das Dossier werden die Daten des vorliegenden Studienberichtes verwendet.

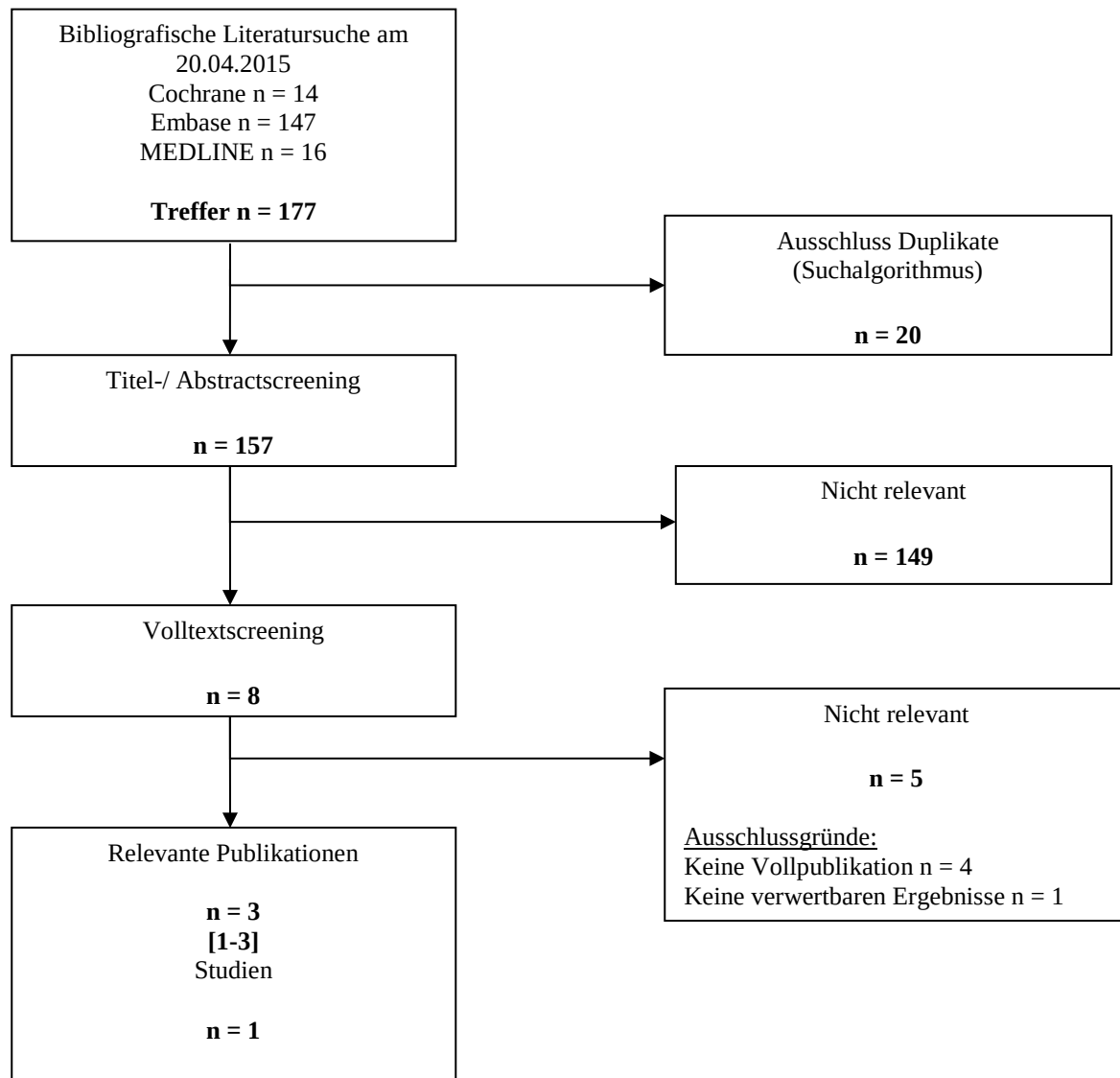


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
D0810C00019	Clinicaltrials.gov [NCT00753545] [43] WHO ICTRP [ACTRN12609000159257] [44] WHO ICTRP [EUCTR2008-003439-18-GB] [45] EU CTR [2008-003439-18] [46] PharmNet.Bund [2008-003439-18] [47]	ja	ja	PFS: abgeschlossen Gesamtüberleben: laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. PFS: progressionsfreies Überleben, RCT: randomisiert kontrollierte Studie.				

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

Die Tabelle 4-5 ist auf dem Stand vom 20.04.2015.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
D0810C 00019	ja	ja	nein	Ja [16, 48-52]	ja [43-47]	ja [1-3]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-						
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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Die Charakterisierung (Studiendesign, Studienpopulation, Studienverlauf) der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 19, wird in Tabelle 4-7 dargestellt. Daran schließt sich die Charakterisierung der Interventionen an (Tabelle 4-8).

Eine ausführliche Charakterisierung der Studienpopulation folgt in (Tabelle 4-9). Die betrachtete Population beschränkt sich hierbei auf die Population mit Patientinnen mit *BRCA*-Mutation (*BRCAm*-Zielpopulation), da für die Bewertung des Zusatznutzens im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Dossiers (siehe Abschnitt 4.2.1) nur die Studienergebnisse der Patientinnen innerhalb der Studie relevant sind, die eine nachgewiesene *BRCA*-Mutation aufwiesen (*BRCAm*-Population). In Tabelle 4-9 sowie im nachfolgenden Ergebnisteil werden daher ausschließlich die Resultate dieser der Zielpopulation von Olaparib entsprechenden Teilpopulation der Studie dargestellt und ausgewertet.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D0810C00019	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-II-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1	Erwachsene Patientinnen mit Platin-sensitivem, <i>high-grade</i> serösem Ovarialkarzinomrezidiv nach Behandlung mit zwei oder mehr vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien (Patientinnen mit <i>BRCA</i> -Mutation)	<u>Randomisierte Patientinnen n=265</u> <u>Olaparib:</u> 400 mg Olaparib zweimal täglich zur oralen Einnahme/ Tagesdosis 800 mg Gesamtstudienpopulation: n=136 (Patientinnen mit <i>BRCA</i>-Mutation: n=74) <u>Placebo:</u> Placebo-Präparat zweimal täglich zur oralen Einnahme Gesamtstudienpopulation: n = 129 (Patientinnen mit <i>BRCA</i>-Mutation: n=62)	<u>Schriftliche Einwilligung der Patienten</u> <u>Screening-Phase:</u> 28 Tage für Voruntersuchungen <u>Behandlung:</u> Randomisierung und Therapiestart (innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der letzten Platin-haltigen Chemotherapie-Dosis) <u>Therapiedauer:</u> bis zum radiologisch bestätigten Progress entsprechend RECIST-Kriterien (Version 1.0) oder dem Erfüllen eines anderen Abbruchkriteriums oder solange die Patientin, nach Meinung des Prüfarztes, von der Therapie profitiert <u>Nachbeobachtung:</u> Nach Absetzen der verblindeten Studienmedikation aus jeglichen Gründen erfolgte eine	<u>Ort:</u> 82 Studienzentren in 16 Ländern in Australien, Belgien, Deutschland, Estland, Frankreich, Israel, Kanada, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechien, Großbritannien, Ukraine und USA <u>Zeitraum:</u> Erste Patientin eingeschlossen: 28.08.2008; laufende Studie Datenschnitt primäre PFS-Analyse sowie Lebensqualität: 30.06.2010 Datenschnitt Gesamtüberleben sowie patientenrelevante, sekundäre Endpunkte: 26.11. 2012 Datenschnitt Update	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Patientenrelevante, sekundäre /explorative Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI, FOSI), unerwünschte Ereignisse, TFST (Zeit bis zur ersten Folgetherapie), TSST (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Nachbeobachtung der Patientinnen bis zum Versterben und ggf. bis zu einem radiologisch bestätigten Progress (wenn Therapieabbruch vor Progression)	unerwünschte Ereignisse: 31.01.2014	
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, PFS: progressionsfreies Überleben, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RCT: randomisiert kontrollierte Studie, TOI: Trial Outcome Index.						

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

Studie	Olaparib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D0810C00019	400 mg Olaparib (8 x 50 mg Kapseln) zweimal täglich zur oralen Einnahme	8 Placebo-Kapseln zweimal täglich zur oralen Einnahme	- Die Studienteilnehmerinnen erhielten mindestens zwei Platin-basierte Chemotherapien vor Studieneinschluss; darüber hinaus konnten auch nicht Platin-haltige Therapien gegeben werden. - Nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie mussten die Patientinnen mind. 6 Monate rezivivfrei gewesen sein, d. h. es musste ein Platin-sensitives Rezidiv vorliegen - Die letzte Chemotherapie vor Studienbeginn war Platin-basiert und die Patientinnen sollten mindestens 4 Zyklen erhalten haben sowie eine partielle oder vollständige Remission (CR oder PR) unter dieser Therapie erreicht haben.
CR: vollständiges Ansprechen, PR: partielles Ansprechen, RCT: randomisiert kontrollierte Studie.			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*BRCaM*, *FAS*)

	Olaparib (N=74)	Placebo (N=62)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (SD)	57,6 (10,37)	55,5 (10,53)
Altersgruppen: n (%)		
<50 Jahre	19 (25,7)	16 (25,8)
50 ≤ Jahre <65	38 (51,4)	35 (56,5)
≥65 Jahre	17 (23,0)	11 (17,7)
Rasse: n (%)		
Weiß	70 (94,6)	61 (98,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (2,7)	0 (0,0)
Asiatisch	1 (1,4)	1 (1,6)
Andere	1 (1,4)	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen Chemotherapien: n (%)		
2	27 (36,5)	28 (45,2)
≥3	47 (63,5)	34 (54,8)
Anzahl der vorherigen Platinhaltigen Chemotherapien: n (%)		
2	38 (51,4)	41 (66,1)
≥3	36 (48,6)	21 (33,9)
Zeit von der letzten Progression bis zur Randomisierung (in Tagen)		
Mittelwert (SD)	194,4 (108,78)	133,8 (75,05)
Ethnische Abstammung: n (%)		
Jüdisch	14 (18,9)	14 (22,6)
Nicht-Jüdisch	60 (81,1)	48 (77,4)
Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung: n (%)		
PR	38 (51,4)	28 (45,2)
CR	36 (48,6)	34 (54,8)
Platin-Sensitivität¹: n (%)		
6< Monate ≤12	28 (37,8)	26 (41,9)
>12 Monate	46 (62,2)	36 (58,1)
Datenquelle: [16, 52] ¹ Platin-Sensitivität: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CR: vollständiges Ansprechen, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten pro Subgruppe, PR: partielles Ansprechen, RCT: randomisiert kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung.		

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

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

Studiendesign

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber „Beobachtung“ (im Sinne einer patientenindividuell symptomorientierten Behandlung) bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ging aus der systematischen Suche unter Anwendung der eingesetzten Selektionskriterien (vgl. Tabelle 4-2) die Studie 19 hervor. Diese randomisierte klinische Prüfung, zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib ist eine multizentrische, internationale, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-II-Studie. Eingeschlossen in diese Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem *high-grade* serösen Platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv, die bereits zwei oder mehr vorherige Platin-haltige Chemotherapien erhalten hatten (Tabelle 4-7).

Die Studie 19 wurde weltweit in 16 Ländern und 82 Studienzentren durchgeführt:

- 48 Zentren in Europa
(Belgien: 2, Deutschland: 8, Estland: 1, Frankreich: 5, Großbritannien: 8, Niederlande: 1, Polen: 7, Rumänien: 3, Spanien: 5, Tschechische Republik: 1, Ukraine: 7)
- 14 in Nordamerika
(Kanada: 3, USA: 11)
- 7 in Israel
- 7 in Australien
- 6 in Russland

In Deutschland haben acht Zentren an der Studie teilgenommen. In diesen Zentren wurden insgesamt 32 Patientinnen rekrutiert, von denen 16 Patientinnen eine *BRCA*-Mutation aufwiesen.

Die deutschen und europäischen Leitlinien für die Therapie des Ovarialkarzinoms sind weitestgehend konform, so dass innerhalb der europäischen Zentren eine äquivalente Versorgung der Patientinnen angenommen werden kann [7, 8]. Auch in den außereuropäischen Zentren, ist davon auszugehen, dass der Behandlungsstandard der medizinischen Versorgung in Europa entspricht. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie 19 sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie wurde entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und –validität in der Studie, wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert, es wurden Audits durchgeführt und ein externes unabhängiges Daten Monitoring Komitee war involviert, um die Daten zur Patientensicherheit und Wirksamkeit zu überprüfen.

Studienpopulation

Für eine Teilnahme an der Studie 19 mussten die Patientinnen mindestens zwei vorherige Platin-basierte Chemotherapien erhalten haben, nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie für sechs Monate oder länger rezidivfrei gewesen sein (Definition für Platinsensitivität) und auf die letzte Platin-basierte Chemotherapie angesprochen haben (CR oder PR nach RECIST und/oder der Gynecologic Cancer InterGroup [GCIG]). Die erste Dosis der Studienmedikation musste innerhalb von acht Wochen nach der letzten Applikation der Platin-basierten Chemotherapie erfolgen.

Insgesamt 265 Patientinnen wurden in einem 1:1 Verhältnis der Behandlung mit Olaparib (136 Patientinnen) und Placebo (129 Patientinnen) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Kriterien:

- ethnische Abstammung (Jüdisch versus Nicht-Jüdisch; *BRCA*-Mutationen sind häufiger in der jüdischen Bevölkerung)
- Zeit bis Auftreten eines Rezidivs nach der vorletzten Chemotherapie vor Randomisierung (6 bis 12 Monate versus ≥ 12 Monate)
- Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR versus PR).

Für die Bewertung des Zusatznutzens im Sinne der Indikation und damit der Fragestellung des vorliegenden Dossiers (siehe Abschnitt 4.2.1) sind daher nur die Studienergebnisse der Patientinnen mit einer nachgewiesenen *BRCA*-Mutation relevant (*BRCAM*-Population) [10]. Die *BRCAM*-Population der Studie 19 umfasste insgesamt 136 Patientinnen, von denen 74 dem Olaparib- und 62 dem Placebo-Arm zugewiesen wurden. Im nachfolgenden Ergebnisteil werden ausschließlich die Resultate für die *BRCAM*-Teilpopulation der Studie dargestellt und ausgewertet, welche der Zielpopulation von Olaparib entspricht.

Die erste Patientin wurde am 28.08.2008 in die Studie 19 eingeschlossen. Zum Stichtag 05.12.2014 befanden sich noch 19 Patientinnen unter Studientherapie und 39 Patientinnen in der Nachbeobachtung. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.

Der Datenschnitt für die primäre PFS-Analyse erfolgte am 30.06.2010. Dieser Datenschnitt wurde für die Auswertung des PFS sowie der patientenberichteten Endpunkte aus dem Lebensqualitätsfragebogen FACT-O herangezogen. Nach diesem primären Datenschnitt wurden keine weiteren Daten zum PFS sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf dem Datenschnitt vom 26.11.2012. Die Analysen zu den patientenrelevanten, explorativen Endpunkten (TFST und TSST) beruhen ebenfalls auf dem Datenschnitt vom 26.11.2012.

Für die Sicherheitsaspekte von Olaparib erfolgte ein weiterer Datenschnitt zum 31.01.2014. Ziel dieses Datenschnitts war eine Aktualisierung der Analysen zur Sicherheit und damit die Unterstützung der Zulassung von Olaparib [48].

Nach Abschluss einer 28-tägigen Screening Phase und bei Erfüllung der Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden die Patientinnen randomisiert und die verblindete Studientherapie begonnen. Die Studientherapie musste innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der Platin-haltigen Chemotherapie begonnen werden. Die Patientinnen nahmen an jedem Behandlungstag oral zweimal täglich (morgens und abends) entweder 8 x 50 mg Olaparib-Kapseln (400 mg) oder 8 Placebo-Kapseln ein (Tabelle 4-8). Die Verblindung der Studientherapie war gewährleistet durch das einheitliche Einnahmeschema in beiden Therapiearmen und durch eine identische Verpackung sowie identisches Aussehen der Olaparib- und Placebo-Kapseln.

Die verblindete Studientherapie konnte bis zur radiologisch bestätigten Progression fortgeführt werden oder so lange die Patientin nach Meinung des Prüfarztes von der Therapie profitierte.

Ein Abbruch der Studientherapie war per Protokoll vorgesehen, falls:

- eine Nebenwirkung mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eintrat, welche sich innerhalb von 28 Tagen nicht auf CTCAE-Grad 1 oder weniger besserte (Nach einer Dosisunterbrechung konnte zunächst auch eine Dosisreduktion erfolgen. Bei der geringsten vorgesehenen Dosis von 100 mg zweimal täglich und einem rekurrierenden Ereignis von CTCAE-Grad 3 oder 4 musste die Therapie jedoch abgebrochen werden)
- eine Progression der Krankheit nach einer der folgenden Definitionen eintrat:
 - eine objektive Progression gemäß RECIST-Kriterien
 - Versterben der Patientin aus jeglichem Grund, vor Progression

Ein Studienabbruch war per Protokoll vorgesehen, falls:

- eine Patientin die Studie freiwillig abbrach. Dies war jederzeit und ohne Konsequenzen für die weitere Behandlung möglich.
- eine Patientin nach Einschätzung des Arztes und/oder AstraZeneca bei Fortführung der Studie einem Risiko ausgesetzt gewesen wäre.
- für eine Patientin nach Einschätzung des Arztes und/oder AstraZeneca eine schwerwiegende Protokollverletzung vorlag.

- eine Patientin fälschlicherweise in die Studie eingeschlossen wurde, d. h. eine Patientin nicht die Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt.
- eine Patientin schwanger wurde.
- eine Patientin als „lost to follow-up“ galt.

Wenn die Studientherapie aufgrund eines Rezidivs beendet wurde, wurden die Patientinnen anschließend bis zum Versterben nachbeobachtet.

Wenn ein Therapieabbruch aus anderen Gründen erforderlich war und noch kein Rezidiv diagnostiziert wurde, wurden die Patientinnen weiterhin bis zum Auftreten eines Rezidivs für das PFS und nachfolgend auch bis zum Versterben im Rahmen der Studie nachbeobachtet. Die in der Studie 19 bei der Diagnose eines Progresses angewandte Vorgehensweise sowie die Beschreibung der Definition nach RECIST findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter und Rasse gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen Patientinnen im Olaparib- und Placebo-Arm bei Betrachtung der *BRCA*m-Zielpopulation (Tabelle 4-9). Die Patientinnen im Olaparib-Arm waren im Mittel 57,6 Jahre alt und damit geringfügig älter als die Patientinnen im Placebo-Arm (55,5 Jahre). Zudem waren die Patientinnen in beiden Behandlungsarmen zu über 90% weiß (Olaparib: 94,6% versus Placebo: 98,4%).

Bei Betrachtung der Vorbehandlungen erhielten 63,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm vor Studieneinschluss mehr als zwei Chemotherapien. Demgegenüber hatte ein etwas geringerer Anteil der Patientinnen im Placebo-Arm (54,8%) zuvor mehr als zwei Chemotherapien erhalten. Auch bei einer Einschränkung auf vorherige Platin-haltige Chemotherapien war der Anteil mit mehr als zwei vorherigen Therapien im Olaparib-Arm etwas höher (Olaparib: 48,6% versus Placebo: 33,9%).

Die Stratifizierungsvariablen waren aufgrund der Randomisierung in der Gesamtstudienpopulation zwischen beiden Behandlungsgruppen gut balanciert. Der Vergleich der Stratifizierungsvariablen in der Teilpopulation von Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation zeigt, dass die Balance zwischen den beiden Armen auch nach Einschränkung der Population größtenteils erhalten blieb. Bezüglich der ethnischen Abstammung waren 18,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 22,6% im Placebo-Arm jüdischer Abstammung.

Im Olaparib-Arm hatten 51,4% und im Placebo-Arm 45,2% der Patientinnen nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung ein partielles Ansprechen. Ein komplettes Ansprechen wiesen 48,6% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 54,8% der Patientinnen im Placebo-Arm auf.

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung (Platinsensitivität) lag für 37,8% der Patientinnen im Olaparib- und für 41,9% der Patientinnen im Placebo-Arm zwischen 6 und 12 Monaten. Für 62,2% des

Olaparib-Arms und 58,1% des Placebo-Arms betrug die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss mehr als 12 Monate.

Bezüglich der Stratifizierungsvariablen ist zu berücksichtigen, dass durch die Adjustierung der Analysen nach den Stratifizierungsvariablen eine mögliche Unausgewogenheit durch die statistische Auswertung berücksichtigt wird.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
D0810C00019	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Bei der Phase-II-Studie 19 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt im Zuteilungsverhältnis 1:1 mithilfe eines zentralen interaktiven Sprachdialogsystems (interactive voice response system, IVRS). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der ethnischen Abstammung (BRCA-Mutationen sind häufiger in der jüdischen Bevölkerung), entsprechend des rezidivfreien Intervalls nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie (6 < Monate ≤ 12 versus ≥ 12 Monate) sowie gemäß dem Therapieansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR versus PR).

Die Studientherapie war für die gesamte Studiendauer (Behandlungsphase und Nachbeobachtung) verblindet und weder den Patientinnen noch dem Zentrumspersonal bekannt. Die identische Verpackung und Aussehen der Prüfmedikation sicherte die Verblindung der Studientherapie für Patientinnen, Ärzte und Zentrumspersonal. Per Protokoll

sollte eine Entblindung nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patientinnen stattfinden. Eine Offenlegung der Studientherapie führte zwingend zum Abbruch der Studientherapie, die Patientinnen sollten jedoch nach Möglichkeit für das Gesamtüberleben und PFS weiterbeobachtet werden.

Der häufigste Grund für eine Offenlegung der Studientherapie war die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt die Studientherapie zu kennen, um eine spätere Therapieentscheidung für die Patientin treffen zu können. Die weiteren Behandlungsmöglichkeiten nach Absetzen der Studientherapie waren nicht im Protokoll definiert und es lag im Ermessen des behandelnden Arztes, die nachfolgenden Interventionen patientenindividuell zu entscheiden. Die Patientinnen konnten somit nachfolgend sowohl etablierte als auch experimentelle Therapien im Rahmen von klinischen Studien erhalten.

Per Protokoll der Studie 19 waren eine Entblindung und ein Behandlungswechsel vom Placebo-Arm in den Olaparib-Arm nicht erlaubt. An manchen Studienzentren wurden jedoch parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. In diesen Zentren wurden Studienteilnehmerinnen der Studie 19 nach Absetzen von Olaparib/Placebo oder im Verlauf der Nachbeobachtung entblindet. Patientinnen, die Placebo in der Studie 19 erhalten haben, konnte an diesen Zentren eine Teilnahme an einer weiteren Studie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Infolge dessen erhielten 14 der 62 Patientinnen im Placebo-Arm (24,1%) einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie. Im Olaparib-Arm erhielt keine Patientin eine spätere Therapie mit einem PARP-Inhibitor.

Da für die Studie 19 auch keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität			Lebensqualität			Nebenwirkungen
	Gesamtüberleben	PFS	TFST	TSST	FACT-O	TOI	FOSI	
D0810C00019	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Die Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib umfassen die Mortalität, die Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Dabei gliedern sich die Endpunkte aus diesen vier Kategorien wie folgt auf:

Endpunkt Mortalität:

- Gesamtüberleben
 - o OS

Endpunkte Morbidität:

- Bestätigter Progress
 - o Radiologisch bestätigter Progress (PFS)
 - o Klinisch bestätigter Progress (TFST)
- Zweiter klinisch bestätigter Progress
 - o Zweiter klinisch bestätigter Progress (TSST)

Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- HRQoL
 - o FACT-O
 - o TOI
 - o FOSI

Endpunkt unerwünschte Ereignisse:

- UE
 - o Gesamtrate UE
 - o SUE
 - o Therapieabbruch aufgrund von UE
 - o UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - o UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$: Anämie und Fatigue

Verwendete Daten

Die im Folgenden aufgeführten Daten der Studie 19 sind für die, der Zulassung entsprechenden, Teilpopulation der Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation spezifiziert. Die *BRCAm*-Subpopulation wurde bereits in der Studie 19 als eine präspezifizierte Subgruppe betrachtet. Es werden die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt (Tabelle 4-11).

Für das PFS, den primären Endpunkt, der Studie 19 wird der Datenschnitt der primären Analyse zum 30.06.2010 präsentiert. Ebenso wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Datenschnitts zum 30.06.2010 ausgewertet. Nach der primären Analyse wurden keine weiteren Daten zur Krankheitsprogression und Lebensqualität mehr erhoben. Für die

Analysen des Gesamtüberlebens wird der Datenschnitt vom 26.11.2012 herangezogen. Zum damaligen Zeitpunkt waren 58% der Patientinnen in der Gesamtstudie verstorben. Für die patientenrelevanten, explorativen Wirksamkeitsendpunkte (TFST und TSST) war ebenfalls der Datenstand zum 26.11.2012 maßgeblich. Die Auswertungen zur Sicherheit von Olaparib basieren auf dem Datenschnitt vom 31.01.2014. Somit werden im vorliegenden Dossier immer die aktuellsten Daten präsentiert, die auch den Zulassungsbehörden übermittelt wurden.

Für die *BRCAm*-Population wurden die Analysen zur Wirksamkeit von Olaparib auf Basis des Full Analysis Set (FAS) und die Analysen zur Sicherheit auf Basis des Safety Set durchgeführt. Das FAS im vorliegenden Dossier umfasst alle randomisierten Patientinnen der *BRCAm*-Population entsprechend ihrer randomisierten Zuordnung zu den Behandlungsgruppen und entspricht somit dem ITT-Prinzip¹⁵. Die Analysepopulation des Safety Set enthält alle randomisierten Patientinnen der *BRCAm*-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsarme basiert auf der ersten Dosis der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation. In der *BRCAm*-Population der Studie 19 war das Safety Set identisch mit dem FAS. Im Nachfolgenden wird die Population in den Ergebnistabellen als *BRCAm*, FAS oder *BRCAm*, Safety Set kenntlich gemacht.

Alle Auswertungen, mit Ausnahme der UE-Analysen, erfolgten stratifiziert nach den bei der Randomisierung berücksichtigten Variablen. Dies waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

¹⁵ Innerhalb der Studie 19 bezeichnete das FAS die Gesamtpopulation aller Patientinnen unabhängig vom *BRCAm*-Status.

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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.

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes Endpunktes in einem separaten Abschnitt präsentiert.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
D0810C00019	a) Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichen Gründen. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. b) Gesamtüberleben unter Ausschluss aller Zentren, an denen Studienteilnehmerinnen entblindet wurden und Patientinnen, die in der Studie 19 Placebo eingenommen haben, einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben. Die Analyse wird wie unter a) beschrieben auf Basis einer eingeschränkten Analysepopulation durchgeführt.
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PARP: Polyadenosine 5`diphosphoribose polymerase.	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das 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
D0810C00019	niedrig	ja*	ja	ja	nein	hoch
* An manchen Studienzentren wurden parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. In diesen Zentren wurden Studienteilnehmerinnen der Studie 19 nach Absetzen der Studientherapie oder im Verlauf der Nachbeobachtung entblindet. Patientinnen, die in der Studie 19 Placebo eingenommen haben, konnten somit eine weitere Studienteilnahme und die Therapieoption mit einem PARP-Inhibitor als Folgetherapie angeboten werden. PARP: Polyadenosine 5`diphosphoribose polymerase.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Versterben unabhängig von der Todesursache. Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der statistischen

Analyse noch leben, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Der Endpunkt „Tod“ ist stets objektiv feststellbar.

Die Endpunkterheber ebenso wie die Patientinnen waren in der Regel in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder wenn die Patientin dies ausdrücklich wünschte vorgesehen. Der häufigste Grund für eine Offenlegung der Studientherapie war, die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt die Studientherapie zu kennen, um eine spätere Therapieentscheidung für die Patientin zu treffen. Die weiteren Behandlungsmöglichkeiten nach Absetzen der Studientherapie waren nicht im Protokoll definiert, und es lag im Ermessen des behandelnden Arztes, die weiteren Interventionen patientenindividuell auszuwählen. Die Patientinnen konnten somit nachfolgend sowohl etablierte als auch experimentelle Therapien im Rahmen von klinischen Studien erhalten.

Im Falle einer Entblindung durfte die Studientherapie nicht mehr fortgesetzt werden. Die Patientinnen wurden aber weiterhin für das Gesamtüberleben und auch das PFS nachbeobachtet, sofern bei Therapieabbruch noch kein bestätigtes Rezidiv aufgetreten war.

In der Studie 19 waren eine Entblindung und ein Behandlungswechsel vom Placebo-Arm in den Olaparib-Arm nicht erlaubt. An elf Studienzentren in Australien, Israel, Großbritannien und den USA wurden jedoch parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. In diesen Zentren wurden Studienteilnehmerinnen der Studie 19 teilweise nach Absetzen von Olaparib/Placebo oder im Verlauf der Nachbeobachtung entblindet. Patientinnen, die Placebo in der Studie erhalten haben, konnte an diesen Zentren eine Teilnahme an einer weiteren Studie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Infolge dessen erhielten an diesen elf Zentren im weiteren Krankheitsverlauf von insgesamt 22 Patientinnen mit *BRCA*-Mutation, die in der Studie 19 Placebo bekommen haben, fast zwei Drittel – nämlich 14 Patientinnen – einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie. Bezogen auf den gesamten Placebo-Arm der Studie 19 mit 62 Patientinnen mit *BRCA*-Mutation stellt dieser Anteil 22,6 % der Patientinnen dar. Aus dem Olaparib-Arm erhielt keine Patientin eine spätere Therapie mit einem PARP-Inhibitor.

Um diesen Einfluss auf das Gesamtüberleben auszuschließen wurde das Gesamtüberleben (OS) zusätzlich unter Ausschluß aller elf Studienzentren, in denen Studienteilnehmerinnen eine spätere Therapie mit einem PARP-Inhibitor erhalten haben, ausgewertet.

An Zentren in Deutschland bestand keine Möglichkeit für eine nachfolgende Therapie mit einem PARP-Inhibitor. Somit berücksichtigen beide Operationalisierungen des Gesamtüberlebens alle deutschen Zentren und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird durch den Ausschluss dieser elf Zentren nicht beeinflusst [52].

Für die post-hoc Analysen mit der Operationalisierung „Gesamtüberleben unter Ausschluss aller Zentren mit Behandlungswechsel“ wurden alle Patientinnen dieser elf Zentren ausgeschlossen (insgesamt 39 Patientinnen) [52]. Diese Operationalisierung vergleicht somit den Olaparib-Arm gegen den Placebo-Arm ausschließlich an Zentren ohne einen

Behandlungswechsel von Placebo zu einer späteren PARP-Inhibitor Therapie. Ziel dieser Auswertung ist die mögliche Verzerrung durch einen Behandlungswechsel bei der Analyse des Gesamtüberlebens statistisch zu berücksichtigen.

Die Analysen zu beiden Operationalisierungen des Gesamtüberlebens wurden auf Basis der ITT-Population (*BRCAm*, FAS) berechnet. Das HR mit dazugehörigem 95%-KI wurde in einer adjustierten Cox-Regression geschätzt. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten Studie 19 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren müssen die unbalancierten Folgetherapien, insbesondere eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor von Patientinnen, die Placebo erhielten, sowie die Möglichkeit zur Entblindung zum Zwecke der Identifizierung weiterer Behandlungsmöglichkeiten, genannt werden. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte, wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher als „hoch“ bewertet.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*BRCaM*, *FAS*)

Endpunkt Studie	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben D0810C00019	74	37 (50,0)	34,9	62	34 (54,8)	31,9	0,73 [0,45;1,17]	0,19175
Gesamtüberleben (ohne Zentren mit Behandlungswechsel) D0810C00019	57	28 (49,1)	34,9	40	22 (55,0)	26,6	0,52 [0,28;0,97]	0,03893
Datenquelle: [50, 52]								
Datenschnitt: 26.11.2012; Analyse-Set: FAS der <i>BRCaM</i> -Population								
BRCaM: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression (Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung), KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl verstorbener Patientinnen, vs.: versus.								
Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an								

Die Analyse für das Gesamtüberleben liegt für die Studie 19 auf Basis des Datenschnitts vom 26.11.2012 vor. Zum damaligen Zeitpunkt waren 58% der Patientinnen in der Gesamtstudie verstorben. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte die Analyse in der *BRCaM*-Zielpopulation keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Es besteht allerdings ein numerischer Vorteil des Olaparib-Arms mit einem um 3,0 Monate verlängerten medianen Überleben gegenüber dem Placebo-Arm. Für Patientinnen im Olaparib-Arm betrug das mediane Überleben 34,9 Monate im Vergleich zu 31,9 Monaten im Placebo-Arm. Das mit einer stratifizierten Cox-Regression berechnete HR [95%-KI] beträgt 0,73 [0,45;1,17]; p=0,19175 zugunsten von Olaparib.

Die Analyse des Gesamtüberlebens weist jedoch ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf, da Patientinnen im Placebo-Arm in weiteren klinischen Studien eine Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren erhalten konnten. Die zweite Operationalisierung zum Gesamtüberleben berücksichtigt dieses Verzerrungspotenzial, indem alle elf Zentren, in denen Patientinnen eine Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren erhalten hatten, ausgeschlossen wurden. Durch Ausschluss dieser 11 Zentren werden für diese Operationalisierung des Gesamtüberlebens insgesamt 39 Patientinnen, jeweils 17 aus dem Olaparib-Arm und 22 aus dem Placebo-Arm für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Die explorative post-hoc Auswertung dieser zweiten Operationalisierung des Gesamtüberlebens mit einer „bereinigten“ Patientenpopulation zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil von Olaparib gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 0,52 [0,28;0,97]; $p=0,03893$). Das mediane Überleben im Olaparib-Arm betrug 34,9 Monate im Vergleich zu 26,6 Monaten im Placebo-Arm, somit war das mediane Überleben unter Olaparib gegenüber Placebo um 8,3 Monate verlängert.

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen die Verlängerung des medianen Überlebens der Olaparib-Therapie gegenüber der Placebo-Vergleichstherapie (Abbildung 3) und den signifikanten Überlebensvorteil der Olaparib-Therapie in der Operationalisierung ohne Zentren mit Behandlungswechsel (Abbildung 4).

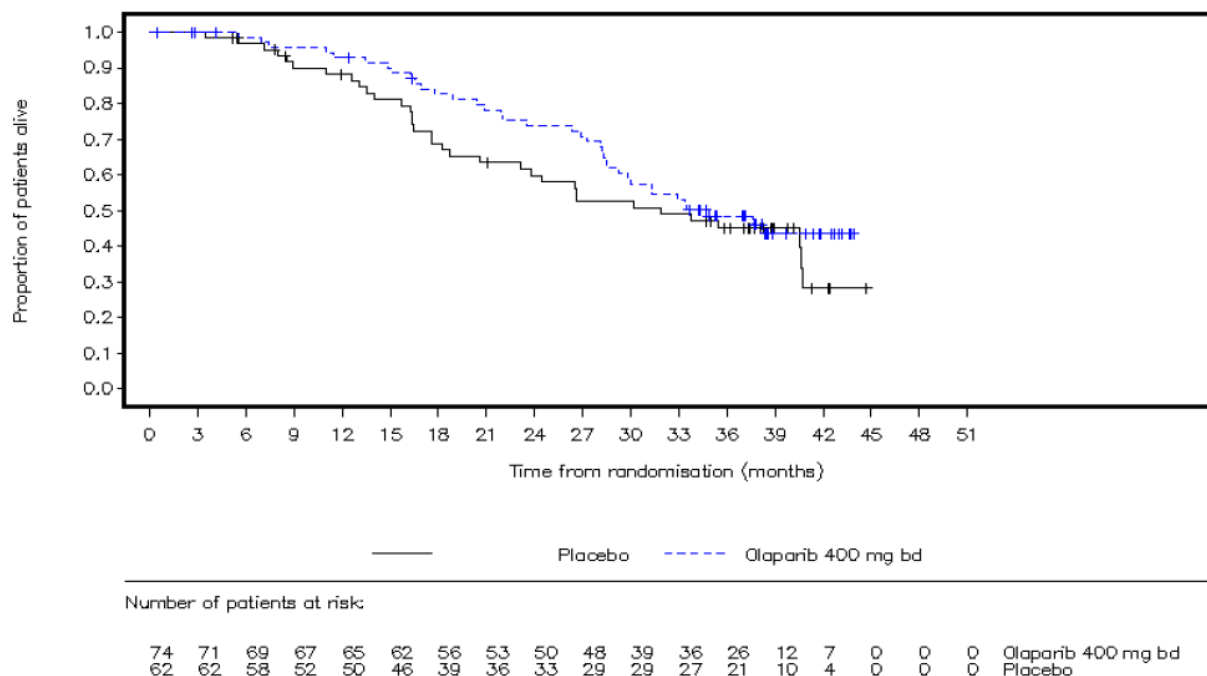


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie 19, *BRCAm*, FAS, Datenschnitt: 26.11. 2012)

Quelle: [49]

BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FAS: Full Analysis Set.

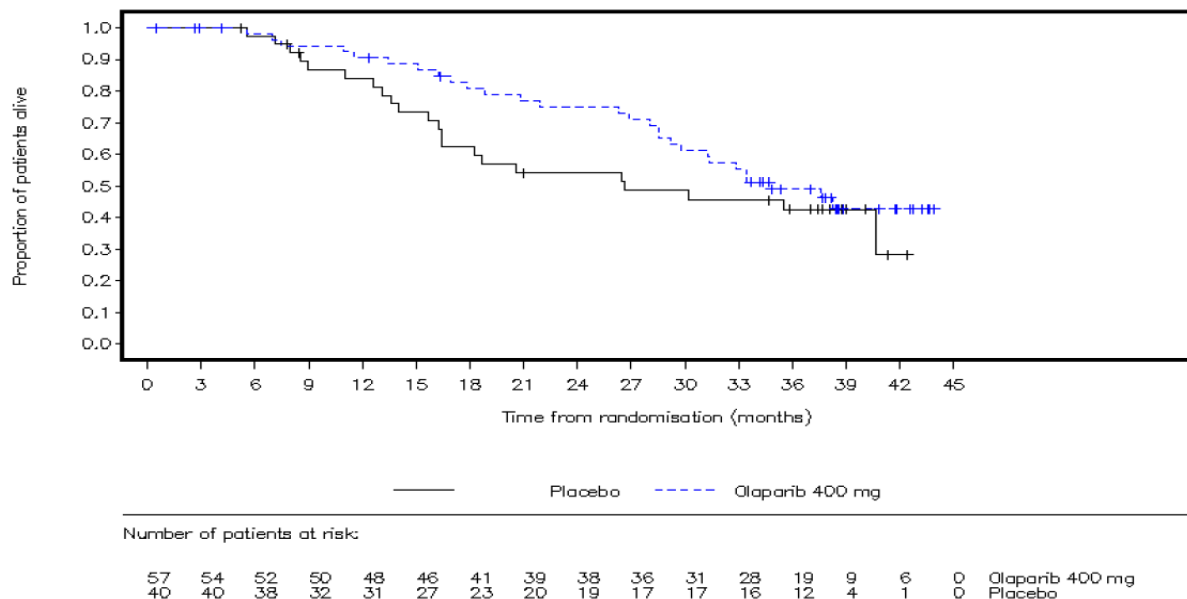


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben – Operationalisierung: ohne Zentren mit Behandlungswechsel (Studie 19, BRCaM, FAS, Datenschnitt: 26.11.2012)

Quelle: [52]

BRCaM: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FAS: Full Analysis Set.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt.

4.3.1.3.1.2 Bestätigter Progress (PFS, TFST) – RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts bestätigter Progress

Studie	Operationalisierung
D0810C00019	a) Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.0¹) oder Tod aus jeglichen Gründen (ohne vorherige Progression). Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. b) Die TFST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.
¹ Bei Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen (CR) zu Baseline wurde jegliches Auftreten neuer radiologisch bestätigter Läsionen als Progress definiert. HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PFS: progressionsfreies Überleben, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie.	

Der Endpunkt bestätigter Progress wurde in der vorliegenden Studie 19 anhand von zwei unterschiedlichen Operationalisierungen ausgewertet: radiologisch bestätigter Progress (PFS) und klinisch bestätigter Progress (TFST). Das PFS erfasst den Zeitraum bis zur Feststellung eines radiologisch bestätigten Progresses nach RECIST (Version 1.0) [16, 53]. Die explorative post-hoc Analyse der TFST hingegen betrachtet die Zeit bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Krankheitsprogression, somit den klinisch bestätigten Progress – gegeben durch einen symptomatischen Krankheitszustand der eine erneute Behandlung notwendig macht. Bei der ersten Folgetherapie handelt es sich nach dem gegenwärtig empfohlenen Therapieschema meist um eine Chemotherapie [8], deren Beginn und Durchführung aufgrund der Belastung durch schwerwiegende Nebenwirkungen für die Patientinnen von besonderer Relevanz ist (siehe Modul 2 des vorliegenden Dossiers).

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

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

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

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PFS D0810C00019	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TFST D0810C00019	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das progressionsfreie Überleben und die TFST erfassen die Zeit bis zum Progress der Erkrankung, nämlich die Zeit bis zur radiologisch bestätigten Diagnose eines Rezidivs (PFS) bzw. bis zum klinisch bestätigten Progress mit der Notwendigkeit für eine Folgetherapie (TFST). Der bestätigte Progress der Erkrankung wird anhand dieser unterschiedlichen Operationalisierungen dargestellt. Das progressionsfreie Überleben erfasst direkt den Zeitpunkt der Feststellung des Rezidivs nach RECIST, wohingegen die TFST den Beginn der Folgetherapie dokumentiert, die infolge des Rezidivs notwendig wurde.

Das progressionsfreie Überleben war in Studie 19 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression (RECIST-Kriterien (Version 1.0); Beurteilung durch den Prüfarzt/Radiologen) oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache). Patientinnen, die bei dem definierten Datenschnitt noch lebten und progressionsfrei waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten objektiven Tumormessung (RECIST) für die statistische Analyse zensiert. Die TFST war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und noch keine Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zum Datenschnitt zensiert.

Für die primäre Analyse des PFS wurde ein Progress durch den gegenüber der Studientherapie verblindeten Radiologen/Prüfarzt nach RECIST-Kriterien beurteilt. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung des Progresses durch ein zweites unabhängiges, verblindetes und zentrales Reviewverfahren nach RECIST-Kriterien. Eine Entblindung vor der finalen Analyse des PFS war per Protokoll nur vorgesehen, wenn diese in einem medizinischen Notfall oder anderen wichtigen medizinischen Gründen aus Sicht des Arztes erforderlich war oder die Patientin dies ausdrücklich wünschte. Bis zum PFS-Datenschnitt (30.06.2010) ist im Olaparib-Arm vor einer Progression keine Entblindung einer Patientin durchgeführt worden. Im Placebo-Arm wurde die Therapie lediglich bei einer Patientin

entblindet, für die noch keine Progression dokumentiert war. Nach bestätigter Progression wurde die Studientherapie von 5 Patientinnen mit Olaparib-Behandlung und von 15 Patientinnen mit Placebo Einnahme entblindet [52]. Im Falle einer Entblindung durfte die Studientherapie nicht mehr fortgesetzt werden. Das Ereignis „Tod“ war stets objektiv zu bewerten.

Für die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde auf Basis der ITT-Population (*BRCAm*, FAS) das HR mit dazugehörigen 95%-KI in einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die explorative post-hoc Analyse der TFST basierte auf dem Safety Set. Das Safety Set umfasst alle Patientinnen mit *BRCAm*-Mutation, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zudem wurden die Patientinnen des Safety Set entsprechend ihrer ersten tatsächlich erhaltenen Studienmedikation den Behandlungsarmen (Olaparib oder Placebo) zugeordnet. Für die Auswertung der TFST wurde das Safety Set verwendet, da nur Patientinnen, die eine randomisierte Studientherapie erhielten, die Therapie abbrechen und somit eine Folgetherapie erhalten konnten. In der *BRCAm*-Population der Studie 19 war das Safety Set identisch mit dem FAS. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

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

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt bestätigter Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*BRCa*m, PFS: FAS, TFST: Safety Set)

Endpunkt Studie	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
PFS D0810C00019	74	26 (35,1)	11,2	62	46 (74,2)	4,3	0,18 [0,10;0,31]	<0,00001
TFST D0810C00019	74	46 (62,2)	15,6	62	54 (87,1)	6,2	0,33 [0,22;0,50]	<0,00001
Datenquelle: [50] Datenschnitt PFS: 30.06.2010; Datenschnitt TFST: 26.11.2012; Analyse-Set PFS: FAS der <i>BRCa</i> m-Population; Analyse-Set TFST: Safety Set der <i>BRCa</i> m-Population <i>BRCa</i> m: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression (Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung), KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit bestätigtem Progress, PFS: progressionsfreies Überleben, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, vs.: versus. Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an								

Für die Zielpopulation der Patientinnen mit *BRCa*-Mutation wurde PFS zum Datenschnitt vom 30.06.2010 ausgewertet. Das PFS, also die Zeit bis zum radiologisch bestätigten Progress, war unter Olaparib-Therapie gegenüber der Placebo-Therapie signifikant verlängert. Das mediane PFS betrug im Olaparib-Arm 11,2 Monate und im Placebo-Arm 4,3 Monate (Tabelle 4-17). Das mediane progressionsfreie Überleben war im Olaparib-Arm somit um 6,9 Monate gegenüber dem Placebo-Arm verlängert. Das auf Basis einer stratifizierten Cox-Regression berechnete HR [95%-KI] von 0,18 [0,10;0,31]; $p < 0,00001$ zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie von Olaparib. Dieser klare Effekt entspricht einer Risikoreduktion um 82% für das Auftreten eines Rezidivs.

Der statistisch signifikante Vorteil ($p < 0,00001$) für Patientinnen im Olaparib-Arm in der primären PFS-Analyse nach Beurteilung des Prüfarztes konnte zusätzlich auch in einer Sensitivitätsanalyse mit zentraler und unabhängiger Beurteilung des bestätigten Progresses reproduziert werden [16].

Die Auswertung der Zeit bis zur Folgetherapie erfolgte zum Datenschnitt vom 26.11.2012. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, also die Zeit bis zum klinisch bestätigten Progress mit Behandlungsindikation, war ebenfalls im Olaparib-Arm statistisch signifikant länger als im Placebo-Arm. 87,1% der Patientinnen im Placebo-Arm erhielten eine erste Folgetherapie. Die mediane Zeit bis zu dieser ersten Folgetherapie betrug 6,2 Monate (Tabelle 4-17). Im Olaparib-Arm wurde im Beobachtungszeitraum für 62,2% der Patientinnen eine Folgetherapie eingeleitet. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug hier 15,6 Monate. Für die Olaparib-Therapie konnte somit anhand von explorativen post-hoc Analysen eine statistisch signifikante Verlängerung der TFST um 9,4 Monate gezeigt werden.

Das berechnete HR [95%-KI] von 0,33 [0,22;0,50]; $p < 0,00001$ zeigt einen relevant großen und statistisch signifikanten Vorteil für eine Therapie mit Olaparib gegenüber Placebo.

Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen ebenfalls den Vorteil der Olaparib-Therapie gegenüber der Placebo-Vergleichstherapie bezüglich des PFS (Abbildung 5) sowie bezüglich der TFST (Abbildung 6). Die Kaplan-Meier-Kurven zum PFS sowie zur TFST zeigen sich frühzeitig separierende Kurven des Olaparib- und Placebo-Arms. Der Vorteil zugunsten der Olaparib-Therapie bleibt zudem über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

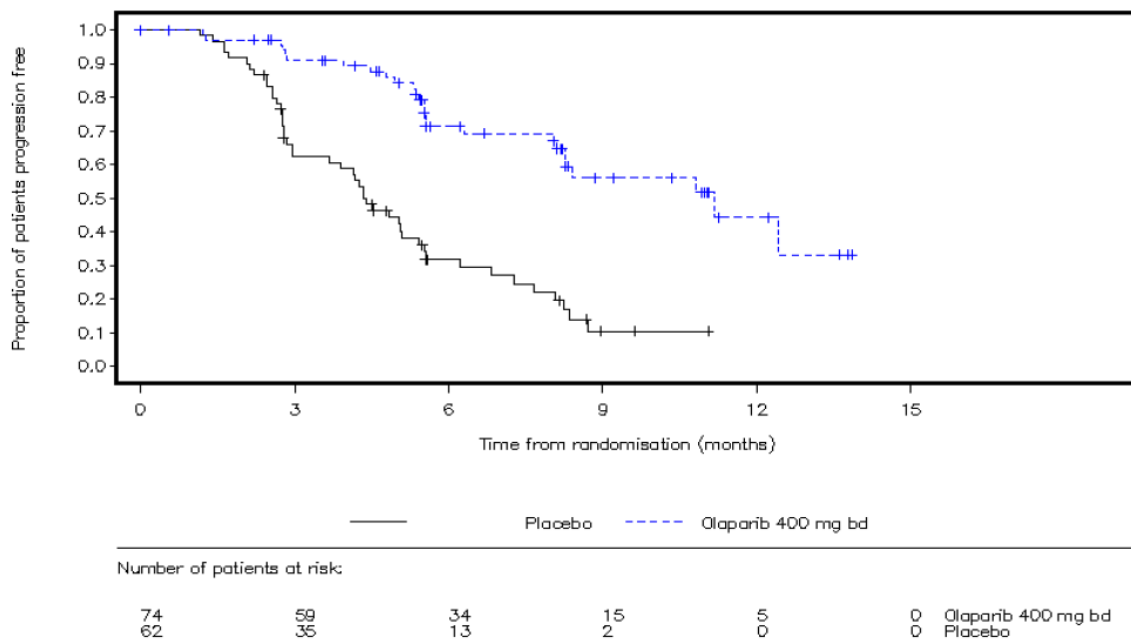


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

Quelle: [49]

BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FAS: Full Analysis Set.

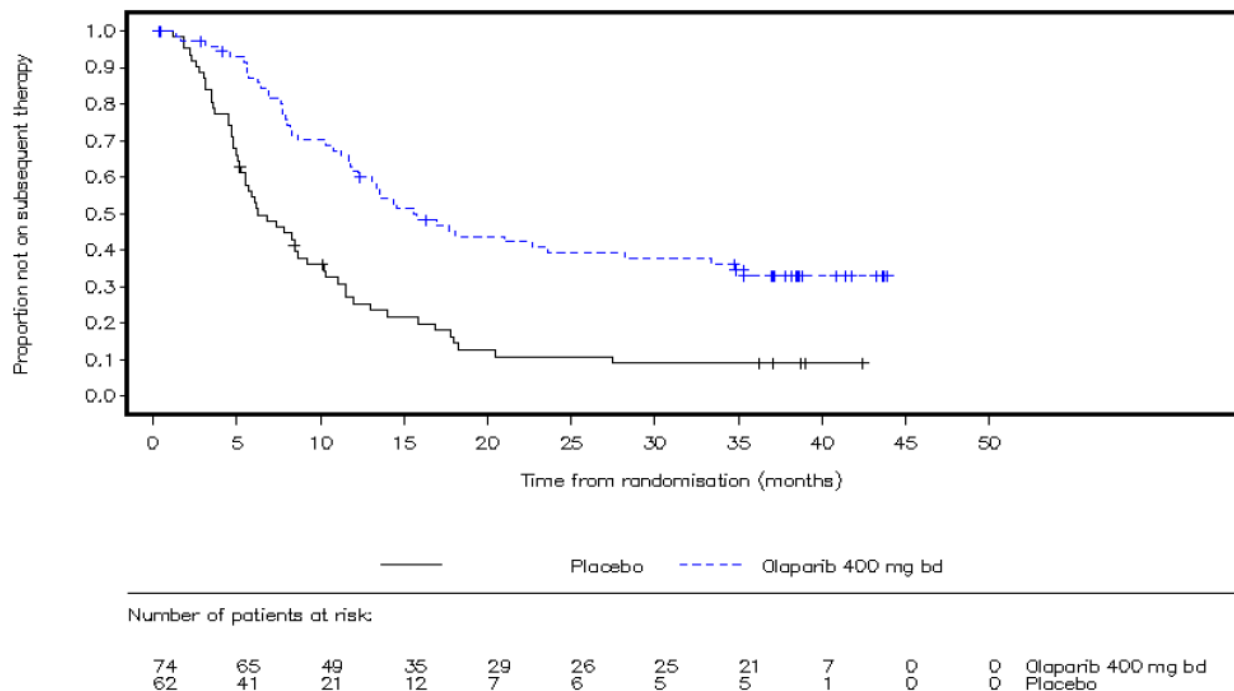


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Studie 19, BRCAm, Safety Set, Datenschnitt: 26.11.2012)

Quelle: [49]

BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vorliegt.

4.3.1.3.1.3 Zweiter klinisch bestätigter Progress (TSST) – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts zweiter klinisch bestätigter Progress

Studie	Operationalisierung
D0810C00019	Die TSST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie.	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zweiter klinisch bestätigter Progress in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TSST D0810C00019	niedrig	ja*	ja	ja	nein	hoch
* An manchen Zentren bestand für Patientinnen nach Absetzen der Studientherapie der Studie 19, die Möglichkeit zur Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie, in der eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten wurde. Da für diese weiteren klinischen Studien nur Patientinnen eingeschlossen werden konnten, die noch keine Therapie mit PARP-Inhibitoren erhalten hatten, musste die erhaltene Studientherapie offengelegt werden, so dass der Prüfarzt in diesen Fällen gegebenenfalls nicht mehr verblindet war.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zum zweiten klinisch bestätigten Progress wurde anhand der TSST ermittelt und war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben. Die TSST betrachtet somit die Zeit bis zum zweiten, klinisch bestätigten Progress. Patientinnen, die noch lebten und noch keine zweite Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zum Datenschnitt zensiert. Die TSST ist in der Indikation Ovarialkarzinom von besonderem Interesse, da sich bei Fortschreiten der Erkrankung die Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven und der entsprechend

konsekutiv notwendigen Therapien verkürzt [34]. Mittels TSST kann daher eine Verlängerung auch des nachfolgenden Intervalls zwischen den Chemotherapien erfasst werden. Weiterhin kann durch die TSST der Einfluss der Studientherapie auf spätere Therapien und längerfristige Effekte gezeigt werden.

Die explorativen post-hoc Analysen der TSST in der *BRCAm*-Population basierten auf dem Safety Set. Das HR mit dazugehörigem 95%-KI wurde in einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die Analyse basierte auf dem Safety Set, da nur Patientinnen, die eine randomisierte Studientherapie erhielten, die Therapie abbrechen und somit eine Folgetherapie erhalten konnten. In der *BRCAm*-Population der Studie 19 war zudem das Safety Set identisch mit dem FAS. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Als sonstiger, das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt sind für die TSST die Folgetherapien mit PARP-Inhibitoren von Patientinnen im Placebo-Arm nach klinisch bestätigter Progression zu nennen. Durch den Behandlungswechsel sind die Analysen zur TSST potentiell zuungunsten von Olaparib verzerrt. Eine PARP-Inhibitor Therapie als **erste** Folgetherapie erhielten jedoch nur fünf Patientinnen im Placebo-Arm an fünf Zentren [52]. Eine Therapie mit PARP-Inhibitoren als zweite oder weitere Folgetherapie hat keinen verzerrenden Einfluss auf die Analyse der TSST. Ein Behandlungswechsel nach der ersten Folgetherapie kann zwar die Analyse des Gesamtüberlebens beeinflussen, jedoch nicht die Analyse der TSST, da diese Folgetherapien zeitlich nach der Erfassung der TSST liegen.

Die Auswertung der TSST der verblindeten Studie 19 erfolgte für das Safety Set mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt und Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung lagen nicht vor. Aufgrund der potentiellen Verzerrung durch Behandlungswechsel wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TSST mit „hoch“ bewertet.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt zweiter klinischer Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BRCAm, Safety Set)

Endpunkt Studie	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
TSST D0810C00019	74	42 (56,8)	23,8	62	49 (79,0)	15,2	0,44 [0,29;0,67]	0,00013
Datenquelle: [50] Datenschnitt: 26.11.2012; Analyse-Set: Safety Set der BRCAm-Population BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression (Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung), KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie oder Tod, RCT: randomisiert kontrollierte Studie, vs.: versus. Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an								

Bei der post-hoc Betrachtung der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung für die Therapie mit Olaparib. Bei der Analyse der BRCAm-Population war die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, also bis zur zweiten klinisch bestätigten Progression, im Olaparib-Arm um 8,6 Monate länger als im Placebo-Arm. Im Olaparib-Arm betrug die mediane Zeit 23,8 Monate im Vergleich zu 15,2 Monaten im Placebo-Arm. Diese Differenz der medianen Zeit bis zur zweiten Folgetherapie ist konsistent zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Das resultierende HR [95%-KI] betrug 0,44 [0,29;0,67]; $p=0,00013$ und zeigte damit anhand der explorativen post-hoc Analysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Olaparib. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Olaparib-Therapie keine negativen Auswirkungen auf die Wirksamkeit der Folgetherapien hat sowie dass der positive Effekt langfristig erhalten bleibt, so dass auch die zweite Folge-Chemotherapie hinausgezögert wird.

Der Endpunkt TSST ist ein klinisch relevanter Endpunkt der zeitlich zwischen dem PFS und OS liegt. Die statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie legt daher die Schlussfolgerung nahe, dass sich der statistisch signifikante Effekt beim PFS auch auf das Gesamtüberleben auswirkt.

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib-Behandlungsarm bezüglich der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Abbildung 7). Die Kurven des Olaparib- und Placebo-Arm separieren sich sehr schnell und der Vorteil für die Olaparib-Therapie bleibt über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

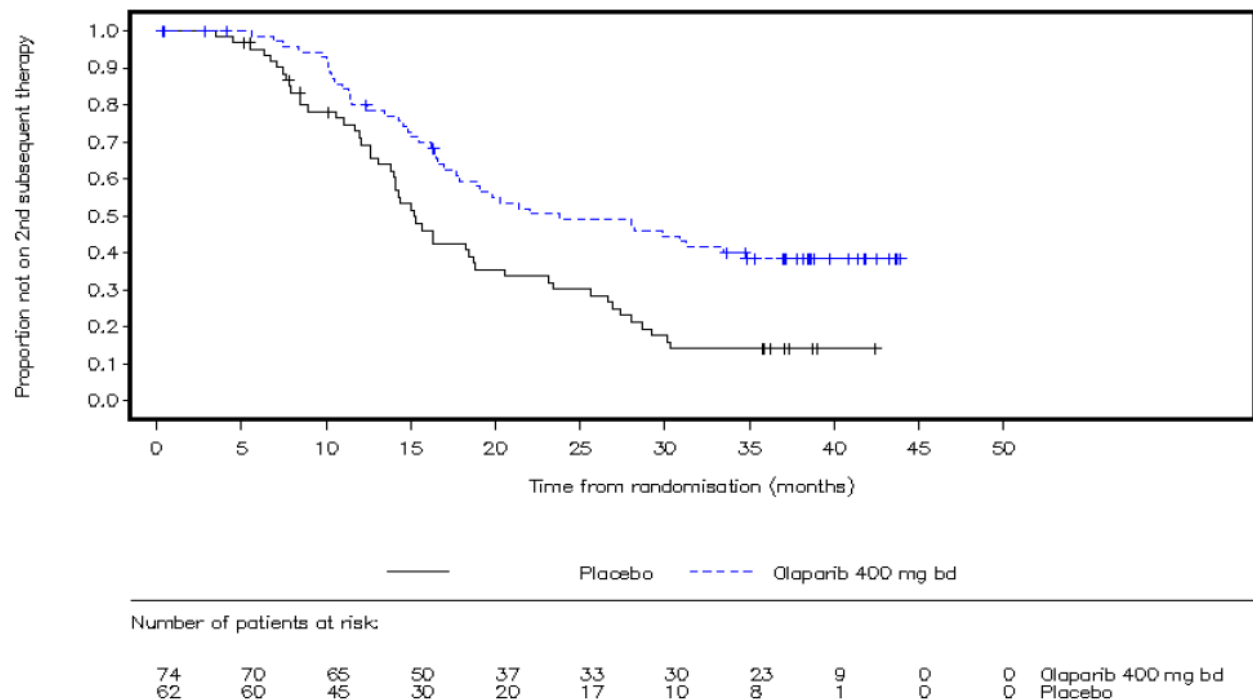


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Studie 19, BRCAm, Safety Set, Datenschnitt: 26.11.2012)

Quelle: [49]

BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-O – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
D0810C00019	Für die Skalen FACT-O, TOI und FOSI wurden jeweils die beiden Operationalisierungen verwendet: a) Verbesserung des FACT-O um mindestens 9 Punkte, des TOI um mindestens 7 Punkte bzw. des FOSI um mindestens 3 Punkte zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine „Verschlechterung“ auftrat. Berechnung des adjustierten OR inklusive des dazugehörigen 95%-KI in einem logistischen Regressionsmodell. Die Adjustierung berücksichtigte die Stratifizierungsvariablen ethnische Abstammung, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung. Zusätzlich werden auch das unadjustierte RR sowie die unadjustierte RD mit dazugehörigem 95%-KI berechnet. (Responderanalyse) b) Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 9 Punkte (FACT-O), um mindestens 7 Punkte (TOI) bzw. um mindestens 3 Punkte (FOSI) zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 21 Tage. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
KI: Konfidenzintervall, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: relatives Risiko, TOI: Trial Outcome Index.	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D0810C00019	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Patientenfragebogens FACT-O bewertet. Hierbei handelt es sich um ein validiertes, patientenrelevantes und weltweit eingesetztes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Der FACT-O Fragebogen wurde von den Patientinnen zu Beginn der Studie sowie bei jeder Studienvsiste (alle vier Wochen) bis zum Absetzen der Studienbehandlung ausgefüllt. Wenn die Studientherapie vor Diagnose eines Rezidivs abgesetzt wurde, erfolgte die Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität weiterhin bis eine Progression anhand der RECIST-Kriterien radiologisch bestätigt wurde. Der Fragebogen war immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patientinnen in der persönlichen Einschätzung ihrer Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Die Rücklaufquote der FACT-O Fragebögen war hoch und betrug innerhalb der *BRCAM*-Population durchschnittlich über alle Erfassungszeitpunkte 87,52% im Olaparib-Arm und 82,56% im Placebo-Arm [52].

Die Auswertungen zur patientenberichteten Lebensqualität der Patientinnen in der Studie 19 wurden anhand des gesamten FACT-O sowie mittels des TOI (primärer Lebensqualitäts-Endpunkt; abgeleitet aus dem Fragebogen FACT-O) ermittelt. Darüber hinaus wurde mittels einer weiteren Fragebogen-Skala, der FOSI Skala die krankheitsbezogene Symptomatik erhoben.

Der FACT-O Fragebogen ist ein speziell zur Evaluierung der Lebensqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelter Fragebogen, der im Prinzip aus dem vollständigen allgemeinen Fragebogen FACT-G besteht, welcher um einen für das Ovarialkarzinom spezifischen Teil, dem sogenannten OCS erweitert wurde. Der FACT-O wurde als Ganzes 2001 validiert [36] und gilt als anerkanntes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Ovarialkarzinom [37].

Der TOI setzt sich aus den Ergebnissen der physischen, funktionellen und ovarspezifischen Subskalen des FACT-O zusammen und wird routinemäßig zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt [38-41].

Der FOSI ist definiert als die Summe von acht ausgewählten FACT-O Items zur Symptomatik und wird ebenfalls in aktuellen klinischen Studien zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewendet [42].

Für alle Skalen zur patientenberichteten Lebensqualität wurden zwei Operationalisierungen verwendet, die unterschiedliche Dimensionen abbilden. Zum einen die Responderanalyse, die die Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität angibt, und zum anderen die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Lebensqualität.

Die Responderanalyse zur Verbesserung der Lebensqualität gemäß FACT-O, TOI und FOSI wurde auf Basis der ITT-Population (*BRCAM*, FAS) durchgeführt. Das OR mit dazugehörigem 95%-KI wurde in einer adjustierten, logistischen Regression berechnet. Zusätzlich wurden auch das unadjustierte RR sowie die unadjustierte RD mit dazugehörigem 95%-KI für die Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität berechnet. Diese

Ergebnisse werden zur Vollständigkeit dargestellt. Für die Ergebnisinterpretation wird die präspezifizierte, adjustierte Berechnung der OR herangezogen. Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität gemäß FACT-O, TOI und FOSI wurde auf Basis der ITT-Population das HR mit dazugehörigem 95%-KI in einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren jeweils die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung, wie der Einschätzung der Lebensqualität durch die Patientinnen, auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war jedoch während des Erfassungszeitraums des FACT-O Fragebogens (bis zur Progression) nur in einem medizinischen Notfall oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichem Wunsch der Patientin erlaubt. Bis zum Auswertungszeitpunkt für die Lebensqualität (30.06.2010) ist im Olaparib-Arm vor Progression keine Therapieentblindung durchgeführt worden. Im Placebo-Arm wurde die Therapie lediglich bei einer Patientin entblindet, für die noch keine Progression dokumentiert war. Nach bestätigter Progression wurde die Studientherapie von 5 Patientinnen mit Olaparib-Behandlung und von 15 Patientinnen mit Placebo Einnahme entblindet [52].

Für den beschriebenen Endpunkt der verblindeten Studie 19 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte, wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

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

Tabelle 4-23: Ausgangswerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BRCAm, FAS)

Skala	Olaparib			Placebo		
	N	Mittelwert	STD	N	Mittelwert	STD
FACT-O D0810C00019	63	118,92	18,133	53	115,87	18,933
TOI D0810C00019	64	79,86	12,050	53	79,53	12,061
FOSI D0810C00019	66	25,87	3,411	56	24,80	4,123
Datenquelle: [52] Werte zur Baseline; Analyse Set: FAS der BRCAm-Population N: Anzahl Patienten in der Analyse; STD: Standardabweichung						

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens FACT-O sowie der Skalen TOI und FOSI werden die Ausgangswerte zur Baseline der Studie in Tabelle 4-23 dargestellt. Hohe Werte auf der Skala von 0-152 (FACT-O), von 0-100 (TOI) bzw. von 0-32 (FOSI) zeigen eine hohe Lebensqualität an.¹⁶ In der Studie 19 zeigten die Patientinnen in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn eine vergleichbare Lebensqualität gemessen anhand des FACT-O, des TOI sowie der FOSI Skala. Die Werte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zusätzlich auch für weitere Zeitpunkte, wie z.B. zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studientherapie, berechnet und werden mit dem Dokument Zusatzanalysen vorgelegt [52].

¹⁶ Zur Ableitung der jeweiligen Skala siehe auch die Scoring Dokumente für FACT-O, TOI [54] und FOSI [55].

Tabelle 4-24: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*BRCaM*, FAS)

Endpunkt Studie	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n	%	N	n	%	OR [95%-KI] RR [95%-KI]* RD [95%-KI]*	p-Wert
FACT-O D0810C00019	63	17	27,0	53	11	20,8	1,38 [0,58;3,39] 1,30 [0,67;2,53] 0,06 [-0,09;0,22]	0,4687 0,4389 0,4300
TOI D0810C00019	64	16	25,0	53	10	18,9	1,37 [0,56;3,46] 1,32 [0,66;2,67] 0,06 [-0,09;0,21]	0,4916 0,4315 0,4214
FOSI D0810C00019	66	14	21,2	56	9	16,1	1,41 [0,56;3,70] 1,32 [0,62;2,82] 0,05 [-0,09;0,19]	0,4723 0,4729 0,4646
Datenquelle: [16] Datenschnitt: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS der <i>BRCaM</i> -Population BRCaM: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy - Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, OR: Odds Ratio aus stratifizierter logistischer Regression (Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung), RCT: randomisiert kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: relatives Risiko, TOI: Trial Outcome Index, vs.: versus. * Das RR [95%-KI] sowie die RD [95%-KI] wurden unadjustiert berechnet (eigene Berechnung) Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an								

Für die patientenberichtete Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens FACT-O und der sich daraus ergebenden Skala TOI sowie der Symptomskala FOSI, zeigten sich bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen.

Die Erfassung der Baseline für die Lebensqualität erfolgte ab der Screeningphase der Studie (von Tag -28 bis 1 Tag vor Randomisierung). Der letzte Erhebungszeitpunkt für die Lebensqualität erfolgte beim Absetzen der Studientherapie, d.h. in den meisten Fällen nachdem ein Rezidiv radiologisch bestätigt wurde. Die Lebensqualitätsdaten in der Studie 19 umfassen somit die gesamte Dauer der Therapie mit von Olaparib/Placebo.

Deskriptiv betrachtet ist die Lebensqualität im Olaparib-Arm für alle ausgewerteten Skalen durchweg etwas besser als im Placebo-Arm. Eine Verbesserung des FACT-O bzw. TOI erreichten 27,0% bzw. 25,0% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 20,8% bzw. 18,9% der Patientinnen mit Placebo-Therapie. Anhand des Effektschätzers OR zeigte sich jedoch weder für die Lebensqualität-Skala TOI noch für den FACT-O ein statistisch signifikantes Ergebnis (TOI - OR [95%-KI]: 1,37 [0,56;3,46]; p=0,4916; FACT-O - OR [95%-KI]: 1,38 [0,58; 3,39]; p=0,4687).

Auch bei Betrachtung der Symptomskala FOSI zeigten tendenziell mehr Patientinnen im Olaparib-Arm (21,2%) als Patientinnen im Placebo-Arm (16,1%) eine Verbesserung. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des FOSI zeigte keine statistische Signifikanz (OR [95%-KI]: 1,41 [0,56;3,70]; $p=0,4723$).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung für die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*BRCAm*, FAS)

Studie	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
FACT-O D0810C00019	63	39 (61,9)	3,2	53	31 (58,5)	4,4	1,04 [0,65;1,69]	0,86910
TOI D0810C00019	64	33 (51,6)	5,7	53	29 (54,7)	3,7	0,80 [0,48;1,34]	0,39521
FOSI D0810C00019	66	45 (68,2)	2,8	56	35 (62,5)	3,7	1,15 [0,74;1,81]	0,52975
Datenquelle: [16, 52] Datenschnitt: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS der <i>BRCAm</i> -Population BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy - Ovarian, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression (Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung), KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit einer Verschlechterung der Lebensqualität, RCT: randomisiert kontrollierte Studie, TOI: Trial Outcome Index, vs.: versus. Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an								

Die Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Lebensqualität zeigten für die Skalen FACT-O und TOI sowie für die Symptomskala FOSI keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Für die Lebensqualität, gemessen anhand der Skala FACT-O wurde keine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 1,04 [0,65;1,69]; $p=0,86910$) beobachtet. Für die Skala TOI betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Olaparib-Arm 5,7 Monate und unter Placebo 3,7 Monate. Anhand des HR konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des TOI festgestellt werden (HR [95%-KI]: 0,80 [0,48;1,34]; $p=0,39521$). Bei Betrachtung der Symptomskala FOSI war die mediane Dauer bis zur Verschlechterung in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (Olaparib: 2,8 Monate versus Placebo: 3,7 Monate), und die Berechnung des HR zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede (HR [95%-KI]: 1,15 [0,74;1,81]; $p=0,52975$).

Die Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven für die Skalen FACT-O (Abbildung 8), TOI (Abbildung 9) und FOSI (Abbildung 10) veranschaulicht.

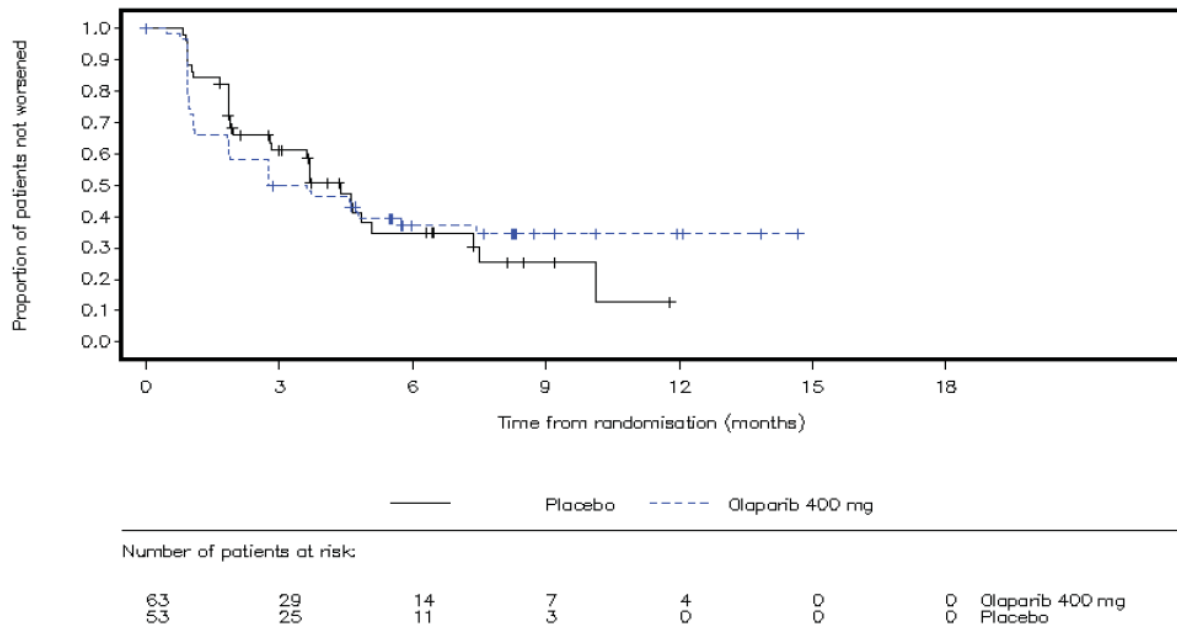


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, *BRCAm*, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

Quelle: [16]

BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy - Ovarian, FAS: Full Analysis Set.

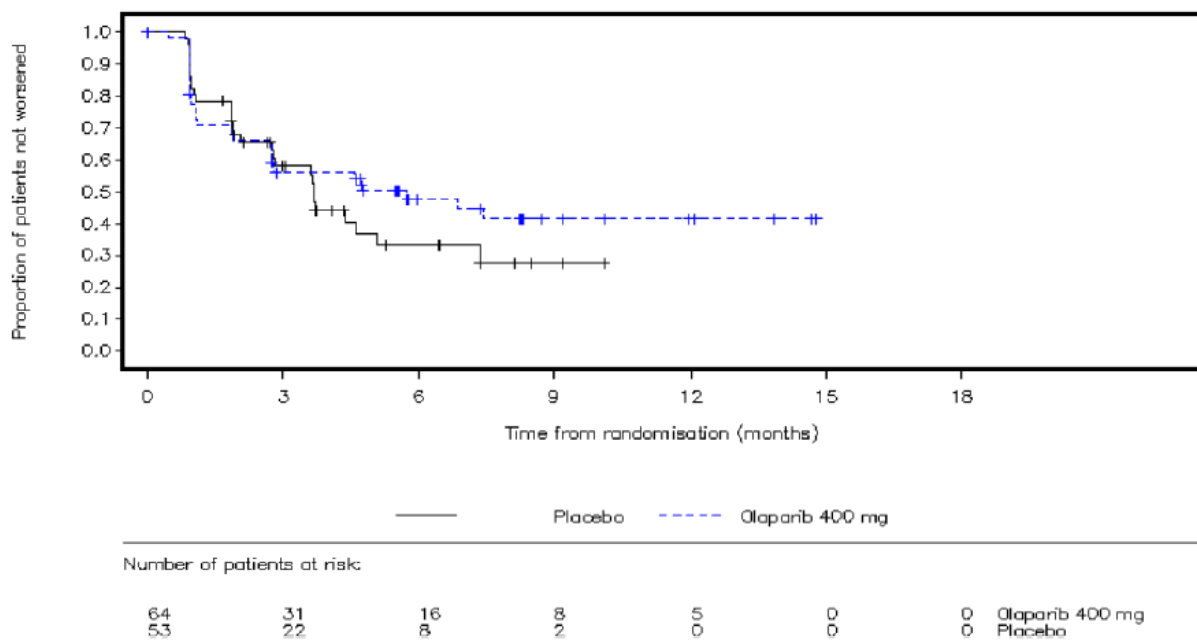


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, *BRCAm*, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

Quelle: [16]

BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FAS: Full Analysis Set, TOI: Trial Outcome Index.

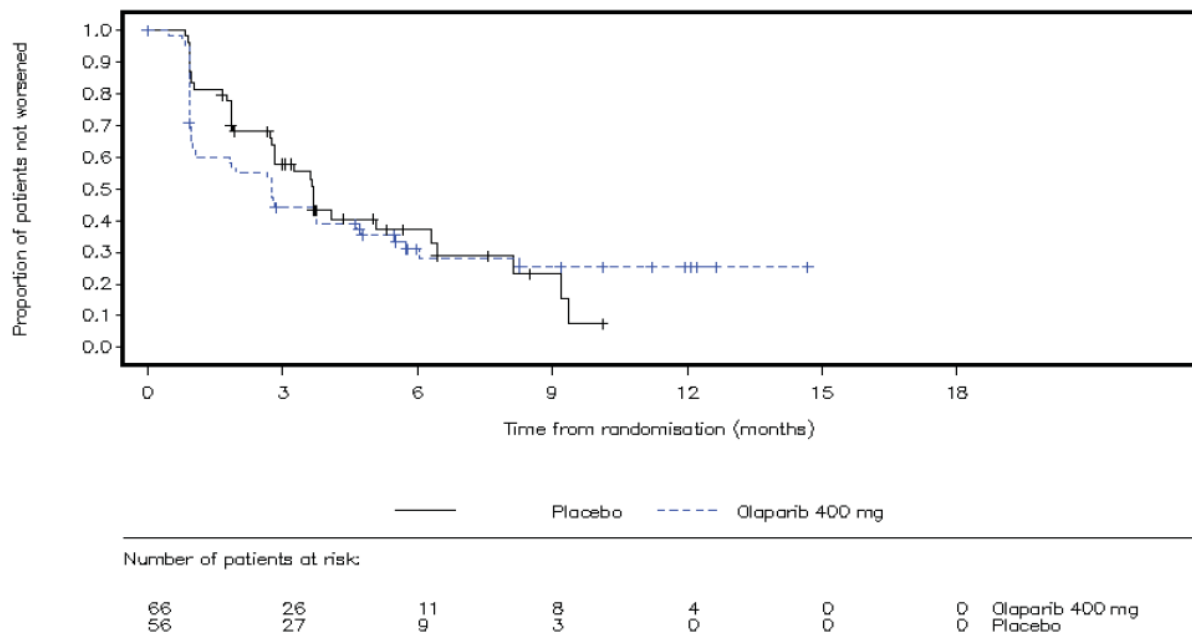


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FOSI (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

Quelle: [16]

BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index.

Die Subskalen des FACT-O Fragebogens wurden für das vorliegende Dossier ebenfalls ausgewertet [52]. Sie umfassen die Skalen emotionales, funktionales, körperliches, soziales und familiäres Wohlbefinden sowie die Skala zusätzliche Faktoren. Da für die Subskalen des FACT-O Fragebogens keine Validierung vorliegt, wurden deskriptive Analysen durchgeführt.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt.

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D0810C00019	Unerwünschte Ereignisse (UE): Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE. Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE): Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen: Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Grad ≥ 3: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥ 3. Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ Patientinnen eines Behandlungsarms auftraten: Anämie und Fatigue a) Berechnung der naiven Raten: RR, OR sowie RD b) Inzidenzdichte: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr c) Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten.
CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis.	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
D0810C00019	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen zu den unerwünschten Ereignissen wurden anhand des Safety Set der *BRCAm*-Patientenpopulation durchgeführt. Das Safety Set umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten haben. Zudem wurden die Patientinnen des Safety Set nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studientherapie, sondern entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen (Olaparib oder Placebo) zugeordnet. In der *BRCAm*-Population der Studie 19 entspricht das Safety Set dem FAS, sodass keine Abweichung von der ITT-Population besteht. In der UE-Analyse wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Therapie berichtet wurden.

Auch im Fall eines doppelblinden Designs besteht theoretisch die Möglichkeit, durch das Auftreten spezifischer Nebenwirkungen einer Prüfsubstanz Rückschlüsse auf die erhaltene Therapie zu ziehen. Die Wahrscheinlichkeit, dass aufgrund von charakteristischen Nebenwirkungen von Olaparib Rückschlüsse auf die Therapie gezogen werden konnten, war jedoch gering. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der UE liegt für diesen Aspekt somit nicht vor.

Aufgrund der Vorgaben der Dossievorlage wurden die Analysen der UE in Form von RR, OR und RD durchgeführt. Diese Auswertungen sind jedoch mit potentiellen Verzerrungen aufgrund einer unterschiedlich langen Behandlungsdauer (und damit auch unterschiedlich langer Beobachtungsdauern) in den Therapiearmen verbunden [56]. Die mittlere Behandlungsdauer für Patientinnen in der Olaparib-Gruppe betrug 505,4 Tage, während Patientinnen im Mittel 231,5 Tage mit Placebo behandelt wurden [16]. Infolgedessen war die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE im Olaparib-Arm berichtet wurde deutlich erhöht, weil die Therapie- und Beobachtungsdauer im Olaparib-Arm durch die Wirksamkeit der aktiven Substanz deutlich länger war als bei Placebo. Die naiven RR sind demnach zuungunsten von Olaparib verzerrt, und die Analysen sind daher in diesem Kontext mit Vorsicht zu interpretieren.

Aufgrund der Verzerrung der relativen Risiken werden zwei Operationalisierungen zusätzlich präsentiert, mit denen die Beobachtungszeiten methodisch berücksichtigt werden. Die Inzidenzdichte betrachtet die Anzahl von Patientinnen mit UE pro Patientenjahr. Das Verhältnis der Inzidenzdichten je Behandlungsarm gibt den Behandlungseffekt der Olaparib-Therapie an. Für die Berechnung der Inzidenzdichten wird jedoch die Annahme konstanter Ereignisraten über die Zeit getroffen. Für die Studie 19 ist es unwahrscheinlich, dass diese Annahme die Realität widerspiegelt. Daher kann anhand der Inzidenzdichten allein keine angemessene Interpretation des Olaparib Sicherheitsprofil erfolgen.¹⁷ Ein anderer methodischer Ansatz zur Berücksichtigung unterschiedlicher Beobachtungszeiten ist die Betrachtung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen. Aufgrund der großen Unterschiede der Beobachtungs- und

¹⁷ Zusätzlich wurde auch das Inzidenzratenverhältnis berechnet, dass die Anzahl aller UE pro Patientenjahr betrachtet. Diese Analysen wurden mit dem Dokument Zusatzanalysen vorgelegt [52].

Therapiedauer zwischen beiden Behandlungsarmen und im Sinne der Transparenz werden alle drei beschriebenen statistischen Analysen präsentiert.

Die Analysen zur Verträglichkeit von Olaparib im Vergleich zu Placebo sind aus statistischer Sicht ausschließlich als explorativ anzusehen. AstraZeneca ist daher der Ansicht, dass die Identifizierung von kausalen Zusammenhängen bezüglich des Olaparib Sicherheitsprofils nicht anhand von p-Werten erfolgen sollte, ohne dabei die klinische Relevanz zu berücksichtigen.

Für den Endpunkt UE erfolgte eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt, und Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte sind für die Analysen der UE die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu nennen, während derer UEs einheitlich erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung anhand der unterschiedlichen Operationalisierungen berücksichtigt. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte, wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher als „niedrig“ bewertet.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BRCAm, Safety Set)

Endpunkt Studie	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n	%	N	n	%	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
UE D0810C00019	74	72	97,3	62	58	93,5	2,48 [0,44;14,04] 1,04 [0,96;1,12] 0,04 [-0,03;0,11]	0,3035 0,3083 0,3037
SUE D0810C00019	74	16	21,6	62	6	9,7	2,57 [0,94;7,05] 2,23 [0,93;5,36] 0,12 [0,00;0,24]	0,0658 0,0719 0,0496
Therapieabbrüche aufgrund UE D0810C00019	74	5	6,8	62	0	0,0	n.b.	n.b.
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 D0810C00019	74	29	39,2	62	11	17,7	2,99 [1,34;6,66] 2,21 [1,20;4,05] 0,21 [0,07;0,36]	0,0074 0,0104 0,0041
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$								
Anämie D0810C00019	74	4	5,4	62	1	1,6	3,49 [0,38;32,03] 3,35 [0,38;29,21] 0,04 [-0,02;0,10]	0,2699 0,2736 0,2178
Fatigue D0810C00019	74	6	8,1	62	1	1,6	5,38 [0,63;45,98] 5,03 [0,62;40,64] 0,06 [-0,00;0,13]	0,1241 0,1299 0,0676
Datenquelle: [52] Datenschnitt: 31.01.2014; Analyse-Set: Safety Set der BRCAm-Population; Patientinnen mit mindestens einem UE BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit UE, n.b.: nicht berechenbar, OR, Odds Ratio, RCT: randomisiert kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus. Fettdruck zeigt einen p-Wert $<0,05$ an								

Für die UE Kategorie „jegliche UE“ ergab die Auswertung, dass für fast alle Patientinnen, sowohl im Olaparib- als auch im Placebo-Arm, mindestens ein UE berichtet wurde (Olaparib: 97,3%; Placebo: 93,5%). Die Berechnung der Effektmaße RR, OR und RD zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm. Die Anzahl

an Patientinnen mit mindestens einem UE war somit in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

In der Kategorie der SUE war im Olaparib-Arm (21,6%) ein numerisch höherer Anteil von Patientinnen mit einem SUE als im Placebo-Arm (9,7%). Der Unterschied war jedoch nur anhand der RD schwach signifikant (RD [95%-KI]: 0,12 [0,00;0,24]; $p=0,0496$). Die Berechnung des RR sowie des OR zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,57 [0,94;7,05]; $p=0,0658$ / OR [95%-KI]: 2,23 [0,93;5,36]; $p=0,0719$).

Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden im Olaparib-Arm bei fünf Patientinnen (6,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm) berichtet. Unter Placebo wurde kein Therapieabbruch infolge eines UE dokumentiert. Eine formale Analyse, also die Berechnung des RR, des OR sowie der RD, waren für diesen Endpunkt damit nicht durchführbar. Die statistische Signifikanz des Effektes konnte daher ebenfalls nicht getestet werden.

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden für Patientinnen im Olaparib-Arm häufiger als im Placebo-Arm berichtet (Olaparib: 39,2%; Placebo: 17,7%). Dieser Effekt war bei Berechnung aller drei Effektmaße – dem RR, der OR sowie der RD – statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,99 [1,34;6,66]; $p=0,0074$ / OR [95%-KI]: 2,21 [1,20;4,05]; $p=0,0104$ / RD [95%-KI]: 0,21 [0,07;0,36]; $p=0,0041$).

Anämie und Fatigue wurden als einzige spezielle UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit von mindestens 5% identifiziert. Anämie trat unter Olaparib bei 5,4% und unter Placebo bei 1,6% der Patientinnen auf. Fatigue wurde im Olaparib-Arm für 8,1% und im Placebo-Arm für 1,6% der Patientinnen dokumentiert. Für beide UE ergaben sich anhand der Effektmaße – RR, OR und RD – keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Tabelle 4-29: Inzidenzdichteverhältnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BRCAm, Safety Set)

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n	Jahre unter Behandlung	Inzidenz-dichte	N	n	Jahre unter Behandlung	Inzidenz-dichte	IDV [95%-KI]	p-Wert
UE D0810C00019	74	72	5,9	12,21	62	58	7,8	7,43	1,64 [1,16;2,32]	0,0049
SUE D0810C00019	74	16	95,0	0,17	62	6	42,9	0,14	1,20 [0,47;3,08]	0,6987
Therapieabbrüche aufgrund UE D0810C00019	74	5	122,1	0,04	62	0	46,7	0,00	n.b.	n.b.
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 D0810C00019	74	29	87,4	0,33	62	11	40,2	0,27	1,21 [0,61;2,43]	0,5857
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$										
Anämie D0810C00019	74	4	118,6	0,03	62	1	46,2	0,02	1,56 [0,17;14,0]	0,6909
Fatigue D0810C00019	74	6	112,9	0,05	62	1	46,4	0,02	2,47 [0,30;20,5]	0,4029
Datenquelle: [52] Datenschnitt: 31.01.2014; Analyse-Set: Safety Set der BRCAm-Population BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit UE, n.b.: nicht berechenbar, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, RCT: randomisiert kontrollierte Studie, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus.										
Fettdruck zeigt einen p-Wert $<0,05$ an										

Bei Betrachtung der Inzidenzdichteverhältnisse ergab sich lediglich ein statistisch signifikanter Effekt bezüglich der Kategorie „jegliche UE“ (Tabelle 4-29). Die Inzidenzdichte – also die Anzahl der Patientinnen mit UE pro Patientenjahr – betrug im Olaparib-Arm 12,21 und im Placebo-Arm 7,43. Dieser Unterschied war bei Berechnung des Inzidenzdichteverhältnisses statistisch signifikant zuungunsten von Olaparib (IDV [95%-KI]: 1,64 [1,16; 2,32]; $p=0,0049$). Zu berücksichtigen ist hier, dass wie bereits anhand der Auswertung der naiven Raten zu sehen für fast alle Patientinnen ein UE dokumentiert wurde (Olaparib: 97,3%; Placebo: 93,5%).

Bei der Berechnung des Inzidenzratenverhältnisses, das die Anzahl aller UE pro Patientenjahr betrachtet wurde der Nachteil für die Olaparib-Therapie nicht bestätigt. Diese Analysen wurden mir dem Dokument Zusatzanalysen vorgelegt [52].

Alle weiteren UE Kategorien wiesen nur geringfügig höhere Inzidenzdichten unter Olaparib im Vergleich zu Placebo auf, und für keine UE Kategorie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt.

Tabelle 4-30: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*BRCAM*, Safety Set)

Endpunkt Studie	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
UE D0810C00019	74	72 (97,3)	0,1	62	58 (93,5)	0,3	1,76 [1,23;2,51]	0,0019
SUE D0810C00019	74	16 (21,6)	n.b.	62	6 (9,7)	42,0	1,49 [0,61;3,64]	0,3854
Therapieabbrüche aufgrund UE D0810C00019	74	5 (6,8)	n.b.	62	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 D0810C00019	74	29 (39,2)	56,8	62	11 (17,7)	n.b.	2,03 [1,07;3,83]	0,0293
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$								
Anämie D0810C00019	74	4 (5,4)	n.b.	62	1 (1,6)	n.b.	n.b.	n.b.
Fatigue D0810C00019	74	6 (8,1)	n.b.	62	1 (1,6)	n.b.	n.b.	n.b.
Datenquelle: [52] Datenschnitt: 31.01.2014; Analyse-Set: Safety Set der <i>BRCAM</i> -Population BRCAM: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit UE, n.b.: nicht berechenbar, RCT: randomisiert kontrollierte Studie, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus. Fettdruck zeigt einen p-Wert $<0,05$ an								

Bei Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten eines UE ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Olaparib für die Kategorien „jegliche UE“ und „UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 “.

Für jegliche UE ergab sich eine längere mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE im Placebo-Arm (Olaparib: 0,1 Monate; Placebo: 0,3 Monate). Das HR [95%-KI] betrug 1,76 [1,23;2,51] und war statistisch signifikant zuungunsten von Olaparib ($p=0,0019$).

Die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 war ebenfalls im Placebo-Arm länger als im Olaparib-Arm. Dieser Unterschied war zuungunsten von Olaparib statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 2,03 [1,07;3,83]; $p=0,0293$).

Für alle weiteren UE Kategorien war die Zeit bis zum Auftreten statistisch nicht signifikant bzw. aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen nicht berechenbar.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die UE Kategorie „jegliche UE“ (Abbildung 11) zeigt, dass unabhängig von der Behandlungsgruppen bei fast allen Patientinnen innerhalb der ersten drei Therapiemonate ein UE berichtet wurde. Für beide Arme sind die Kurven steil abfallend und verlaufen weitestgehend parallel. Dieser Verlauf verdeutlicht zum einen die Schwere der Erkrankung bei Patientinnen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom und spiegelt zum anderen auch die engmaschige Überwachung und Dokumentation von UE in klinischen Studien wider.

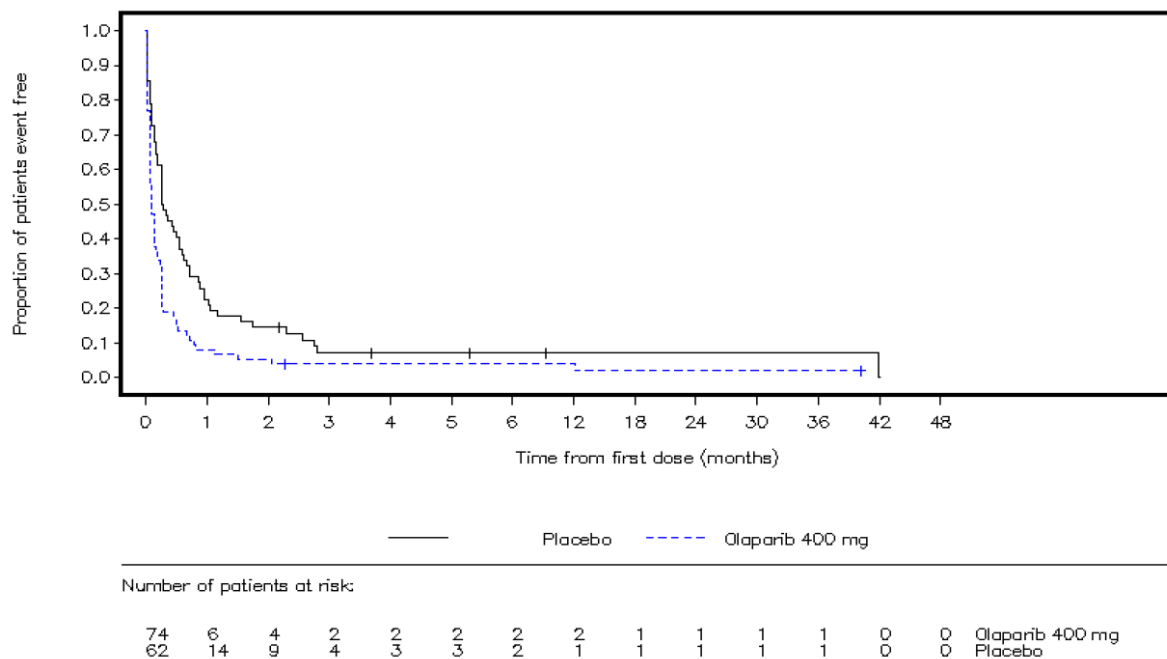


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Studie 19, BRCAM, Safety Set, Datenschnitt: 31.01.2014)

Quelle: [52]

BRCAM: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, UE: unerwünschtes Ereignis.

Die Kaplan-Meier-Kurven für alle weiteren UE Endpunkte wurden für das Dossier erstellt und mit dem Dokument Zusatzanalysen vorgelegt [52].

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien sowie die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das Methodenpapier 4.2 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [57]). Diese Aspekte müssen bei der Bewertung berücksichtigt werden.

Für den Fall, dass zu wenige Ereignisse für eine aussagekräftige Analyse einer Subgruppe vorlagen, wurden keine formalen Interaktionstests durchgeführt. Gemäß des SAP zur Studie 19 [58] wurden weniger als 20 Ereignisse in einer Subgruppe für Analysen zur Zeit bis zum Auftreten eines Ereignis als nicht ausreichend angesehen. Interaktionstests für die Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden berechnet, wenn für mindestens fünf Patientinnen in mehr als einer Subgruppe eine Verbesserung beobachtet wurde. Für kategoriale Variablen, die anhand des OR, RR sowie der RD beschrieben werden, wurden formale Interaktionstests berechnet, sofern mindestens fünf Patientinnen mit Ereignis und fünf Patientinnen ohne Ereignis in mehr als einer Subgruppe vorhanden waren und sofern in jeder Subgruppe mindestens eine Patientin pro Behandlungsarm ausgewiesen wurde.

Die betrachteten Subgruppenmerkmale umfassen das Alter (<60 versus ≥ 60 Jahre), die Anzahl vorheriger Chemotherapien (2 Chemotherapien versus ≥ 3 Chemotherapien), die ethnische Abstammung (Jüdisch versus Nicht-Jüdisch), die Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (6 bis 12 Monate versus >12 Monate), das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR versus PR), die Anzahl der Behandlungszyklen während der letzten Platin-haltigen Chemotherapie (<6 Zyklen versus ≥ 6 Zyklen), die *BRCA*-Mutation (*sBRCA* versus *gBRCA* versus *tBRCA*) sowie Länder- und Zentrumseffekte.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests dargestellt (Tabelle 4-31). Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen werden anschließend für diejenigen Endpunkte und Subgruppen tabellarisch dargestellt, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das jeweilige Merkmal ergab (p-Wert der Interaktionstests <0,2). Diese Einzelergebnisse werden in den Tabelle 4-32 bis Tabelle 4-37 dargestellt.

Für alle Subgruppenanalysen nach Ländern und Zentren lagen zu wenige Ereignisse vor, so dass keine formalen Interaktionstests durchgeführt wurden. Stattdessen wurden deskriptive Auswertungen für die Subgruppen Länder und Zentren berechnet und werden mit dem Dossier vorgelegt [52]. Auch für die Subgruppen ethnische Abstammung, Anzahl der Behandlungszyklen während der letzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie die *BRCA*-Mutation konnten nur für einzelne Endpunkte Interaktionstests berechnet werden. Für diese Subgruppen, sowie für die UE Endpunkte mit zu wenigen Ereignissen bzw. Nicht-Ereignissen (UE, Therapieabbrüche aufgrund UE, Anämie, Fatigue) wird ebenfalls auf die deskriptiven Auswertungen verwiesen [52].

Tabelle 4-31: p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der Studie 19 (BRCAm)

Endpunkt	Alter ¹	Anzahl vorheriger Chemo- therapien ²	Ethnische Abstamm- ung ³	Platin- sensitivität ⁴	Objektive s An- sprechen ⁵	Anzahl Behandlungs- zyklen der letzten Platin-- haltigen Chemo- therapie ⁶	BRCA- Mutation ⁷
Gesamtüberleben	0,330	0,869	n.b.	0,369	0,599	n.b.	n.b.
Gesamtüberleben (ohne Zentren mit Behandlungs- wechsel)	n.b.	n.b.	n.b.	0,331	0,019	n.b.	n.b.
PFS	0,684	0,444	n.b.	0,205	0,751	n.b.	n.b.
TFST	0,873	0,631	0,414	0,414	0,669	0,116	n.b.
TSST	0,818	0,951	0,862	0,263	0,688	n.b.	n.b.
FACT-O Verbesserung	0,4302	0,6745	0,8592	0,8500	0,9375	n.b.	n.b.
FACT-O Zeit bis zur Verschlechterung	0,196	0,451	n.b.	0,483	0,879	n.b.	n.b.
TOI Verbesserung	0,5775	0,5928	0,3503	0,9888	0,5218	n.b.	n.b.
TOI Zeit bis zur Verschlechterung	0,432	0,712	n.b.	0,334	0,815	n.b.	n.b.
FOSI Verbesserung	0,3294	0,9173	0,8540	0,1244	0,5258	n.b.	n.b.
FOSI Zeit bis zur Verschlechterung	0,112	0,701	n.b.	0,410	0,725	n.b.	n.b.
UE	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SUE	0,4684	0,1628	n.b.	0,5475	0,8358	0,9726	n.b.
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0,3213	0,9457	n.b.	0,2962	0,9960	n.b.	0,6940
Therapieabbrüche aufgrund von UE	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Anämie	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Fatigue	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, CR: vollständiges Ansprechen, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy - Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, n.b.: nicht berechenbar, da weniger als 20 Ereignisse in einer Subgruppe, g,s,tBRCA-Mutation: Keimbahn-, somatische, Tumor-BRCA-Mutation, PFS: progressionsfreies Überleben, PR: partielles Ansprechen, RR: relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TOI: Trial Outcome Index, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis.

¹ <60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre; ² 2 vorherige Therapien vs. ≥ 3 vorherige Therapien; ³ Nicht-Jüdisch vs. Jüdisch; ⁴ Zeit bis zur

Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss: >6 bis ≤12 Monate vs. >12 Monate; ⁵ Objektives Ansprechen nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie: CR vs. PR; ⁶ Anzahl Behandlungszyklen während der letzten Platin-haltigen Chemotherapie: <6 Zyklen vs. ≥6 Zyklen; ⁷ BRCA-Mutation: sBRCA vs. gBRCA vs. tBRCA

Die Interaktionstests für die UE basieren auf dem Effektmaß RR

Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an

Fett- und Kursivdruck zeigt einen p-Wert ≥0,05 und <0,2

Die Zielpopulation umfasst 136 Patientinnen mit *BRCA*-Mutation der Studie 19. Für die Durchführung von Subgruppenanalysen ist dies eine sehr geringe Anzahl von Patientinnen. Die Interaktionstests für alle Subgruppen zeigen, soweit berechenbar, ein sehr homogenes Bild und weisen in fast allen Fällen auf keine Effektmodifikation hin (Tabelle 4-31). Insgesamt ergaben sich nur sehr wenige Hinweise auf Effektmodifikationen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation anhand der Operationalisierung Gesamtüberleben ohne Zentren mit Behandlungswechsel. Bei der Subgruppenbetrachtung nach dem objektiven Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie ergab die Berechnung des Interaktionstests einen p-Wert von 0,019. Die detaillierten Subgruppenergebnisse hierzu werden in Tabelle 4-32 berichtet. Anhand der wie geplant durchgeführten Analyse zum Gesamtüberleben zeigte sich hingegen kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert=0,599).

Die Interaktionstests für die TFST ergaben einen p-Wert von 0,116 für die Subgruppe nach Anzahl der Zyklen der letzten Platin-haltigen Chemotherapie. Für diese Subgruppe liegt somit ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der TFST vor. Die Auswertung nach den beiden Subgruppen <6 Behandlungszyklen und ≥6 Behandlungszyklen befindet sich in Tabelle 4-33.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-O beträgt der p-Wert des Interaktionstests für die Subgruppe Alter $p=0,196$ und weist damit auf eine Effektmodifikation hin. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse hierzu werden in Tabelle 4-34 dargestellt und anschließend diskutiert.

Bei Betrachtung der Interaktionstests für die Verbesserung des FOSI ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation in den Subgruppen zur Platinsensitivität (p-Wert des Interaktionstests: $p=0,1244$). Die Einzelergebnisse hierzu werden in Tabelle 4-35 präsentiert.

Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde ebenfalls für die Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI anhand der Subgruppe Alter ermittelt. Der p-Wert der Interaktion war $p=0,112$. In Tabelle 4-36 wird das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse detailliert berichtet.

Für die SUE ergab sich bei Verwendung des Interaktions-p-Werts des RR Effektmaßes ein Hinweis auf eine Effektmodifikation anhand der Subgruppe „Anzahl vorheriger Chemotherapien“ (p-Wert des Interaktionstests: $p=0,1628$). Die detaillierten Subgruppenergebnisse hierzu werden in Tabelle 4-37 präsentiert.

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben ohne Zentren mit Behandlungswechsel (*BRCAm*, FAS)

Subgruppen	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
<i>Objektives Ansprechen (Interaktionstest: p=0,019)</i>								
<i>PR</i>	30	15 (50,0)	31,3	14	11 (78,6)	14,0	0,26 [0,10;0,62]	0,00296
<i>CR</i>	27	13 (48,1)	34,9	26	11 (42,3)	40,7	1,07 [0,47;2,48]	0,87080
Datenquelle: [52]								
Datenschnitt vom 26.11.2012; Analyse-Set: FAS der <i>BRCAm</i> -Population								
BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, CR: vollständiges Ansprechen, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression (Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung), KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patientinnen in der Auswertung, n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, PR: partielles Ansprechen, vs.: versus.								
Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an								

Für das Gesamtüberleben ergab sich bei Betrachtung der Operationalisierung ohne Zentren mit Behandlungswechsel ein Beleg für eine Effektmodifikation nach dem objektiven Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie. In der gesamten *BRCAm*-Population lag ein signifikanter Überlebensvorteil unter Olaparib-Therapie vor (HR [95%-KI]: 0,52 [0,28;0,97]; p=0,03893). Die Subgruppenanalysen in Tabelle 4-32 ergaben bei einem partiellen Ansprechen (PR) auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie ein HR [95%-KI] von 0,26 [0,10;0,62]; p=0,00296. In dieser Subgruppe zeigt sich somit ein noch größerer, signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen im Olaparib-Arm als in der gesamten *BRCAm*-Population. Für die Subpopulation der Patientinnen mit CR nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,07 [0,47;2,48]; p=0,87080). Diese Effektmodifikation anhand des objektiven Ansprechens auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie bestätigt sich bei Betrachtung aller anderen Endpunkte nicht. Es zeigten sich bezüglich des objektiven Ansprechens keine weiteren Effektmodifikationen. Zudem besteht keine medizinische Rationale für solch eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die TFST (*BRCAm*, Safety Set)

Subgruppen- kategorie	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
<i>Anzahl Behandlungszyklen der letzten Platin-haltigen Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,116$)</i>								
<6 Zyklen	19	11 (57,9)	21,0	11	10 (90,9)	6,2	0,11 [0,03;0,34]	0,00011
≥6 Zyklen	55	35 (63,6)	14,6	51	44 (86,3)	6,8	0,40 [0,25;0,64]	0,00010
Datenquelle: [52] Datenschnitt vom 26.11.2012; Analyse-Set: Safety Set der <i>BRCAm</i> -Population <i>BRCAm</i> : Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression (Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung), KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patientinnen in der Auswertung, n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, vs.: versus.								
Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an								

Für den Endpunkt TFST ergab sich nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei der Anzahl der Behandlungszyklen während der letzten Platin-haltigen Chemotherapie. Auch diese Effektmodifikation erwies sich als quantitative Interaktion, da in beiden Subgruppen (<6 Zyklen und ≥6 Zyklen) die statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie in der gesamten *BRCAm*-Population bestätigt wurde (*BRCAm*: HR [95%-KI] 0,33 [0,22;0,50]; $p<0,00001$). Für Patientinnen mit weniger als 6 Behandlungszyklen während der letzten Chemotherapie betrug das HR [95%-KI] 0,11 [0,03;0,34]. Der Effekt war statistisch signifikant und zeigt einen noch größeren Vorteil für die Olaparib-Therapie gegenüber der gesamten *BRCAm*-Population an. In der Subgruppe der Patientinnen mit ≥6 Zyklen innerhalb der letzten Platin-haltigen Chemotherapie ergab sich ebenfalls ein großer, statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Olaparib-Therapie (HR [95%-KI] 0,40 [0,25;0,64]; $p=0,00010$). Die Subgruppenanalysen bestätigen somit den statistisch signifikanten Vorteil der Olaparib-Therapie bezüglich der TFST für die *BRCAm*-Population.

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-O (BRCAm, FAS)

Subgruppen	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
<i>Alter (Interaktionstest: $p=0,196$)</i>								
<60 Jahre	36	20 (55,6)	4,8	35	19 (54,3)	3,7	0,82 [0,43;1,58]	0,55567
≥60 Jahre	27	19 (70,4)	2,8	18	12 (66,7)	4,6	1,82 [0,82;4,21]	0,14242
Datenquelle: [52] Datenschnitt vom 30.06.2010 BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression (Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung), KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patientinnen in der Auswertung, n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, vs.: versus. Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an								

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-O zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation nach dem Alter. Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen ergibt sich jedoch für keine der beiden Altersgruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Verbesserung des FOSI (BRCAm, FAS)

Subgruppen	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
Subgruppen- kategorie	N	n	%	N	n	%	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] ^a RD [95 %-KI] ^a	p-Wert
Platinsensitivität (Interaktionstest: <i>p</i> =0,1244)								
>6 bis ≤12 Monate	26	5	19,2	23	1	4,3	n.b.	0,14034 ^b
							4,42 [0,56;35,14]	0,1597
							0,15 [-0,02;0,32]	0,0916
>12 Monate	40	9	22,5	33	8	24,2	0,92 [0,31;2,81]	0,8874
							0,93 [0,40; 2,14]	0,8608
							-0,02 [-0,21;0,18]	0,8612
Datenquelle: [52] Datenschnitt vom 30.06.2010 BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patientinnen in der Auswertung, n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n.b.: nicht berechenbar, OR: Odds Ratio aus stratifizierter logistischer Regression (Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung), RD: Risikodifferenz (unadjustiert, eigene Berechnung), RR: Relatives Risiko (unadjustiert, eigene Berechnung),; vs.: versus.								
^a Das RR [95%-KI] sowie die RD [95%-KI] wurden unadjustiert berechnet (eigene Berechnung)								
^b Der p-Wert zum OR in der Subgruppe >6 bis ≤12 Monate wurde mit Hilfe des Fishers-Exaktem-Test berechnet, da eine logistische Regression nur bei ≥50 Patientinnen in einer Subgruppe durchgeführt wurde.								
Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an								

Bezüglich der Verbesserung der Symptomskala FOSI ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation nach der Platinsensitivität. Auch hier zeigen die Subgruppenanalysen für die Patientinnen mit einer Platinsensitivität von >6 bis ≤12 Monate sowie von >12 Monate jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Olaparib- und dem Placebo-Arm (Tabelle 4-35) in einer der beiden Subgruppen.

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI (BRCAm, FAS)

Subgruppen	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
<i>Alter (Interaktionstest: $p=0,112$)</i>								
<60 Jahre	38	23 (60,5)	3,7	37	24 (64,9)	3,7	0,88 [0,49;1,58]	0,66657
≥60 Jahre	28	22 (78,6)	2,8	19	11 (57,9)	5,1	2,27 [1,08;5,05]	0,02945
Datenquelle: [52] Datenschnitt vom 30.06.2010 BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression (Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, Objektives Ansprechen auf die letzte Platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung), KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patientinnen in der Auswertung, n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, vs.: versus. Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an								

Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala FOSI anhand der Subgruppe nach Alter. Innerhalb der Subgruppe der Patientinnen <60 Jahre ergibt die stratifizierte Berechnung des HR [95%-KI] keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen des Olaparib- und Placebo-Arms (Tabelle 4-36). In der Subgruppe der Patientinnen ≥60 Jahre wurde im Olaparib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI festgestellt (HR [95%-KI]: 2,27 [1,08;5,05]; $p=0,02945$). Auch die Effektmodifikation der Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI anhand des Alters bestätigt sich bei Betrachtung aller weiteren Subgruppenanalysen nicht. Für alle anderen Endpunkte wurden keine relevanten Interaktionen bezüglich des Alters beobachtet. Da zudem auch keine medizinische Rationale zu solch einer Effektmodifikation vorliegt, muss hier vielmehr auf das bereits diskutierte Problem des multiplen Testens verwiesen werden.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SUE (BRCAm, Safety Set)

Subgruppen	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
Subgruppen- kategorie	N	n	%	N	n	%	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Anzahl vorheriger Chemotherapien (Interaktionstest: $p_{RR}=0,1628 - p_{OR}=0,1755 - p_{RD}=0,3131$)</i>								
<i>2 vorherige Chemotherapien</i>	27	6	22,2	28	1	3,6	6,22 [0,80;48,33] 7,71 [0,86;69,10] 0,14 [-0,01;0,29]	0,0805 0,0678 0,0608
<i>≥3 vorherige Chemotherapien</i>	47	10	21,3	34	5	14,7	1,45 [0,54;3,85] 1,57 [0,48;5,09] 0,08 [-0,13;0,28]	0,4595 0,4547 0,4727
Datenquelle: [52] Datenschnitt vom 31.01.2014 BRCAm: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Mutation, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patientinnen in der Auswertung, n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, RD: Risikodifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus. Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an								

In den Subgruppenanalysen für die SUE (Tabelle 4-37) ergaben die Interaktionstests einen Hinweis auf eine Effektmodifikation nach der Anzahl der vorherigen Chemotherapien. Die detaillierten Subgruppenanalysen für die Patientinnen mit 2 versus 3 oder mehr vorherigen Chemotherapien zeigten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Olaparib- und dem Placebo-Arm in einer der beiden Subgruppen.

In der Gesamtschau zeigen die Subgruppenanalysen über alle Endpunkte und alle Subgruppen hinweg keine systematischen und auch keine klinisch relevanten Effektmodifikationen. Somit besteht über alle Subpopulationen hinweg eine homogene Wirkung von Olaparib.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie 19 ist die Zulassungsstudie für Olaparib. In diese multizentrische, internationale, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-II-Studie wurden erwachsene Patientinnen mit *high-grade* serösem Ovarialkarzinom und einem Platin-sensitivem Rezidiv nach zwei oder mehr vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien eingeschlossen. Im Rahmen des Zulassungsprozesses ergab sich eine Einschränkung der Zielpopulation für Olaparib auf Patientinnen mit Vorliegen einer *BRCA*-Mutation (*BRCAM*-Zielpopulation). Die Resultate dieser innerhalb der Studie 19 prädefinierten *BRCAM*-Subpopulation werden im Folgenden zusammengefasst. Auch die Zulassung von Olaparib durch die Zulassungsbehörden erfolgte für diese *BRCAM*-Population.

Gesamtüberleben

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte eine Analyse in der *BRCAM*-Zielpopulation (Datenschnitt 26.11.2012) einen numerischen Vorteil zugunsten von Olaparib, mit einer Verlängerung des medianen Überlebens von 3 Monaten (Olaparib-Arm: 34,9 Monate; Placebo-Arm: 31,9 Monaten). Jedoch war dieser numerische Vorteil nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,73 [0,45;1,17]; $p=0,19175$).

Aufgrund des erhöhten Verzerrungspotenzials dieser Analyse durch Folgetherapien mit PARP-Inhibitoren wurde eine zweite Operationalisierung zum Gesamtüberleben berechnet. Die explorative post-hoc Analyse betrachtete dabei nur die Zentren, in denen ein Behandlungswechsel zu PARP-Inhibitoren ausgeschlossen war. Die Analyse des Gesamtüberlebens unter Ausschluss aller elf Zentren mit der Option für eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor zeigte einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Patientinnen unter Olaparib-Therapie an. Dieser lag bei 8,3 Monaten bei einem medianen Überleben von 34,9 Monaten im Olaparib-Arm gegenüber 26,6 Monaten im Placebo-Arm. Das HR [95%-KI] betrug 0,52 [0,28;0,97]; $p=0,03893$.

Bestätigter Progress (PFS, TFST)

Für den Endpunkt bestätigter Progress zeigte sich in der Studie 19 anhand der Zeit bis zum radiologisch bestätigten Progress (PFS) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib. Das PFS betrug dabei im Olaparib-Arm 11,2 Monate und im Placebo-Arm 4,3 Monate (Datenschnitt: 30.06.2010). Daraus ergibt sich eine klinisch relevante Differenz von 6,9 Monaten mit einem HR [95%-KI] von 0,18 [0,10;0,31]; $p<0,00001$ deutlich zugunsten der Olaparib-Erhaltungstherapie.

Auch die zweite Operationalisierung zum Endpunkt bestätigter Progress zeigte einen Vorteil für die Therapie mit Olaparib. Die Zeit bis zum klinisch bestätigten Progress (TFST), also der Zeit bis zur ersten Folgetherapie, war im Olaparib-Arm bei einem um 29 Monate späteren Datenschnitt zum 26.11.2012 statistisch signifikant länger als im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 0,33 [0,22;0,50]; $p < 0,00001$). Im Olaparib-Arm betrug die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie 15,6 Monate und im Placebo-Arm 6,2 Monate. Somit ergibt sich für die Patientinnen, die eine Olaparib-Therapie erhielten, im Vergleich zu Placebo eine deutliche und stark signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie um 9,4 Monate.

Zweiter klinisch bestätigter Progress (TSST)

Bei der Betrachtung der Zeit bis zum zweiten klinisch bestätigten Progress, also der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, ergab sich in der Studie 19 eine statistisch signifikante Verlängerung für Patientinnen mit Olaparib-Therapie versus Placebo um 8,6 Monate (HR [95%-KI]: 0,44 [0,29;0,67]; $p = 0,00013$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-O und dessen Subskalen

Die Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen TOI (OR [95%-KI]: 1,37 [0,56;3,46]; $p = 0,4916$), FACT-O (OR [95%-KI]: 1,38 [0,58;3,39]; $p = 0,4687$) sowie der Symptomskala FOSI (OR [95%-KI]: 1,41 [0,56;3,70]; $p = 0,4723$) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Deskriptiv ist jedoch festzustellen, dass die Anteile der Patientinnen mit einer Verbesserung der Lebensqualität für alle ausgewerteten Skalen für Olaparib etwas höher lagen als für Placebo.

Die Auswertungen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität zeigten für die Skalen TOI (HR [95%-KI]: 0,80 [0,48;1,34]; $p = 0,39521$) und FACT-O (HR [95%-KI]: 1,04 [0,65;1,69]; $p = 0,86910$) sowie für die Symptomskala FOSI (HR [95%-KI]: 1,15 [0,74;1,81]; $p = 0,52975$) ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgten aufgrund der stark unterschiedlichen Beobachtungsdauern, die in der Olaparib-Gruppe 505,4 und in der Placebo-Gruppe 231,5 Tage betrug, anhand von drei verschiedenen statistischen Analyseverfahren. Es wurden die naiven Raten RR, OR und RD berechnet. Diese sind jedoch aufgrund der längeren Behandlungszeit im Olaparib-Arm zuungunsten der Olaparib-Therapie verzerrt. Zusätzlich wurden daher die Inzidenzdichten sowie die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE analysiert, da diese Operationalisierungen die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern methodisch berücksichtigen.

Anhand der naiven Raten RR, OR und RD ergab sich nur für die UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 2,99 [1,34;6,66]; $p = 0,0074$ / OR [95%-KI]: 2,21 [1,20;4,05]; $p = 0,0104$ / RD [95%-KI]: 0,21 [0,07;0,36]; $p = 0,0041$). Die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 war ebenfalls im

Placebo-Arm länger als im Olaparib-Arm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 2,03 [1,07;3,83]; $p=0,0293$). Bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern mit Hilfe der Inzidenzdichten zeigte sich hingegen eine sehr vergleichbare Anzahl an UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 pro Patientenjahr. Das Inzidenzdichteverhältnis war nicht signifikant unterschiedlich (IDV [95%-KI]: 1,21 [0,61; 2,43]; $p=0,5857$).

Die naiven Auswertungen bei Betrachtung der Anzahl an Patientinnen mit mindestens einem SUE zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Olaparib, allerdings nur anhand der RD ([95%-KI]: 0,12 [0,00;0,24]; $p=0,0496$). Alle anderen Analysen zum Auftreten von SUE ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei methodischer Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zeigte sich für die UE Kategorie „jegliche UE“ anhand des Inzidenzdichteverhältnisses sowie der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Olaparib. Die Inzidenzdichte – also die Anzahl der Patientinnen mit UE pro Patientenjahr – betrug im Olaparib-Arm 12,21 und im Placebo-Arm 7,43. Dieser Unterschied war bei Berechnung des Inzidenzdichteverhältnisses statistisch signifikant zuungunsten von Olaparib (IDV [95%-KI]: 1,64 [1,16;2,32]; $p=0,0049$). Die Auswertungen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ergab eine längere mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE unter Placebo (Olaparib: 0,1 Monate; Placebo: 0,3 Monate). Das HR [95%-KI] betrug 1,76 [1,23;2,51] und war statistisch signifikant zuungunsten von Olaparib ($p=0,0019$). Die Kaplan-Meier-Kurve für das erste Auftreten eines UE zeigt jedoch, dass es sich bei der Zielpopulation um schwer erkrankte Patientinnen handelt, und fast alle Patientinnen sowohl unter Olaparib als auch unter Placebo innerhalb der ersten drei Monate ein UE erlitten. Dies zeigte auch die Berechnung der naiven Raten RR, OR und RD, für die sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo bezüglich aller UE ergab.

Für alle weiteren Sicherheitsendpunkte lagen, unabhängig vom angewandten Analyseverfahren, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie mit Olaparib und einer Placebo-Einnahme vor.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen zeigten über alle Endpunkte und alle Subgruppen hinweg keine klinisch relevanten Effektmodifikationen. Somit besteht zwischen den verschiedenen Subpopulationen der Patientinnen eine homogene Wirksamkeit von Olaparib und der Zusatznutzen von Olaparib kann für die Zulassungspopulation als Ganzes abgeleitet werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-38: 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 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-39: 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 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit

den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-44: 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 4-45: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Im Anwendungsgebiet lag eine relevante Studie vor (D0810C00019). Bei der Studie 19 handelt es sich um eine RCT mit der Evidenzstufe Ib. Dies entspricht der höchstmöglichen Evidenzstufe für randomisierte klinische Studien, so dass die vorgelegten Nachweise aus einer methodisch hochwertigen Studie stammen. Eine hohe Datenqualität und –validität der erhobenen Patientendaten wurde durch kontinuierliches Monitoring, Audits und durch die Involvierung eines externen unabhängigen Daten Monitoring Komitees gewährleistet. Die Studie 19 wurde mit verdeckter Gruppenzuteilung randomisiert und sowohl die Patientinnen als auch das behandelnde Zentrumspersonal agierten in der Regel verblindet. Es lagen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, sind Behandlungswechsel von Patientinnen im Placebo-Arm und bedingt durch die Wirksamkeit eine unterschiedlich lange Beobachtungsdauer für die Erhebung von UE zu nennen. Beide Aspekte beeinflussen jedoch nicht die Aussagekraft der Studie als Ganzes, sondern werden endpunktspezifisch berücksichtigt.

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann.

Eine Entblindung und ein Behandlungswechsel vom Placebo-Arm in den Olaparib-Arm waren per Protokoll der Studie 19 nicht erlaubt. Eine Entblindung war nur in einem medizinischen Notfall bzw. aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen, z. B. wenn aus Sicht des Arztes die Kenntnis der Studientherapie erforderlich war oder wenn die Patientin dies ausdrücklich wünschte. Nach Entblindung durfte die Studientherapie jedoch nicht mehr fortgesetzt werden.

An elf (von 82) Studienzentren wurden allerdings parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. In diesen Zentren wurden Studienteilnehmerinnen der Studie 19 teilweise nach Absetzen von Olaparib/Placebo oder im Verlauf der Nachbeobachtung entblindet. Patientinnen, die in der Studie 19 Placebo erhalten haben, konnte an diesen Zentren eine Teilnahme an einer weiteren Studie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Insgesamt wurden an diesen elf Zentren 22 Patientinnen mit *BRCA*-Mutation behandelt, die in der Studie 19 Placebo erhalten hatten. Von diesen 22 Patientinnen erhielten im weiteren Krankheitsverlauf nach Abschluss der Studie 19 fast zwei Drittel, nämlich 14 Patientinnen, einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie (zum Zeitpunkt des Datenschnittes 26.11.2012). Bezogen auf den gesamten Placebo-Arm der Studie 19 mit 62 Patientinnen mit *BRCA*-Mutation stellt dieser Anteil 22,6% der Patientinnen dar. Im Olaparib-Arm erhielt keine Patientin eine spätere Therapie mit einem PARP-Inhibitor.

Durch eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor bei einem Teil der Patientinnen, die Placebo in der Studie Studie 19 erhalten haben, wurde der tatsächliche Überlebensvorteil möglicherweise dahingehend beeinflusst, dass das Gesamtüberleben potentiell zugunsten des Placebo-Arms verzerrt ist, da ein möglicher zusätzlicher Benefit durch eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie im Placebo-Arm die Ergebnisse für Placebo besser darstellt. Zur Berücksichtigung dieser Verzerrung wurden Analysen mit einer zweiten Operationalisierung durchgeführt, bei der alle elf Zentren (mit allen Patientinnen), an denen eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor möglich war, ausgeschlossen wurden.

Es wurde entschieden, Zentren mit allen rekrutierten Studienteilnehmerinnen aus der Analyse auszuschließen, um einen post-random Selektionsbias zu umgehen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Gesamtüberlebens, werden nur die Analysen der zweiten Operationalisierung „ohne Zentren mit Behandlungswechsel“ für den Zusatznutzen herangezogen, da diese Auswertungen das Verzerrungspotenzial durch eine nachfolgende Therapie mit einem PARP-Inhibitor berücksichtigen.

Die Beurteilung des Tumoransprechens / Progression wurde anhand von radiologischen bildgebenden Verfahren durch Radiologen/Prüfärzte ohne Kenntnis der Behandlungszuordnung bewertet. PFS, der primäre Endpunkt der Studie 19 ist unverzerrt messbar und somit für die Ableitung des Zusatznutzens ohne Einschränkungen verwendbar.

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), also bis zum klinisch bestätigten Progress, ist ebenfalls unverzerrt messbar, da die Notwendigkeit eine Folgetherapie einzuleiten individuell für jede Patientin und gemäß des klinischen Bedarfs durch den behandelnden Arzt zusammen mit der Patientin entschieden wurde. Im Rahmen der Studie 19 wurden der Beginn der ersten

und zweiten Folgetherapien erhoben, das Studienprotokoll macht jedoch keine Vorgaben zu den nachfolgenden Behandlungen an, so dass jegliche medizinische Intervention frei im Ermessen des behandelnden Arztes und individuell für jede Patientin festgelegt wurde. Somit besteht für die TFST auch kein Verzerrungspotential durch unbalancierte Folgetherapien, und die explorativen post-hoc Analysen werden für die Ableitung des Zusatznutzens ohne Einschränkungen verwendet.

Für die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST), also bis zum zweiten klinisch bestätigten Progress, sind die Folgetherapien mit einem PARP-Inhibitor bei Patientinnen im Placebo-Arm als ein, das Verzerrungspotenzial beeinflussender, Aspekt zu nennen. Dadurch ist die Analyse des TSST potentiell zu Ungunsten von Olaparib verzerrt. Eine PARP-Inhibitor Therapie als **erste** Folgetherapie erhielten jedoch nur fünf Patientinnen mit *BRCA*-Mutation an fünf Zentren [52]. Ein Behandlungswechsel nach der ersten Folgetherapie kann zwar die Analyse des Gesamtüberlebens beeinflussen, jedoch nicht die Analyse der TSST, da diese Folgetherapien zeitlich nach der Erfassung der TSST liegen. Die explorativen post-hoc Analysen zur TSST werden daher ebenfalls für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei den Studienvisiten vor der Durchführung jeglicher anderer Studienuntersuchungen durch die Patientinnen direkt berichtet und mittels validierter Messinstrumente (FACT-O Fragebogen) erfasst. Aufgrund dessen hatten die Untersuchungsergebnisse insbesondere der aktuelle Krankheitsstatus, wie z. B. die Diagnose eines Rezidivs, keinen unmittelbaren Einfluss auf die Beantwortung des Fragebogens durch die Patientinnen, da diese Information ihnen erst später während des Arztgesprächs nach Vorliegen aller Untersuchungsergebnisse mitgeteilt wurde. Aufgrund der Verblindung der Studientherapie für Patientinnen und Studienpersonal kann von einer unverzerrten Messung der Lebensqualität ausgegangen werden. Für alle Skalen zur patientenberichteten Lebensqualität wurden zwei Operationalisierungen verwendet, die unterschiedliche Dimensionen abbilden. Zum einen die Responderanalyse, die die Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität angibt, und zum anderen die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Lebensqualität. Angaben zur Validität der Messinstrumente sowie zu den Schwellenwerten für klinisch relevante Verbesserungen sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der Zusatznutzen für diese Endpunkte wird separat anhand der Responderanalysen sowie der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität abgeleitet.

Die UE stellen patientenrelevante Endpunkte dar und wurden mittels des RR, OR und RD analysiert. Die mittlere Behandlungs- und Beobachtungsdauer war im Olaparib-Arm mit 505,4 Tagen mehr als doppelt so lang wie im Placebo-Arm mit 231,5 Tagen [16], so dass ein naiver Vergleich anhand der RR, OR und RD potentiell zuungunsten von Olaparib verzerrt ist. Daher wurden die UE auch anhand zwei weiterer Operationalisierungen analysiert. Das Inzidenzdichteverhältnis und die Zeit bis zum Auftreten eines UE berücksichtigten die unterschiedliche Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen, so dass diese Analysen in der Regel nicht durch die unterschiedlich langen Beobachtungsintervalle verzerrt sind. Alle

drei Operationalisierungen der UE werden gemeinsam für die Ableitung des Zusatznutzens betrachtet.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben, sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien und die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse [57]. Diese Aspekte müssen bei der Bewertung berücksichtigt werden. Die gesamte Zielpopulation von 136 Patientinnen mit *BRCA*-Mutation in dieser Studie ist klein und folglich weisen die einzelnen Subgruppenpopulationen teilweise eine sehr geringe Anzahl an Patientinnen auf. Für den Fall, dass zu wenige Ereignisse für eine aussagekräftige Analyse einer Subgruppe vorlagen, wurden keine Interaktionstests durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Da die Aussagekraft von Subgruppenanalysen generell kritisch zu beurteilen ist und in Studie 19 keine klinisch relevanten Effektmodifikationen vorlagen, werden die Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten post-hoc Analysen folgen den Vorgaben der Dossievorlage des G-BA und gehen methodisch noch über das Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG hinaus [57]. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus der Einzelstudie inklusive der Angabe von 95%-Konfidenzintervallen, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten ohne, dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte. In manchen Fällen wurden jedoch post-hoc Analysen insbesondere Subgruppenanalysen, aufgrund von wohl definierten Mindestgrenzen für die Anzahl an Ereignissen (Nicht-Ereignissen) für eine Analyse, nicht durchgeführt.

Die vorgelegte Studie 19 ist eine RCT mit der höchstmöglichen Evidenzstufe Ib und einer hohen Datenqualität- und validität. Die patientenrelevanten Endpunkte weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf, und es wurden adäquate Auswertungsmethoden verwendet [57].

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.

Olaparib ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom) gehört zu den aggressivsten Tumoren und ist die zweithäufigste bösartige Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane. Obwohl Eierstockkrebs zu den weniger häufigen malignen Neubildungen gehört, stellt er mit einem Fünf-Jahres-Überleben von ~40% und einem Anteil von 5,6% (ca. 5.500 Patientinnen) der jährlichen, durch Krebs verursachten Sterbefälle bei Frauen ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem dar. In Deutschland war Eierstockkrebs mit 7.790 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2010 die sechsthäufigste bösartige Erkrankung der Frau. Die Erkrankung tritt vornehmlich im fortgeschrittenem Alter auf – das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 69 Jahren [4]. Das hohe Durchschnittsalter der Patientinnen bedingt eine hohe Rate an Komorbiditäten, die wiederum sowohl Therapie als auch in besonderem Maße die Prognose beeinflussen [34]. Bei etwa 5–10% der Fälle tritt die Erkrankung jedoch vor dem 45. Lebensjahr auf.

Eierstockkrebs im Frühstadium (Stadien I bis IIA) verursacht in der Regel keine Symptome oder nur sehr unspezifische Bauchbeschwerden wie z. B. Blähungen oder unbestimmte Verdauungsbeschwerden, die häufig weder von Patientinnen noch von Ärzten in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung gesehen werden. Aufgrund dessen und da es bisher keine effektiven Früherkennungsmöglichkeiten gibt, bleibt der Krebs häufig lange unbemerkt und wird bei zirka 75% aller Patientinnen erst in einem bereits fortgeschrittenen

Stadium diagnostiziert, in dem ein kurativer Therapieansatz oft nicht mehr möglich ist [5, 6, 8].

Wie in Modul 3A des vorliegenden Dossiers ausführlich beschrieben, beginnt die Therapie eines Ovarialkarzinoms nahezu für alle betroffenen Frauen mit einem umfangreichen chirurgischem Eingriff, der eine makroskopisch vollständige Tumorresektion zum Ziel hat [8]. Bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Stadien IIB bis IV) wird nach der Operation eine systemische Platin-basierte Chemotherapie durchgeführt [7, 8]. Obwohl die Ansprechraten auf die Platin-haltige Primärtherapie hoch sind, entwickeln ca. 70% der Patientinnen innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv [7], das eine erneute chemotherapeutische Behandlung notwendig macht. Mit Auftreten eines Rezidivs wird Eierstockkrebs in der Regel unheilbar. Die Zielsetzungen der Rezidivtherapie sind Verlängerung des rezidivfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens, Reduktion der Tumorlast, Symptomkontrolle und Vermeidung von Schmerzen sowie eine bestmögliche Erhaltung der Lebensqualität für die Patientinnen [8, 59];

Entsprechend des Ansprechens und der Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Rezidivs nach einer Platin-haltigen Chemotherapie (Primärtherapie oder spätere Therapien) unterscheidet man beim Ovarialkarzinom Platin-resistente und Platin-sensitive Rezidive. Platin-resistente Rezidive treten bereits während der Chemotherapie bzw. innerhalb von sechs Monaten nach der Chemotherapie auf, während Platin-sensitive Rezidive frühestens 6 Monate oder später nach Chemotherapie auftreten. Patientinnen mit einer Platin-resistenten Erkrankung haben in der Regel die schlechteste Prognose und versterben oft schnell infolge der Erkrankung. Man nimmt an, dass im Krankheitsverlauf Resistenzen entstehen und infolgedessen der Tumor ab einem bestimmten Zeitpunkt weder auf Platin-haltige Substanzen noch andere Zytostatika anspricht [60].

Patientinnen mit rezidivierter Platin-sensitiver Erkrankung werden in der Regel, wenn keine Kontraindikation vorliegt,

erneut mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt. Die gegenwärtigen Therapieoptionen sind Carboplatin/Paclitaxel, Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab, Carboplatin/Gemcitabin und Carboplatin/PLD. Platin-basierte Chemotherapieregime als Kombinations- oder Monotherapie sind effektive, aber auch aggressive Behandlungen, die von schwerwiegenden toxischen Effekten begleitet werden, welche den wiederholten Einsatz dieser Substanzen beschränken (vgl. Modul 3A des vorliegenden Dossiers).

Die Mehrheit der Patientinnen mit einer Platin-sensitiven Erkrankung erhält mehrere Rezidivtherapien, jedoch verkürzen sich die Zeitintervalle zwischen den späteren Rezidiven und Therapien (siehe Modul 3 des vorliegenden Dossiers) [34]. Im Rahmen der Studie 19 erhielten mehr als ein Drittel der Patientinnen drei weitere Folgetherapien (35,5% im Olaparib- und 43,1% im Placebo-Arm) und ca. 11% erhielten 5 oder mehr weitere Behandlungen (9,3% im Olaparib- und 12,2% im Placebo-Arm) [16]. Auch außerhalb von klinischen Studien wurde im deutschen Versorgungsalltag im Rahmen des

Qualitätssicherungsprojektes „QS-Ovar“ bestätig, dass ein großer Anteil von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv drei und mehr systemische Rezidivtherapien bekommt [34].

Ergänzend zu den gegenwärtig verfügbaren Therapieoptionen bietet Olaparib erstmalig eine zielgerichtete Behandlung für Patientinnen mit einem Platin-sensitiven rezidierten Ovarialkarzinom und einer nachgewiesenen *BRCA*-Mutation. Bei Ansprechen (CR oder PR) auf eine Platin-haltige Chemotherapie (Zweitlinie oder spätere Therapielinien) kann nach Abschluss der Chemotherapie eine Mono-Erhaltungstherapie mit Olaparib bis zum erneuten Auftreten eines Rezidivs durchgeführt werden. Patientinnen profitieren von dieser neuen Behandlungsoption, mit der eine erzielte Tumorremission erhalten wird, ein erneuter Progress und damit das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die daraus resultierende Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie in bedeutsamer Weise hinausgezögert wird.

Die vorliegende Studie 19 zeigt in allen Studienendpunkten zur Wirksamkeit (OS, PSF, TFST, TSST) übereinstimmend und deutlich, dass bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv und *BRCA*-Mutation nach Abschluss der Chemotherapie die Erhaltungstherapie mit Olaparib im Vergleich zur Vergleichstherapie „Beobachtung“ zu einer Verzögerung der Tumorprogression und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens geführt hat. Olaparib stellt somit eine hochwirksame, sichere und gut verträgliche Therapieoption dar, die trotz einer medikamentösen Intervention die Lebensqualität der Patientinnen nicht beeinträchtigt. Darüber hinaus ist Olaparib die erste orale Therapieoption beim Ovarialkarzinom, die für die Patientinnen eine Behandlung im häuslichen Kontext ermöglicht.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie 19 ist eine Zulassungsstudie für Olaparib. In diese multizentrische, multinationale, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-II-Studie wurden erwachsene Patientinnen mit *high-grade* serösem Ovarialkarzinom und einem Platin-sensitivem Rezidiv nach zwei oder mehr vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien eingeschlossen. Basierend auf den Ergebnissen der Studie 19 wurde für die Zulassung eine Einschränkung der Zielpopulation für Olaparib auf Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation (*BRCAm*-Zielpopulation) definiert. Die Analyse der *BRCAm*-Subgruppe wurde in der Studie a priori geplant. Darüber hinaus wurden zum Zweck dieser Nutzenbewertung post-hoc Subgruppen ausgewertet und Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Zielpopulation werden in Abschnitt 4.3.1 präsentiert und im Folgenden hinsichtlich des daraus ableitbaren Zusatznutzens von Olaparib gegenüber der Vergleichstherapie „Beobachtung“ diskutiert.

Bezüglich der Subgruppenanalysen werden evtl. ermittelte Hinweise auf bzw. Belege für Effektmodifikatoren nur dann beschrieben, wenn diese eine Auswirkung auf das aus der Zielpopulation abgeleitete Fazit haben.

Gesamtüberleben

Durch die eindeutige und objektive Definition und Messbarkeit des Gesamtüberlebens und aufgrund der Tatsache, dass dieser Endpunkt bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, wird das Gesamtüberleben häufig als einer der wichtigsten Endpunkt in der Onkologie angesehen [18]. Die praktische Verwendbarkeit des Gesamtüberlebens zur

Bestimmung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Krebstherapie wird jedoch durch den unbestimmten Einfluss nachfolgender Therapien beeinträchtigt, die eine eindeutige Quantifizierung des Effektes der zu untersuchenden Intervention als einzelne Komponente der gesamten Therapie erschwert bzw. unmöglich macht [19-21].

In der Studie 19 war die weitere Behandlung nach Absetzen der Studientherapie nicht im Protokoll definiert und ein Behandlungswechsel vom Placebo-Arm in den Olaparib-Arm im Protokoll nicht vorgesehen. Die Festlegung der nachfolgenden medizinischen Interventionen erfolgte im Ermessen des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Krankheitssituation. Patientinnen konnten deshalb nach Absetzen der Studienbehandlung sowohl etablierte als auch experimentelle Therapien erhalten.

An elf (von 82) Studienzentren wurden allerdings parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. In diesen Zentren wurden einige Studienpatientinnen der Studie 19 nach Absetzen von Olaparib/Placebo oder im Verlauf der Nachbeobachtung entblindet. Patientinnen, die Placebo in der Studie 19 erhalten hatten, konnte an diesen Zentren eine Teilnahme an einer weiteren Studie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Infolge dessen erhielten zum Zeitpunkt des Datenschnittes 26.11.2012 an diesen elf Zentren von insgesamt 22 Patientinnen mit *BRCA*-Mutation, die in der Studie 19 Placebo bekommen hatten, fast zwei Drittel, nämlich 14 Patientinnen einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie im weiteren Krankheitsverlauf nach der Studie. Bezogen auf den gesamten Placebo-Arm der Studie 19 mit 62 Patientinnen mit *BRCA*-Mutation stellt dieser Anteil 22,6 % der Patientinnen dar. Im Olaparib-Arm erhielt keine Patientin eine spätere Therapie mit einem PARP-Inhibitor.

Diese Anwendung eines PARP-Inhibitors nach Abschluss der Studienbehandlung bei einer Teilgruppe im Placebo-Arm, führt zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Olaparib und zugunsten von Placebo, da ein möglicher zusätzlicher Benefit durch eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie im Placebo-Arm die Ergebnisse für Placebo besser darstellt. Weiterhin erschwert es die Interpretation der Daten, da Folgetherapien mit einem anderen PARP-Inhibitor im statistischen Analyseplan der Studie 19 nicht berücksichtigt waren.

Bei der vorliegenden Analyse des Gesamtüberlebens bleibt so unberücksichtigt, dass ein Teil der Patientinnen im Placebo-Arm infolge einer späteren Therapie mit einem PARP-Inhibitor möglicherweise einen zusätzlichen Nutzen erfahren hat. Dadurch erscheint der Nutzen von Olaparib für den Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber Placebo möglicherweise kleiner als er tatsächlich ist. Um dieser Verzerrung Rechnung zu tragen, wurde das Gesamtüberleben zusätzlich unter Ausschluss der Studienzentren ausgewertet, an denen eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie möglich war. Insgesamt wurden in dieser Analyse des Gesamtüberlebens elf Zentren mit allen an diesen Zentren randomisierten Studienteilnehmerinnen ausgeschlossen. Der Ausschluss ganzer Zentren und nicht einzelner Patientinnen mit einem Therapiewechsel erhält die statistische Validität der Studie. In keinem Zentrum in Deutschland bestand die Option für eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor, so dass alle beteiligten deutschen Studienzentren in beiden Operationalisierungen des Endpunktes Gesamtüberleben in die Analysen eingegangen sind.

Gesamte Zielpopulation

Die Analyse für das Gesamtüberleben liegt für die Studie 19 zum Datenschnitt 26.11.2012 vor. Zum damaligen Zeitpunkt waren 58% der Patientinnen in der Gesamtstudie verstorben. Für die Zielpopulation der Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation zeigte die Auswertung des Gesamtüberlebens einen numerischen Vorteil für Olaparib gegenüber Placebo. Das mediane Gesamtüberleben im Olaparib-Arm war mit 34,9 Monaten (n=74; 37 Ereignisse zum Zeitpunkt der Analyse) um 3,0 Monate länger als das mediane Gesamtüberleben im Placebo-Arm (31,9 Monate; n=62; 34 Ereignisse zum Zeitpunkt der Analyse). Dieser Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz (HR [95%-KI]: 0,73 [0,45;1,17]; p=0,19175).

Zielpopulation ohne Zentren mit der Möglichkeit einer PARP-Inhibitor-Folgetherapie

Nach Ausschluss aller elf Zentren mit der Option für eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor ist der Gesamtüberlebensvorteil für Olaparib statistisch signifikant: für den Olaparib-Arm beträgt das mediane Gesamtüberleben weiterhin 34,9 Monate (n=57; 28 Ereignisse). Im Gegensatz dazu verkürzte sich das mediane Gesamtüberleben auf 26,6 Monate im Placebo-Arm (n=40; 22 Ereignisse). Die Patientinnen unter der Therapie mit Olaparib hatten somit gegenüber Patientinnen im Placebo-Arm einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von 8,3 Monaten (HR [95%-KI]: 0,52 [0,28;0,97]; p=0,03893).

Zusammenfassung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben

Die Analyse des Gesamtüberlebens ist bei Verwendung der gesamten Zielpopulation von Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation innerhalb der Studie 19 einer bedeutenden Verzerrung zuungunsten von Olaparib durch die Möglichkeit einer PARP-Inhibitor-Folgebehandlung im Placebo-Arm unterworfen. Trotz dieser Verzerrung zeigt die Auswertung der gesamten Zielpopulation einen, wenn auch nicht statistisch signifikanten, numerischen Vorteil von Olaparib gegenüber Placebo. Nach Korrektur der Verzerrung durch Ausschluss der Studienzentren, an denen eine spätere Therapie mit einem PARP-Inhibitor für Patientinnen des Placebo-Arms möglich war, tritt der Überlebensvorteil des Olaparib-Arms im Vergleich zum Placebo-Arm signifikant hervor. Dieser Effekt lässt sich im Einklang mit § 5, Abs. 7 AMNutzenV [61] als eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die moderate Verlängerung der Überlebensdauer beziffern. In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich somit für den Endpunkt Gesamtüberleben **ein beträchtlicher Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“.

Bestätigter Progress (PFS, TFST)

Das Ziel einer Erhaltungstherapie bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem rezidierten Ovarialkarzinom ist die Erhaltung der Tumorremission und eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit. Die Patientenrelevanz liegt dabei im Hinauszögern eines erneuten Rezidivs sowie des Auftretens von tumorassoziierten Symptomen und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer weiteren zytotoxischen Therapie mit für die Patientin belastenden und oft schwerwiegenden Nebenwirkungen. Der Endpunkt bestätigter Progress beim rezidiertem

Ovarialkarzinom ist ein aus mehreren Morbiditätsaspekten zusammengesetzter Endpunkt, der einen Zeitraum mit einer Tumorremission oder mit stabiler Erkrankung zwischen zwei Chemotherapien umfasst, während dessen Patientinnen in der Regel asymptomatisch sind und durch ihre Krebserkrankung wenig belastet werden.

In der Studie 19 umfasst PFS den Zeitraum ab der Randomisierung (Zeitfenster von bis zu 8 Wochen nach Abschluss der letzten Platin-haltigen Chemotherapie) bis zu einem erneut radiologisch bestätigtem Rezidiv oder Versterben. Der Endpunkt bestätigter Progress ist in der vorliegenden Studie gut quantifizierbar und erfasst die tumorspezifischen Aspekte einer Erhaltungstherapie direkt. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, welche die Analysen des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. PFS wird daher häufig, wie auch in der Zulassungsbegründenden Studie zu Olaparib, als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet.

Der bestätigte Progress wurde anhand von zwei unterschiedlichen Operationalisierungen betrachtet: radiologisch bestätigter Progress (PFS, progressionsfreies Überleben) und klinisch bestätigter Progress mit Behandlungsindikation (Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TFST). Das PFS entspricht der in onkologischen Studien gängigen Methode, bei der der Tumorstatus in definierten Abständen mit bildgebenden Verfahren (CT und MRT im Fall der Studie 19, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) evaluiert und eine Bewertung durch Prüfarzte/Radiologen entsprechend der RECIST-Kriterien (Version 1.0) vorgenommen wird. Bei neuen Läsionen oder aus der Summe und einem Zuwachs >20 % der evaluierten Läsionen wurde eine Progression abgeleitet und als bestätigt angesehen. Ein wichtiger Unterschied der Studie 19 im Vergleich zu anderen Rezidivstudien beim Ovarialkarzinom ist der Zeitpunkt der Randomisierung. Bei den meisten Studien wie z.B. der OCEANS-, der CALYPSO- oder der OVA-301-Studie erfolgte die Randomisierung bei Rezidivdiagnose vor Beginn der Chemotherapie, in der Studie 19 erfolgte die Randomisierung jedoch erst nach Abschluss der Rezidiv-Chemotherapie [62-69]. Dieser Aspekt ist insofern wichtig, da das PFS in der Studie 19, anders als in vielen anderen Studien, den Zeitraum von ca. 4 – 6 Monaten der vorherigen Chemotherapie nicht beinhaltet. Bei einem Vergleich mit publizierten Studienergebnissen sollte dieser Aspekt berücksichtigt werden.

Die zweite Operationalisierung betrachtet, ab wann der Progress klinisch so relevant ist, dass die Patientin eine Folgetherapie erhält (Zeit bis zur ersten Folgetherapie - TFST). Beim rezidierten Ovarialkarzinom wird eine erneute Chemotherapie üblicherweise erst bei Auftreten von Symptomen begonnen, was zeigt, dass der klinisch bestätigte Progress patientenrelevant ist. TFST erfasst den Zeitraum ab Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach einem erneuten Rezidiv. Weder die nachfolgenden medizinischen Interventionen noch der Zeitpunkt für den Beginn einer neuen Therapie waren im Studienprotokoll vorgegeben. Eine nachfolgende Rezidivtherapie wurde ausschließlich aus klinischen Gründen eingeleitet, wenn der behandelnde Arzt gemeinsam mit der Patientin aufgrund der Krankheitssituation, dies für erforderlich hielt. Bei der Mehrheit der Studienpatientinnen wurde die Folgetherapie ohne Kenntnis der Studienbehandlung initiiert.

Die Therapien nach Absetzen der Studienbehandlung waren überwiegend zytotoxische Mono- oder Kombinationstherapie mit z. B. Platin-haltigen Substanzen, Taxan, Bevacizumab, Gemcitabine, Cyclophosphamid, [16]. Die Applikation dieser Therapien erfolgt meist als intravenöse Infusion. Die Patientinnen müssen dafür für mehrstündige Visiten in die Klinik/Praxis kommen und es müssen Voruntersuchungen wie z. B. Kontrolle der Blutwerte durchgeführt werden. Darüber hinaus verursachen diese Therapien häufig Nebenwirkungen wie unter anderem schwerwiegende Hämato- und Neurotoxizitäten, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, orale Mucositis, Fatigue und Haarausfall (siehe Module 2 und 3 des vorliegenden Dossiers). Die beschriebenen Aspekte einer nachfolgenden Therapie sind direkt erfahrbar für die Patientinnen. TFST entspricht damit einer klinisch bestätigten Krankheitsprogression.

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) lässt sich unverzerrt darstellen und objektiv messen.

Radiologisch bestätigter Progress - PFS

Für die Zielpopulation innerhalb der Studie 19 wurde zum Datenschnitt 30.06.2010 ein medianes PFS von 11,2 Monaten im Olaparib-Arm ermittelt (n=74; 26 Ereignisse zum Zeitpunkt der Analyse), wohingegen der Placebo-Arm ein medianes PFS von lediglich 4,3 Monaten aufwies (n=62; 46 Ereignisse zum Zeitpunkt der Analyse). Daraus ergibt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS unter einer Erhaltungstherapie mit Olaparib gegenüber Placebo um 6,9 Monate (HR [95%-KI]: 0,18 [0,10;0,31]; $p<0,00001$). Zum Zeitpunkt des PFS-Datenschnittes war vor dem Auftreten eines Rezidivs die Therapie bei keiner Patientin im Olaparib-Arm und lediglich bei einer Patientin im Placebo-Arm entblendet worden.

Klinisch bestätigter Progress - TFST

Die Auswertung der medianen TFST innerhalb der Zielpopulation der Studie 19 wurde ca. 29 Monate später zum Datenschnitt 26.11.2012 durchgeführt. Die TFST ergab für Olaparib einen Zeitraum von 15,6 Monaten (n=74; 46 Ereignisse) und für Placebo 6,2 Monate (n=62; 54 Ereignisse). Der Unterschied von 9,4 Monaten zugunsten des Olaparib-Arms war ebenfalls statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,33 [0,22;0,50]; $p<0,00001$). Der patientenrelevante und klinische Endpunkt TFST bestätigt den Vorteil der Olaparib-Therapie.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt bestätigter Progress

Beide Operationalisierungen des Endpunktes bestätigter Progress zeigen für die Therapie mit Olaparib eine übereinstimmende, deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum radiologisch bestätigten Rezidiv (PFS) und bis zum klinisch bestätigten Progress (TFST) gegenüber der „Beobachtung“. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass mit einer Olaparib-Erhaltungstherapie die Zeit bis Auftreten eines Rezidivs und bis zum Beginn einer weiteren zytotoxischen Folgebehandlung sowie der damit verbundenen Belastungen für Patientinnen durch schwere Nebenwirkungen deutlich verlängert wird. Wichtig in diesem Zusammenhang ist insbesondere, dass während der längeren Therapie, also in der Zeit bis zu einem bestätigten Progress, die Lebensqualität der Patientinnen unter Olaparib gegenüber Beobachtung nicht beeinträchtigt wird. Dieser Effekt lässt sich beim PFS wie bei der TFST

im Einklang mit § 5, Abs. 7 AMNutzenV als eine nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für die Patientinnen spürbaren Linderung der Erkrankung. Daraus resultiert in diesem Endpunkt **ein beträchtlicher Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“.

Zweiter klinisch bestätigter Progress (TSST)

Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) stellt die Operationalisierung des Endpunkts klinisch bestätigter Progress im Rahmen der Studie 19 dar, und dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abschluss der verblindeten Studienbehandlung. Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf sowie die nachfolgende Behandlung. Beim rezidierten Ovarialkarzinom ist die TSST von besonderem Interesse, da im Verlauf der Erkrankung Rezidive in immer kürzern Zeitabständen auftreten und sich die Abstände zwischen den konsekutiven Therapien entsprechend verkürzen [34].

Die Erhebung der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie ergab in der Studie 19 für Olaparib eine statistisch signifikante Verlängerung. Bei der Analyse der Zielpopulation war die mediane TSST für Olaparib um 8,6 Monate länger als für Placebo. Im Olaparib-Arm betrug die mediane Zeit 23,8 Monate (n=74; 42 Ereignisse), im Vergleich zu 15,2 Monaten (n=62; 49 Ereignisse) im Placebo-Arm. Das ermittelte HR [95%-KI] beträgt 0,44 [0,29;0,67]; p=0,00013. Die Ergebnisse belegen, dass der positive Effekt der Olaparib-Therapie gegenüber Placebo auch über die erste Folgetherapie hinaus längerfristig erhalten bleibt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt zweiter klinisch bestätigter Progress

Der Endpunkt zweiter klinisch bestätigter Progress zeigt eine deutliche, statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie im Olaparib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm und belegt damit einen langfristigen positiven Effekt der Olaparib-Therapie. Die mediane TSST und TFST zeigen, dass in einem Zeitraum von ca. 15 Monaten nach der Randomisierung, Patientinnen, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, zwei Folgetherapien erhalten haben, während Patientinnen, die dem Olaparib-Arm zugewiesen wurden, nur eine Folgetherapie in diesem Zeitraum benötigt haben.

Dieser Effekt lässt sich, wie auch die zum PFS bzw. TFST beschriebenen Resultate, im Einklang mit § 5, Abs.7 AMNutzenV als eine nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch den langfristig positiven Effekt von Olaparib aufgrund einer für die Patientinnen spürbaren Linderung der Erkrankung bezeichnen. Daraus resultiert **ein beträchtlicher Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten

Die Ergebnisse der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte der Studie 19 sind bei zwei Datenschnitten konsistent und zeigen einheitlich einen klaren und langfristigen Vorteil der Olaparib-Therapie im Vergleich zur „Beobachtung“ für das Gesamtüberleben, den ersten bestätigten Progress sowie den zweiten klinisch bestätigten Progress. Somit ergibt sich aus den Wirksamkeitsendpunkten ein übereinstimmendes und eindeutig positives Bild in Bezug auf den Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“. Die Ergebnisse sind zusammenfassend in Abbildung 12 grafisch dargestellt.

Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte

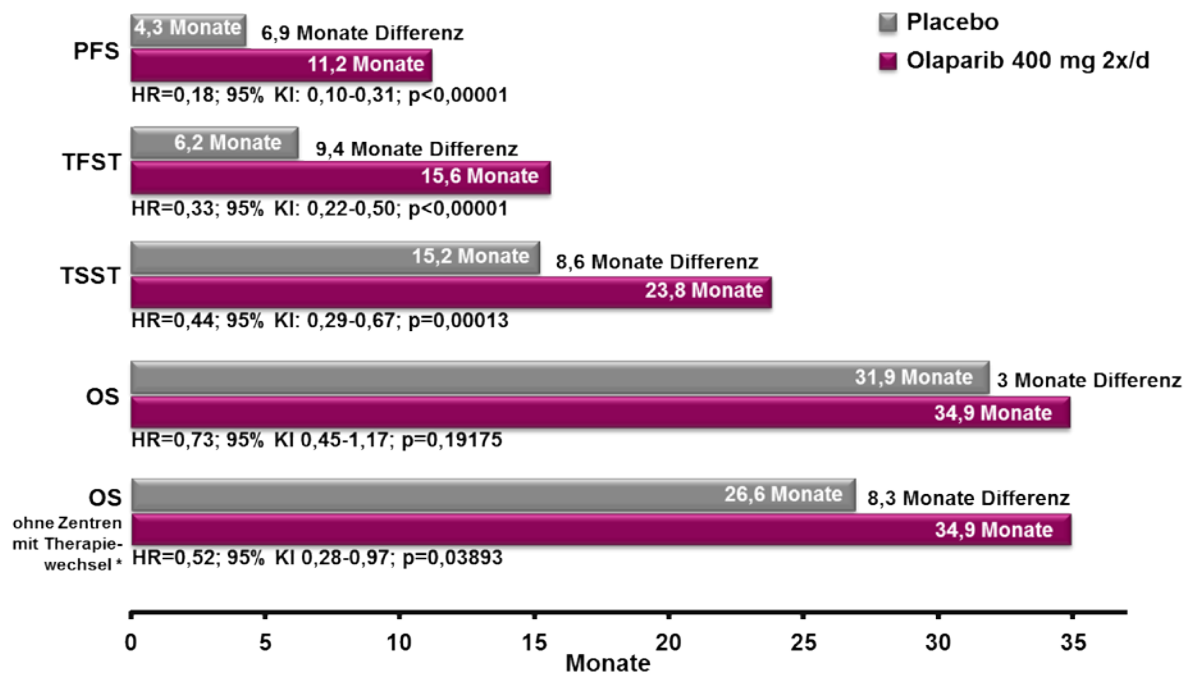


Abbildung 12: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten der Studie 19 für Patientinnen mit *BRCA*-Mutation.

* Gesamtüberleben unter Ausschluss aller Zentren, an denen Studienteilnehmerinnen entblindet wurden und Patientinnen, die in der Studie 19 Placebo eingenommen haben, einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben.

d: Tag, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben, PARP: Polyadenosine

5'-diphosphoribose polymerase, PFS: progressionsfreies Überleben, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie,

TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-O und dessen Subskalen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden der Patientinnen im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Die zur Behandlung eines rezidierten Ovarialkarzinoms zur Verfügung stehenden Therapien haben

vielfältige und oft schwere Nebenwirkungen, die für Patientinnen belastend sind. Rustin *et al.* haben in einer Studie mit 529 Patientinnen mit rezidierten Eierstockkrebs gezeigt, dass eine Chemotherapie die Lebensqualität negativ beeinflusst [35]. Deshalb ist die Entwicklung neuer Therapien, die effektiv das Tumorwachstum stoppen oder verlangsamen oder eine Tumorremission erhalten, ohne dabei einen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu haben, in dieser Indikation besonders erstrebenswert.

Die Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität erfolgte anhand des krankheitsspezifischen und validierten Fragebogens FACT-O und der sich daraus ergebenden ebenfalls validierten Skala TOI sowie der Symptomskala FOSI. Die Rücklaufquote der FACT-O Fragebögen war hoch und betrug innerhalb der *BRCa*m-Population durchschnittlich über alle Erfassungszeitpunkte 87,52% im Olaparib-Arm und 82,56% im Placebo-Arm [52].

In der Studie 19 wurde die Baseline zur Lebensqualität zum Ende der vorherigen Chemotherapie erhoben. Der letzte Erhebungszeitpunkt war bei Absetzen der Studientherapie, somit überwiegend bei einem bestätigten Progress. Nach dem ersten Datenschnitt vom 30.06.2010 wurde die Erhebung der Lebensqualität in der Studie 19 beendet. Die Lebensqualitätsdaten in der Studie 19 umfassen somit die gesamte Dauer der Therapie mit Olaparib/Placebo, aber nicht die Zeiträume der vorherigen und der nachfolgenden Chemotherapie, während derer Veränderungen in der Lebensqualität zu erwarten gewesen wären.

Die Analysen zur patientenberichteten Lebensqualität zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Deskriptiv lässt sich jedoch feststellen, dass die Anteile der Patientinnen mit einer Verbesserung der berichteten Werte für alle ausgewerteten Skalen durchweg im Olaparib-Arm etwas höher lagen als im Placebo-Arm. Eine Verbesserung des FACT-O bzw. TOI erreichten 27,0% bzw. 25,0% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 20,8% bzw. 18,9% der Patientinnen mit Placebo-Therapie. Anhand des Effektschätzers OR zeigte sich jedoch weder für die Lebensqualität-Skala TOI noch für den FACT-O ein statistisch signifikantes Ergebnis (TOI - OR [95%-KI]: 1,37 [0,56;3,46]; $p=0,4916$; FACT-O - OR [95%-KI]: 1,38 [0,58;3,39]; $p=0,4687$). Auch bei Auswertung der Symptomskala FOSI zeigten tendenziell mehr Patientinnen im Olaparib-Arm (21,2%) als Patientinnen im Placebo-Arm (16,1%) eine Verbesserung. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab für den FOSI aber ebenfalls keine statistische Signifikanz (OR [95%-KI]: 1,41 [0,56;3,70]; $p=0,4723$).

Auch die Auswertungen zur Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Lebensqualität zeigten für die Skalen FACT-O und TOI sowie für die Symptomskala FOSI keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Für die Lebensqualität, gemessen anhand der Skala FACT-O, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Zeit bis zur Verschlechterung (3,2 Monate im Olaparib-Arm und 4,4 Monate im Placebo-Arm; HR [95%-KI]: 1,04 [0,65;1,69]; $p=0,86910$). Für die Skala TOI betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Olaparib-Arm 5,7 Monate, während sie im Placebo-Arm 3,7 Monate betrug. Dieser Unterschied erwies sich anhand des HR ebenfalls als statistisch nicht signifikant (HR [95%-KI]: 0,80 [0,48;1,34]; $p=0,39521$). Auch bei

Betrachtung der Symptomskala FOSI war die mediane Dauer bis zur Verschlechterung in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (Olaparib: 2,8 Monate versus Placebo: 3,7 Monate), und die Berechnung des HR ergab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede (HR [95%-KI]: 1,15 [0,74;1,81]; p=0,52975).

Zusätzliche Analysen der Subskalen des FACT-O Fragebogens wurden für das vorliegende Dossier ergänzend durchgeführt, dieses aufgrund ihrer fehlenden Validierung allerdings nur deskriptiv (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Es ergaben sich keine therapeutisch relevanten Erkenntnisse.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Lebensqualitätsdaten in der Studie 19 umfassen die gesamte Therapiedauer mit Olaparib/Placebo bis zum Absetzen der Behandlung. Die Rücklaufquote der Fragebögen war in beiden Behandlungsarmen über alle Erfassungszeitpunkte hoch. Weder die Auswertung zur Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität anhand des FACT-O Fragebogens sowie seiner Subskalen TOI bzw. FOSI noch die Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie aufzeigen. Im Vergleich von Olaparib mit „Beobachtung“ wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität damit gemäß § 5, Abs. 7 AMNutzenV **kein Zusatznutzen** festgestellt. Hierbei ist es aber wichtig hervorzuheben, dass die Lebensqualität während der Dokumentationszeit unter einer Olaparib-Behandlung im Vergleich zur „Beobachtung“ weitgehend stabil bleibt. Dieses verdeutlicht, dass sich die Nebenwirkungen, die unter der Therapie mit Olaparib auftraten, in der Regel nicht wesentlich auf die Lebensqualität der Patientinnen ausgewirkt haben.

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen ist zu beachten, dass die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber „Beobachtung“ als Komparator erfolgt. „Beobachtung“ ist definiert als ein Vorgehen, bei dem keine konkreten medizinischen Maßnahmen regelhaft durchzuführen sind, und die Behandlung ausschließlich patientenindividuell und symptomorientiert nach Ermessen des behandelnden Arztes erfolgt. Demnach wird hier der Vergleich einer biologisch aktiven Substanz mit einem inaktiven Komparator dargestellt, welcher der „Beobachtung“ entspricht. Generell sind bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz, mehr unerwünschte Ereignisse zu erwarten als bei Einnahme eines inaktiven Komparators. Daher müssen für die Interpretation auch die erwünschten Effekte des aktiven Medikamentes berücksichtigt werden. Im Fall von Olaparib ist dies die Verlängerung der Zeit bis zum bestätigten Progress (PFS und TFST), der Zeit bis zum zweiten klinisch bestätigten Progress (TSST), sowie des Gesamtüberlebens. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Im Rahmen der Studie 19 bedingte die Wirksamkeit der Olaparib-Therapie eine deutlich längere Behandlungsdauer mit Olaparib im Vergleich zu Placebo. Die mittlere Behandlungsdauer im Olaparib-Arm betrug 505,4 und im Placebo-Arm 231,5 Tage [16]. Aufgrund dessen ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE im Olaparib-Arm berichtet wird, deutlich erhöht, weil die Patientinnen im Olaparib-Arm mehr als doppelt so lang therapiert und beobachtet wurden. Um diesem Verzerrungsaspekt Rechnung zu tragen, erfolgte die Auswertungen der UE anhand von verschiedenen statistischen Analyseverfahren. Die naiven Raten RR, OR und RD sind aufgrund der längeren Behandlungszeit im Olaparib-Arm zuungunsten der Olaparib-Therapie verzerrt, und aufgrund dessen zwar zur Ableitung des Nebenwirkungsprofils aussagekräftig, jedoch nicht für eine vergleichende Bewertung geeignet. Deshalb wurden zusätzlich das Inzidenzdichteverhältnis für UE und die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE analysiert, da diese Operationalisierungen unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume methodisch berücksichtigen.

Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

Die naiven Analysen (RR, OR, RD) zeigten für die Kategorie „jegliche UE“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Bei methodischer Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer mittels Inzidenzdichten sowie der Zeit bis zum Auftreten eines UE ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Olaparib. Die Inzidenzdichte – also die Anzahl der Patientinnen pro Patientenjahr – betrug im Olaparib-Arm 12,21 und im Placebo-Arm 7,43. Dieser Unterschied war bei Berechnung des Inzidenzdichteverhältnisses statistisch signifikant zuungunsten von Olaparib (IDV [95%-KI]: 1,64 [1,16;2,32]; $p=0,0049$). Die Auswertungen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ergab eine längere mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE im Placebo-Arm (Olaparib: 0,1 Monate; Placebo: 0,3 Monate). Das HR [95%-KI] betrug 1,76 [1,23;2,51] und war zuungunsten von Olaparib statistisch signifikant ($p=0,0019$). Die naiven Analysen (RR, OR, RD) sowie die Kaplan-Meier-Kurve für das erste Auftreten eines UE zeigten deutlich, dass es sich bei der Zielpopulation um schwer erkrankte Patientinnen handelt, bei denen sehr schnell UE auftraten. Bereits im ersten Monat nach Therapiebeginn haben fast alle Patientinnen sowohl unter Olaparib als auch unter Placebo ein UE erlitten (97,3% im Olaparib- und 93,5% im Placebo-Arm).

Anzahl Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Bei Betrachtung der SUE zeigten die naiven Auswertungen einen numerisch höheren Anteil an Patientinnen mit SUE im Olaparib-Arm (21,6%) gegenüber dem Placebo-Arm (9,7%). Der Unterschied erreichte jedoch nur für die RD statistische Signifikanz (RD [95%-KI]: 0,12 [0,00;0,24]; $p=0,0496$). Die Berechnung des RR sowie des OR zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Olaparib- und dem Placebo-Arm. Die Analysen der Inzidenzdichteverhältnisse und der Zeit bis zum Auftreten eines SUE ergaben ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im Olaparib-Arm bei fünf Patientinnen (6,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm) ein. Da kein Therapieabbruch im Placebo-Arm dokumentiert

wurde, war eine formale Analyse der naiven Raten, der Inzidenzdichteverhältnisse sowie der Zeit bis zum ersten Auftreten nicht angezeigt.

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

Anhand der naiven Raten RR, OR und RD ergab sich für die UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Olaparib (Olaparib: 39,2% der Patientinnen; Placebo: 17,7% der Patientinnen; RR [95%-KI]: 2,99 [1,34;6,66]; $p=0,0074$ / OR [95%-KI]: 2,21 [1,20;4,05]; $p=0,0104$ / RD [95%-KI]: 0,21 [0,07;0,36]; $p=0,0041$). Die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 war ebenfalls im Placebo-Arm länger als im Olaparib-Arm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 2,03 [1,07;3,83]; $p=0,0293$). Bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern mit Hilfe der Inzidenzdichten zeigten die Auswertungen hingegen eine vergleichbare Anzahl an Patientinnen mit einem UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 pro Patientenjahr. Das Inzidenzdichteverhältnis war mit einer Dichte von 0,33 im Olaparib-Arm und 0,27 im Placebo-Arm statistisch nicht signifikant unterschiedlich (IDV [95%-KI]: 1,21 [0,61;2,43]; $p=0,5857$).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$

Als spezielle UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die mit einer Häufigkeit von mindestens 5% auftraten, wurden lediglich Anämie sowie Fatigue identifiziert. Eine Anämie trat im Olaparib-Arm mit einer Häufigkeit von 5,4% auf, im Placebo-Arm bei 1,6% der Patientinnen. Fatigue wurde für 8,1% der Patientinnen im Olaparib-Arm und für 1,6% der Patientinnen im Placebo-Arm dokumentiert. Für beide UE ergaben sich anhand der Effektmaße – RR, OR und RD – keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Eine Betrachtung der Inzidenzdichteverhältnisse ergab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ebenso wenig konnte zwischen dem Olaparib- und dem Placebo-Arm ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zum Auftreten von Anämie oder Fatigue festgestellt werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UE) ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Olaparib nicht mit einem aktiven Komparator sondern gegen „Beobachtung“ verglichen wurde und dass sich die mittlere Behandlungs- und Beobachtungsdauer mit 505,4 Tagen im Olaparib-Arm und mit 231,5 Tagen im Placebo-Arm infolge der Wirksamkeit von Olaparib stark unterscheiden. Um methodisch die Unterschiede der Beobachtungszeiten zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der UE zusätzlich zu den naiven Raten (RR, OR und RD) auch mittels der Inzidenzdichteverhältnisse und der Zeit bis zum Auftreten eines UE.

Für die Kategorie „jegliche UE“ konnten mittels der naiven Raten keine Unterschiede gezeigt werden. Anhand der Inzidenzdichteverhältnisse sowie der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE wurde ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Olaparib gesehen. Die Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ergaben eine längere mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE im Placebo-Arm im Vergleich zu Olaparib. Die Kaplan-

Meier-Kurve zeigt, dass es sich bei der Zielpopulation insgesamt um schwer erkrankte Patientinnen handelt, bei denen sehr schnell nach Studienbeginn sowohl unter Olaparib als auch unter Placebo ein UE auftrat.

Für schwerwiegende UE (SUE) ergaben weder die naiven Auswertungen noch die Analysen der Inzidenzdichteverhältnisse und der Zeit bis zum Auftreten eines SUEs einen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von UE war insgesamt klein (5 im Olaparib-Arm und 0 im Vergleichsarm), eine formale Analyse wurde daher nicht vorgenommen.

Für UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurde anhand der naiven Raten RR, OR und RD ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Olaparib ermittelt. Die Zeit bis zum Auftreten eines UE war ebenfalls unter Placebo statistisch signifikant länger als unter Olaparib. Bei Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer mittels der Inzidenzdichteverhältnisse zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Man kann davon ausgehen, dass sich die Patientinnen zu Beginn der Behandlung mit Olaparib infolge der vorherigen zytotoxischen Chemotherapie noch in einer vulnerablen Phase mit beeinträchtigter Regeneration befanden, da die letzte Chemotherapiegabe maximal 8 Wochen zurücklag. Insbesondere da Carboplatin seine zytotoxische Aktivität über eine DNA-Quervernetzungsreaktion entfaltet, damit zum Funktionsverlust der DNA und nachfolgend zum Absterben der Zellen führt, ist davon auszugehen, dass nach Abschluss einer Chemotherapie ein hoher Anteil von Zellen geschädigt ist. Eine sich anschliessende Therapie mit Olaparib, die in die DNA-Reparaturmechanismen eingreift, könnte möglicherweise die Schwere der UE zu Beginn der Therapie intensivieren. Dies passt zu der Beobachtung, dass die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 vermehrt nur am Anfang der Behandlung mit Olaparib auftraten, über die gesamte Therapiedauer aber in beiden Armen vergleichbare Inzidenzdichten unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 beobachtet wurden.

Als spezielle UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit von mindestens 5% wurden Anämie sowie Fatigue identifiziert. Für beide UE ergaben sich mit keiner der drei angewendeten Analysemethoden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit in der Gesamtschau der betrachteten Einzelpunkte **kein Zusatznutzen** durch eine Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu einer „Beobachtung“ ohne aktive Therapie.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen zeigten über alle Endpunkte und alle Subgruppen hinweg keine klinisch relevanten Effektmodifikationen. Somit besteht zwischen den verschiedenen Subpopulationen der Patientinnen eine homogene Wirksamkeit von Olaparib und der Zusatznutzen von Olaparib kann für die Zulassungspopulation als Ganzes abgeleitet werden.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zeigen mit einer Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität), dass eine Behandlung von Patientinnen der Zielpopulation mit Olaparib hinsichtlich der Therapieziele einer Erhaltungstherapie in der vorliegenden Indikation sehr deutliche patientenrelevante Vorteile gegenüber der „Beobachtung“ bietet. Olaparib erzielte im Vergleich zur Vergleichstherapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Zeit bis zum ersten bestätigten Progress, sowie der Zeit bis zum zweiten klinisch bestätigten Progress, wird jedoch begleitet von einem häufigeren Auftreten nicht-schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Ein negativer Einfluß auf die Lebensqualität wurde dabei nicht beobachtet

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** liegt für eine Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“ durch moderate bisher nicht erreichte Verlängerung der Überlebensdauer **ein beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

Eine Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt **bestätigter Progress (PFS, TFST)** ergab **einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“, der sich in einer spürbaren Linderung der Erkrankung begründen lässt.

Weiterhin ergab sich für den Endpunkt **Zweiter klinisch bestätigter Progress (TSST)**, durch Erhaltung der eine im Vergleich beobachteten spürbaren Linderung der Erkrankung, **ein beträchtlicher Zusatznutzen** für Olaparib im Vergleich mit „Beobachtung“.

In Bezug auf die **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** konnte kein Zusatznutzen bei einer Behandlung mit Olaparib im Vergleich mit „Beobachtung“ festgestellt werden.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergab sich in der Gesamtschau der betrachteten Einzelpunkte **kein Zusatznutzen** durch eine Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur „Beobachtung“ ohne aktive Therapie.

Für die Abwägung des Zusatznutzens besteht somit jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen für das Gesamtüberleben, den bestätigten Progress sowie den zweiten klinisch bestätigten Progress.

Es ergibt sich somit in der **Gesamtabwägung ein beträchtlicher Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zu „Beobachtung“.

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 4-47: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>BRCA</i> -mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) <i>high-grade</i> serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik

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

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

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

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

- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Titel	Im Dossier verwendete Datenquellen
D0810C00019	<i>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.</i>	[16, 48-52]

4.7 Referenzliste

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

- [1] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-92.
- [2] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology.* 2014;15(8):852-61.
- [3] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 2014;69(10):594-6.
- [4] Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]; 9. Ausgabe. Verfügbar unter: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/

- [krebs in deutschland 2013.pdf;jsessionid=523002EAA7FE399F9CF7504915AC488C.2 cid290? blob=publicationFile.](#)
- [5] Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. Lancet. 2009;374(9698):1371-82. Epub 2009/10/02.
- [6] Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin. 2011;61(3):183-203. Epub 2011/04/28.
- [7] 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. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Epub 2013/10/23.
- [8] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OLl_Maligne_Ovarialtumoren_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-06_1.pdf.
- [9] Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://cme.medlearning.de/onkologie_heute/ovarialkarzinom/pdf/CME_gesamt.pdf.
- [10] AstraZeneca AB. Lynparza™ 50 mg Hartkapseln. Fachinformation. Stand: Dezember 2014. 2014.
- [11] Kommission der Europäischen Gemeinschaften. Entscheidung der Kommission vom 6-XII-2007 über die Ausweisung des Arzneimittels "Olaparib" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2007 [Zugriffsdatum: 16.01.2015]. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007120635629/dec_35629_de.pdf.
- [12] Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation - Olaparib for the treatment of ovarian cancer. 2014 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]; (EMA/COMP/510787/2007 Rev.2). Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006206.pdf.
- [13] Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Lynparza (olaparib) for the treatment of ovarian cancer. 2015 [Zugriffsdatum: 20.01.2015]; (EMA/COMP/685740/2014). Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/01/WC500180513.pdf.
- [14] G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 16. April 2015). 2015 [Zugriffsdatum: 28.05.2015]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
- [15] G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-082, Olaparib zur Behandlung des Ovarialkarzinoms. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2014.
- [16] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 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 - Clinical Study Report. D0810C00019 Clinical Study Report. 2013.
- [17] G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-033, Olaparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen / rezidierten Ovarialkarzinoms. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012.
- [18] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
- [19] Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008.
- [20] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie - Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010.
- [21] Thigpen JT. Contemporary phase III clinical trial endpoints in advanced ovarian cancer: assessing the pros and cons of objective response rate, progression-free survival, and overall survival. *Gynecologic oncology*. 2015.
- [22] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129.
- [23] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Caprelsa (vandetanib). 2011 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002315/WC500117817.pdf.
- [24] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Inlyta (axitinib). 2012 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002406/WC500127761.pdf.
- [25] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Xalkori (crizotinib). 2012 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002489/WC500130138.pdf.
- [26] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Giotrif (afatinib). 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002280/WC500146640.pdf.
- [27] Bundesverfassungsgericht (BVerfG). Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6. Dezember 2005 - 1 BvR 347/98 -. 1 BvR 347/98 [Internet]. 2005 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]; 1 BvR 347/98. Verfügbar unter: http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html.
- [28] LSG Baden-Württemberg: Möglichkeit der Inanspruchnahme einer Substanz ohne oder außerhalb ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung (off-label-use) zu Lasten der

- gesetzlichen Krankenversicherung - Bestehen eines Anspruchs auf Versorgung mit dem Medikament Herceptin - Behandlung von Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom, L 5 KR 4180/05 ER-B 2005.
- [29] G-BA. Obinutuzumab - Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-584/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
- [30] Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, Friedlander M, Ledermann J, Marth C, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):750-5.
- [31] Sundar S, Wu J, Hillaby K, Yap J, Lilford R. A systematic review evaluating the relationship between progression free survival and post progression survival in advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;125(2):493-9.
- [32] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. 2007 [Zugriffsdatum: 08.01.2014]:[1-19 pp.]. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>.
- [33] Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1642-9. Epub 2009/11/12.
- [34] Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at German Cancer Conference 2014. 2014.
- [35] 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. *The Lancet*. 2010;376(9747):1155-63.
- [36] Basen-Engquist K, Bodurka-Bervers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(6):1809-17. Epub 2001/03/17.
- [37] Chie W-C, Greimel E. Quality of Life of Patients with Ovarian Cancer. In: Farghaly S, Hrsg. *Ovarian Cancer - Clinical and Therapeutic Perspectives*: InTech; 2012.
- [38] Blinman P, Gainford C, Donoghoe M, Martyn J, Blomfield P, Grant P, et al. Feasibility, acceptability and preferences for intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel and cisplatin after optimal debulking surgery for ovarian and related cancers: an ANZGOG study. *Journal of gynecologic oncology*. 2013;24(4):359-66. Epub 2013/10/30.
- [39] Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2013;128(3):573-8. Epub 2012/12/12.
- [40] Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014. Epub 2014/03/04.
- [41] Pokrzywinski R, Secord AA, Havrilesky LJ, Puls LE, Holloway RW, Lewandowski GS, et al. Health-related quality of life outcomes of docetaxel/carboplatin combination therapy vs. sequential therapy with docetaxel then carboplatin in patients with

- relapsed, platinum-sensitive ovarian cancer: results from a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol.* 2011;123(3):505-10. Epub 2011/09/29.
- [42] Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King MT, Wenzel L, Lee CK, et al. Patient-Reported Outcome Results From the Open-Label Phase III AURELIA Trial Evaluating Bevacizumab-Containing Therapy for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014. Epub 2014/04/02.
- [43] ClinicalTrials.gov. Phase II Randomised, Double Blind, Multicentre Study to Assess the Efficacy of AZD2281 in the Treatment of Patients With Platinum Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer Following Treatment With Two or More Platinum Containing Regimens. NCT00753545 [Internet]. 2013 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00753545?term=D0810C00019&rank=1>.
- [44] ICTRP. 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. ACTRN12609000159257 [Internet]. 2013 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000159257>.
- [45] ICTRP. 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 EUCTR2008-003439-18-GB [Internet]. 2012 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003439-18-GB>.
- [46] EU CTR. 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. 2008-003439-18 [Internet]. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003439-18/DE>.
- [47] PharmNet.Bund. 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 2008-003439-18 [Internet]. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__.
- [48] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 4-Month Safety Update - Olaparib Monotherapy as Maintenance Treatment of Patients with Platinum-Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer. 2014.
- [49] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 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 - Clinical Study Report Errata List. D0810C00019 Clinical Study Report Errata List. 2014.
- [50] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 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 - CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM. D0810C00019 Clinical Study Report Addendum. 2014.

- [51] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Study D0810C00019 4 Month Safety Update Tables & Figures. 2014.
- [52] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 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 - Consolidated post-hoc Analyses for benefit assessment pursuant to Section 35a of the German Social Code Book V (SGB V). Post-hoc Analyses D0810C00019. 2015.
- [53] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(3):205-16.
- [54] Scoring FACT-O & TOI. FACT-O Scoring Guidelines (Version 4). 2015.
- [55] Scoring FOSI. FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI) Scoring Guidelines (Version 4). 2015.
- [56] European Medicines Agency (EMA). Concept paper on the need to revise the “Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man” in order to provide guidance on the reporting of safety data from clinical trials. 2015 [Zugriffsdatum: 21.05.2015]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/04/WC500186307.pdf.
- [57] IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [Internet]. 2015 [Zugriffsdatum: 23.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
- [58] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 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 - Statistical Analysis Plan. D0810C00019 Statistical Analysis Plan. 2011.
- [59] Mahner S, Wölber L, Hilpert F, Baumann K, Kommoss S, De Gregorio N, et al. Innovationen in der medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinoms. Gynäkologe. 2014;47:1-8.
- [60] Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v23-30. Epub 2010/06/29.
- [61] Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). BGBl I S 2324 [Internet]. 2010:[5 p.]. Verfügbar unter: <http://bundesrecht.juris.de/am-nutzenv/>.
- [62] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(17):2039-45. Epub 2012/04/25.

- [63] Aravantinos G, Fountzilas G, Kosmidis P, Dimopoulos M, Stathopoulos G, Pavlidis N, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Annals of oncology*. 2005;16(7):1116-22.
- [64] Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin–topotecan and carboplatin–paclitaxel vs carboplatin–paclitaxel. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(20):1547-56.
- [65] Möbus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimmig R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(27):4187-93.
- [66] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96. Epub 2011/12/30.
- [67] Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(29):4699-707.
- [68] Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(19):3107-14.
- [69] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(20):3323-9.
- [70] Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-48, Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50 dargestellt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die aus dieser systematischen Literaturrecherche erhaltenen Studien bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von AstraZeneca durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olaparib im Abschnitt 4.4.2. Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-48 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2015

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	OvidSP
Datum der Suche	20.04.2015
Zeitsegment	Bis Ende März 2015
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	olaparib.mp.	20
2	exp olaparib/	0
3	KU-0059436.mp.	0
4	exp KU-0059436/	0
5	KU0059436.mp.	1
6	exp KU0059436/	0
7	AZD-2281.mp.	0
8	exp AZD-2281/	0
9	AZD2281.mp.	10
10	exp AZD2281/	0
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	21
12	ovar* cancer*.mp.	2129
13	exp ovarian cancer/	1062

#	Suchbegriffe	Ergebnis
14	exp ovary cancer/	1062
15	ovar* carcinoma*.mp.	513
16	exp ovarian carcinoma/	0
17	exp ovary carcinoma/	0
18	ovar* tumo*.mp.	98
19	exp ovarian tumor/	0
20	exp ovarian tumour/	0
21	exp ovary tumor/	0
22	exp ovary tumour/	0
23	ovar* neoplasm*.mp.	1156
24	exp ovarian neoplasm/	1062
25	exp ovary neoplasm/	1062
26	peritone* cancer*.mp.	100
27	exp peritoneum cancer/	0
28	exp peritoneal cancer/	0
29	peritone* carcinoma*.mp.	92
30	exp peritoneum carcinoma/	0
31	exp peritoneal carcinoma/	0
32	peritone* tumo*.mp.	8
33	exp peritoneum tumor/	0
34	exp peritoneum tumour/	0
35	exp peritoneal tumor/	0
36	exp peritoneal tumour/	0
37	peritone* neoplasm*.mp.	139

#	Suchbegriffe	Ergebnis
38	exp peritoneum neoplasm/	0
39	exp peritoneal neoplasm/	136
40	fallopian tube cancer*.mp.	25
41	fallopian tube carcinoma*.mp.	5
42	exp fallopian tube cancer/	30
43	exp fallopian tube carcinoma/	0
44	fallopian tube tumo*.mp.	0
45	exp fallopian tube tumor/	0
46	exp fallopean tube tumour/	0
47	fallopian tube neoplasm*.mp.	31
48	exp fallopian tube neoplasm/	30
49	endocrine gland cancer*.mp.	0
50	endocrine gland carcinoma*.mp.	0
51	exp endocrine gland cancer/	2459
52	exp endocrine gland carcinoma/	2459
53	endocrine gland tumo*.mp.	0
54	exp endocrine gland tumor/	0
55	exp endocrine gland tumour/	0
56	endocrine gland neoplasm*.mp.	3
57	exp endocrine gland neoplasm/	2459
58	genital cancer*.mp.	6
59	genital carcinoma*.mp.	3
60	exp genital cancer/	0
61	exp genital carcinoma/	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
62	genital tumo*.mp.	3
63	exp genital tumor/	0
64	exp genital tumour/	0
65	genital neoplasm*.mp.	221
66	exp genital neoplasm/	0
67	oviduct* cancer*.mp.	0
68	oviduct* carcinoma*.mp.	0
69	exp oviduct cancer/	0
70	exp oviduct carcinoma/	0
71	oviduct* tumo*.mp.	0
72	exp oviduct tumor/	0
73	exp oviduct tumour/	0
74	oviduct* neoplasm*.mp.	0
75	exp oviduct neoplasm/	0
76	uterine tube cancer*.mp.	0
77	uterine tube carcinoma*.mp.	16
78	exp uterine tube cancer/	0
79	exp uterine tube carcinoma/	0
80	uterine tube tumo*.mp.	5
81	exp uterine tube tumor/	0
82	exp uterine tube tumour/	0
83	uterine tube neoplasm*.mp.	3
84	exp uterine tube neoplasm/	0
85	salpinx cancer*.mp.	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
86	salpinx carcinoma*.mp.	0
87	exp salpinx cancer/	0
88	exp salpinx carcinoma/	0
89	salpinx tumo*.mp.	0
90	exp salpinx tumor/	0
91	exp salpinx tumour/	0
92	salpinx neoplasm*.mp.	0
93	exp salpinx neoplasm/	0
94	utero tubal cancer*.mp.	0
95	utero tubal carcinoma*.mp.	0
96	exp utero tubal cancer/	0
97	exp utero tubal carcinoma/	0
98	utero tubal tumo*.mp.	0
99	exp utero tubal tumor/	0
100	exp utero tubal tumour/	0
101	utero tubal neoplasm*.mp.	0
102	exp utero tubal neoplasm/	0
103	ovarian tube cancer*.mp.	0
104	ovarian tube carcinoma*.mp.	0
105	exp ovarian tube cancer/	0
106	exp ovarian tube carcinoma/	0
107	ovarian tube tumo*.mp.	0
108	exp ovarian tube tumor/	0
109	exp ovarian tube tumour/	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
110	ovarian tube neoplasm*.mp.	0
111	exp ovarian tube neoplasm/	0
112	abdominal cancer*.mp.	32
113	abdominal carcinoma*.mp.	4
114	exp abdominal cancer/	0
115	exp abdominal carcinoma/	0
116	abdominal tumo*.mp.	25
117	exp abdominal tumor/	0
118	exp abdominal tumour/	0
119	abdominal neoplasm*.mp.	95
120	exp abdominal neoplasm/	251
121	ovar* disease*.mp.	141
122	adnex* disease*.mp.	30
123	exp ovary disease/	0
124	exp ovarian disease/	2239
125	exp adnexal disease/	2696
126	exp adnexa disease/	0
127	gynecolo* disease*.mp.	59
128	exp gynecologic disease/	9896
129	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128	13467

#	Suchbegriffe	Ergebnis
130	11 and 129	14

Tabelle 4-49 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2015 April 17

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	OvidSP
Datum der Suche	20.04.2015
Zeitsegment	1947 bis 17.04.2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [70]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	olaparib.mp.	1343
2	exp olaparib/	1311
3	KU-0059436.mp.	116
4	exp KU-0059436/	1311
5	KU0059436.mp.	1
6	exp KU0059436/	1311
7	AZD-2281.mp.	404
8	exp AZD-2281/	1311
9	AZD2281.mp.	152
10	exp AZD2281/	1311
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	1408
12	ovar* cancer*.mp.	72827
13	exp ovarian cancer/	83200
14	exp ovary cancer/	83200
15	ovar* carcinoma*.mp.	29421
16	exp ovarian carcinoma/	23584
17	exp ovary carcinoma/	23584
18	ovar* tumo*.mp.	36549
19	exp ovarian tumor/	109105

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	exp ovarian tumour/	109105
21	exp ovary tumor/	109105
22	exp ovary tumour/	109105
23	ovar* neoplasm*.mp.	5404
24	exp ovarian neoplasm/	109105
25	exp ovary neoplasm/	109105
26	peritone* cancer*.mp.	3236
27	exp peritoneum cancer/	10483
28	exp peritoneal cancer/	10483
29	peritone* carcinoma*.mp.	3945
30	exp peritoneum carcinoma/	2340
31	exp peritoneal carcinoma/	0
32	peritone* tumo*.mp.	4877
33	exp peritoneum tumor/	18569
34	exp peritoneum tumour/	18569
35	exp peritoneal tumor/	18569
36	exp peritoneal tumour/	18569
37	peritone* neoplasm*.mp.	397
38	exp peritoneum neoplasm/	0
39	exp peritoneal neoplasm/	18569
40	fallopian tube cancer*.mp.	505
41	fallopian tube carcinoma*.mp.	520
42	exp fallopian tube cancer/	0
43	exp fallopian tube carcinoma/	1666

#	Suchbegriffe	Ergebnis
44	fallopian tube tumo*.mp.	35
45	exp fallopian tube tumor/	1000
46	exp fallopean tube tumour/	0
47	fallopian tube neoplasm*.mp.	63
48	exp fallopian tube neoplasm/	1000
49	endocrine gland cancer*.mp.	6
50	endocrine gland carcinoma*.mp.	1
51	exp endocrine gland cancer/	0
52	exp endocrine gland carcinoma/	0
53	endocrine gland tumo*.mp.	18
54	exp endocrine gland tumor/	0
55	exp endocrine gland tumour/	0
56	endocrine gland neoplasm*.mp.	26
57	exp endocrine gland neoplasm/	370745
58	genital cancer*.mp.	1076
59	genital carcinoma*.mp.	660
60	exp genital cancer/	354294
61	exp genital carcinoma/	0
62	genital tumo*.mp.	453
63	exp genital tumor/	0
64	exp genital tumour/	0
65	genital neoplasm*.mp.	346
66	exp genital neoplasm/	0
67	oviduct* cancer*.mp.	11

#	Suchbegriffe	Ergebnis
68	oviduct* carcinoma*.mp.	6
69	exp oviduct cancer/	0
70	exp oviduct carcinoma/	1666
71	oviduct* tumo*.mp.	6
72	exp oviduct tumor/	1000
73	exp oviduct tumour/	1000
74	oviduct* neoplasm*.mp.	4
75	exp oviduct neoplasm/	0
76	uterine tube cancer*.mp.	69
77	uterine tube carcinoma*.mp.	1671
78	exp uterine tube cancer/	0
79	exp uterine tube carcinoma/	1666
80	uterine tube tumo*.mp.	1000
81	exp uterine tube tumor/	1000
82	exp uterine tube tumour/	1000
83	uterine tube neoplasm*.mp.	1
84	exp uterine tube neoplasm/	0
85	salpinx cancer*.mp.	1
86	salpinx carcinoma*.mp.	2
87	exp salpinx cancer/	0
88	exp salpinx carcinoma/	0
89	salpinx tumo*.mp.	0
90	exp salpinx tumor/	0
91	exp salpinx tumour/	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
92	salpinx neoplasm*.mp.	0
93	exp salpinx neoplasm/	0
94	utero tubal cancer*.mp.	0
95	utero tubal carcinoma*.mp.	0
96	exp utero tubal cancer/	0
97	exp utero tubal carcinoma/	0
98	utero tubal tumo*.mp.	0
99	exp utero tubal tumor/	0
100	exp utero tubal tumour/	0
101	utero tubal neoplasm*.mp.	0
102	exp utero tubal neoplasm/	0
103	ovarian tube cancer*.mp.	0
104	ovarian tube carcinoma*.mp.	1
105	exp ovarian tube cancer/	0
106	exp ovarian tube carcinoma/	0
107	ovarian tube tumo*.mp.	0
108	exp ovarian tube tumor/	0
109	exp ovarian tube tumour/	0
110	ovarian tube neoplasm*.mp.	0
111	exp ovarian tube neoplasm/	0
112	abdominal cancer*.mp.	1855
113	abdominal carcinoma*.mp.	224
114	exp abdominal cancer/	14637
115	exp abdominal carcinoma/	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
116	abdominal tumo*.mp.	7202
117	exp abdominal tumor/	34310
118	exp abdominal tumour/	34310
119	abdominal neoplasm*.mp.	296
120	exp abdominal neoplasm/	34310
121	ovar* disease*.mp.	24373
122	adnex* disease*.mp.	3206
123	exp ovary disease/	159864
124	exp ovarian disease/	159864
125	exp adnexal disease/	177570
126	exp adnexa disease/	177570
127	gynecolo* disease*.mp.	14279
128	exp gynecologic disease/	545254
129	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128	960442
130	11 and 129	668
131	random*.tw.	981332
132	placebo*.mp.	352928
133	double-blind*.tw.	159124
134	131 or 132 or 133	1206844
135	130 and 134	147

Tabelle 4-50 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	OvidSP
Datum der Suche	20.04.2015
Zeitsegment	1946 bis 20.04.2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [70]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	olaparib.mp.	375
2	exp olaparib/	0
3	KU-0059436.mp.	13
4	exp KU-0059436/	0
5	KU0059436.mp.	2
6	exp KU0059436/	0
7	AZD-2281.mp.	161
8	exp AZD-2281/	0
9	AZD2281.mp.	77
10	exp AZD2281/	0
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	453
12	ovar* cancer*.mp.	38189
13	exp ovarian cancer/	66075
14	exp ovary cancer/	66075
15	ovar* carcinoma*.mp.	12830
16	exp ovarian carcinoma/	0
17	exp ovary carcinoma/	0
18	ovar* tumo*.mp.	11916

#	Suchbegriffe	Ergebnis
19	exp ovarian tumor/	177
20	exp ovarian tumour/	0
21	exp ovary tumor/	0
22	exp ovary tumour/	0
23	ovar* neoplasm*.mp.	65057
24	exp ovarian neoplasm/	66075
25	exp ovary neoplasm/	66075
26	peritone* cancer*.mp.	757
27	exp peritoneum cancer/	0
28	exp peritoneal cancer/	0
29	peritone* carcinoma*.mp.	2654
30	exp peritoneum carcinoma/	0
31	exp peritoneal carcinoma/	0
32	peritone* tumo*.mp.	601
33	exp peritoneum tumor/	0
34	exp peritoneum tumour/	0
35	exp peritoneal tumor/	0
36	exp peritoneal tumour/	0
37	peritone* neoplasm*.mp.	11889
38	exp peritoneum neoplasm/	0
39	exp peritoneal neoplasm/	12320
40	fallopian tube cancer*.mp.	268
41	fallopian tube carcinoma*.mp.	376
42	exp fallopian tube cancer/	2371

#	Suchbegriffe	Ergebnis
43	exp fallopian tube carcinoma/	0
44	fallopian tube tumo*.mp.	25
45	exp fallopian tube tumor/	0
46	exp fallopean tube tumour/	0
47	fallopian tube neoplasm*.mp.	2376
48	exp fallopian tube neoplasm/	2371
49	endocrine gland cancer*.mp.	6
50	endocrine gland carcinoma*.mp.	0
51	exp endocrine gland cancer/	234779
52	exp endocrine gland carcinoma/	234779
53	endocrine gland tumo*.mp.	17
54	exp endocrine gland tumor/	0
55	exp endocrine gland tumour/	0
56	endocrine gland neoplasm*.mp.	802
57	exp endocrine gland neoplasm/	234779
58	genital cancer*.mp.	699
59	genital carcinoma*.mp.	336
60	exp genital cancer/	0
61	exp genital carcinoma/	0
62	genital tumo*.mp.	256
63	exp genital tumor/	0
64	exp genital tumour/	0
65	genital neoplasm*.mp.	13874
66	exp genital neoplasm/	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
67	oviduct* cancer*.mp.	9
68	oviduct* carcinoma*.mp.	7
69	exp oviduct cancer/	0
70	exp oviduct carcinoma/	0
71	oviduct* tumo*.mp.	5
72	exp oviduct tumor/	0
73	exp oviduct tumour/	0
74	oviduct* neoplasm*.mp.	5
75	exp oviduct neoplasm/	0
76	uterine tube cancer*.mp.	1
77	uterine tube carcinoma*.mp.	2
78	exp uterine tube cancer/	0
79	exp uterine tube carcinoma/	0
80	uterine tube tumo*.mp.	0
81	exp uterine tube tumor/	0
82	exp uterine tube tumour/	0
83	uterine tube neoplasm*.mp.	1
84	exp uterine tube neoplasm/	0
85	salpinx cancer*.mp.	1
86	salpinx carcinoma*.mp.	2
87	exp salpinx cancer/	0
88	exp salpinx carcinoma/	0
89	salpinx tumo*.mp.	0
90	exp salpinx tumor/	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
91	exp salpinx tumour/	0
92	salpinx neoplasm*.mp.	0
93	exp salpinx neoplasm/	0
94	utero tubal cancer*.mp.	0
95	utero tubal carcinoma*.mp.	0
96	exp utero tubal cancer/	0
97	exp utero tubal carcinoma/	0
98	utero tubal tumo*.mp.	0
99	exp utero tubal tumor/	0
100	exp utero tubal tumour/	0
101	utero tubal neoplasm*.mp.	0
102	exp utero tubal neoplasm/	0
103	ovarian tube cancer*.mp.	0
104	ovarian tube carcinoma*.mp.	0
105	exp ovarian tube cancer/	0
106	exp ovarian tube carcinoma/	0
107	ovarian tube tumo*.mp.	0
108	exp ovarian tube tumor/	0
109	exp ovarian tube tumour/	0
110	ovarian tube neoplasm*.mp.	0
111	exp ovarian tube neoplasm/	0
112	abdominal cancer*.mp.	334
113	abdominal carcinoma*.mp.	151
114	exp abdominal cancer/	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
115	exp abdominal carcinoma/	0
116	abdominal tumo*.mp.	1821
117	exp abdominal tumor/	0
118	exp abdominal tumour/	0
119	abdominal neoplasm*.mp.	8031
120	exp abdominal neoplasm/	26934
121	ovar* disease*.mp.	6296
122	adnex* disease*.mp.	1847
123	exp ovary disease/	0
124	exp ovarian disease/	90079
125	exp adnexal disease/	103311
126	exp adnexa disease/	0
127	gynecolo* disease*.mp.	3562
128	exp gynecologic disease/	372981
129	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128	588885
130	11 and 129	158
131	randomized.mp.	599196
132	randomized controlled trial.pt.	392167
133	placebo.mp.	166440
134	131 or 132 or 133	650228

#	Suchbegriffe	Ergebnis
135	130 and 134	16

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	20.04.2015
Suchstrategie	(ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR peritoneal cancer) [Condition] AND (olaparib OR AZD2281 OR AZD-2281 OR KU-0059436 OR KU0059436) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	17

Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab 17 Treffer.

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	20.04.2015
Suchstrategie	(ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR peritoneal cancer) [Condition] AND (olaparib OR AZD2281 OR AZD-2281 OR KU-0059436 OR KU0059436) [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	64 Einträge für 25 Studien

Die Datenbankabfrage über WHO-ICTRP ergab 64 Treffer, entsprechend 25 Studien.

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.04.2015
Suchstrategie	(ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR peritoneal cancer) AND (olaparib OR AZD2281 OR AZD-2281 OR KU-0059436 OR KU0059436)((Phase Two OR Phase Three OR Phase Four) [Select Trial Phase]
Treffer	7

Die Datenbankabfrage über EU-CTR ergab 7 Treffer.

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.04.2015
Suchstrategie	"ovarian cancer" (Title) OR "ovarian cancer" (Medical condition) OR "fallopian tube cancer" (Title) OR "fallopian tube cancer" (Medical condition) OR "primary peritoneal ovarian cancer" (Title) OR "primary peritoneal ovarian cancer" (Medical condition) OR "peritoneal cancer" (Title) OR "peritoneal cancer" (Medical condition) AND "?olaparib?" (Active substance) AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") (Trial Phase Filter)
Treffer	4

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.04.2015
Suchstrategie	"ovarian cancer" (Title) OR "ovarian cancer" (Medical condition) OR "fallopian tube cancer" (Title) OR "fallopian tube cancer" (Medical condition) OR "primary peritoneal ovarian cancer" (Title) OR "primary peritoneal ovarian cancer" (Medical condition) OR "peritoneal cancer" (Title) OR "peritoneal cancer" (Medical condition) AND "?AZD2281?" (Active substance) AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") (Trial Phase Filter)
Treffer	0

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.04.2015
Suchstrategie	"ovarian cancer" (Title) OR "ovarian cancer" (Medical condition) OR "fallopian tube cancer" (Title) OR "fallopian tube cancer" (Medical condition) OR "primary peritoneal ovarian cancer" (Title) OR "primary peritoneal ovarian cancer" (Medical condition) OR "peritoneal cancer" (Title) OR "peritoneal cancer" (Medical condition) AND "?AZD-2281?" (Active substance) AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") (Trial Phase Filter)
Treffer	0

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.04.2015
Suchstrategie	"ovarian cancer" (Title) OR "ovarian cancer" (Medical condition) OR "fallopian tube cancer" (Title) OR "fallopian tube cancer" (Medical condition) OR "primary peritoneal ovarian cancer" (Title) OR "primary peritoneal ovarian cancer" (Medical condition) OR "peritoneal cancer" (Title) OR "peritoneal cancer" (Medical condition) AND "?KU-0059436?" (Active substance) AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") (Trial Phase Filter)
Treffer	0

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.04.2015
Suchstrategie	"ovarian cancer" (Title) OR "ovarian cancer" (Medical condition) OR "fallopian tube cancer" (Title) OR "fallopian tube cancer" (Medical condition) OR "primary peritoneal ovarian cancer" (Title) OR "primary peritoneal ovarian cancer" (Medical condition) OR "peritoneal cancer" (Title) OR "peritoneal cancer" (Medical condition) AND "?KU0059436?" (Active substance) AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") (Trial Phase Filter)
Treffer	0

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.04.2015
Suchstrategie	"eierstockkrebs" (Title) OR "eierstockkrebs" (Medical condition) OR "ovarialkarzinom" (Title) OR "ovarialkarzinom" (Medical condition) OR "eileiterkrebs" (Title) OR "eileiterkrebs" (Medical condition) OR "peritonealkarzinom" (Title) OR "peritonealkarzinom" (Medical condition) AND "?olaparib?" (Active substance) AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") (Trial Phase Filter)
Treffer	0

Die Datenbankabfrage über PharmNet.Bund ergab 4 Treffer.

Die Suchen in den vier berücksichtigten Studienregistern wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-51 (Anhang): Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[1]	Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Phase II randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). J Clin Oncol. 2011;29 (15, Suppl.):5003.	A7: keine Vollpublikation, kurze Zusammenfassung der Studie (Abstract)
[2]	Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin Gordon J. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm). J Clin Oncol. 2013;31 (15, Suppl.): 5505	A7: keine Vollpublikation, kurze Zusammenfassung der Studie (Abstract)
[3]	Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote IB, Rustin GJS, et al. Analysis of intermediate clinical endpoints from a Phase II trial of olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). Gynecologic Oncology Conference: 45th Annual Meeting on Women's Cancer of the Society of Gynecologic Oncology, SGO. 2014;133 (pp 54-55).	A7: keine Vollpublikation, kurze Zusammenfassung der Studie (Abstract)
[4]	Moore KN, Di Silvestro P, Lowe ES, Garnett S, Pujade-Lauraine E. SOLO1 and SOLO2: Randomized phase III trials of olaparib in patients (pts) with ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (BRCAm). Journal of Clinical Oncology Conference. 2014;32 (15 SUPPL. 1).	A4, A7: keine Vollpublikation, kurze Zusammenfassung der Studie (Abstract); keine Daten präsentiert
[5]	Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Phase 2 randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). International Journal of Gynecological Cancer. 2011; 21:12 SUPPL. 3(S13).	A7: keine Vollpublikation, kurze Zusammenfassung der Studie (Abstract)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-52 (Anhang): im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Olaparib

ClinicalTrials.gov			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[1]	NCT00494442	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494442	A5: keine RCT
[2]	NCT00628251	Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628251	A3: falscher Komparator
[3]	NCT00679783	Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679783	A5: keine RCT
[4]	NCT01078662	Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078662	A5: keine RCT
[5]	NCT01081951	Study to Compare the Efficacy and Safety of Olaparib When Given in Combination With Carboplatin and Paclitaxel, Compared With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081951	A2: falsche Intervention (Kombitherapie)

[6]	NCT01116648	Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116648	A3: falscher Komparator
[7]	NCT01650376	Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650376	A2: falsche Intervention (Kombitherapie)
[8]	NCT01661868	Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661868	A5: keine RCT
[9]	NCT01844986	Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844986	A7: keine Daten
[10]	NCT01874353	Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874353	A7: keine Daten
[11]	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208375	A2: falsche Intervention (Kombitherapie)
[12]	NCT02264678	Ascending Doses of AZD6738 in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264678	A5: keine RCT
[13]	NCT02282020	Olaparib Treatment in Relapsed Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282020	A3: falscher Komparator
[14]	NCT02340611	A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340611	A5: keine RCT

[15]	NCT02345265	Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345265	A5: keine RCT
[16]	NCT02392676	Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392676	A7: keine Daten
ICTRP Search Portal			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[17]	ACTRN12613000924752	ANZ 1103 Study of Olaparib Clinical Effect in Patients with Breast Cancer or Ovarian Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000924752	A5: keine RCT
[18]	EUCTR2006-006459-10-DE	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated ovarian cancer. - ICEBERG. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006459-10-DE	A5: keine RCT (Dublette zu NCT00494442)
[19]	EUCTR2007-007622-22-GB	A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Liposomal Doxorubicin Given Monthly in Patients With Advanced BRCA1 or BRCA2 Associated Ovarian Cancer Who Have Failed Previous Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007622-22-GB	A3: falscher Komparator (Dublette zu NCT00628251)
[20]	EUCTR2009-015970-36-NL	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Paclitaxel Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015970-36-NL	A2: falsche Intervention (Kombitherapie)/Dublette zu NCT01081951

[21]	EUCTR2013-001211-75-GB	Olaparib treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer patients after Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001211-75-GB	Dublette zu NCT01874353
[22]	EUCTR2014-002014-22-HU	An open label, single center, non-randomised, phase II study of efficacy Olaparib in patients with BRCA mutation positive previously treated advanced ovarian cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002014-22-HU	A5: keine RCT
[23]	NCT00516373	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516373	A5: keine RCT
[24]	NCT00516724	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516724	A2: falsche Intervention (Kombitherapie)
[25]	NCT00628251	Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00628251	A3: falscher Komparator
[26]	NCT00679783	Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679783	A5: keine RCT
[27]	NCT01116648	Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116648	A3: falscher Komparator
[28]	NCT01237067	Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237067	A5: keine RCT

[29]	NCT01623349	Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623349	A2: falsche Intervention (Kombitherapie)
[30]	NCT01650376	Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650376	A2: falsche Intervention (Kombitherapie)
[31]	NCT01661868	Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01661868	A5: keine RCT
[32]	NCT01844986	Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844986	A7: keine Daten
[33]	NCT01874353	Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874353	A7: keine Daten
[34]	NCT02121990	Dose-Escalation Study of Intraperitoneal (IP) Cisplatin, IV/IP Paclitaxel, IV Bevacizumab, and Oral Olaparib for Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121990	A1: falsche Population (newly diagnosed OC)
[35]	NCT02264678	Ascending Doses of AZD6738 in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264678	A5: keine RCT
[36]	NCT02282020	Olaparib Treatment in Relapsed Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02282020	A3: falscher Komparator

[37]	NCT02340611	A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340611	A5: keine RCT
[38]	NCT02345265	Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345265	A5: keine RCT
[39]	NCT02392676	Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392676	A7: keine Daten
EU-CTR			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[40]	2006-006459-10	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006459-10	A5: keine RCT (Dublette zu NCT00494442)
[41]	2007-007622-22	A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Lipo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007622-22	A3: falscher Komparator (Dublette zu NCT00628251)
[42]	2009-015970-36	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36	A2: falsche Intervention (Kombitherapie)/Dublette zu NCT01081951

[43]	2013-001211-75	A Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Comple.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75	A7: keine Daten (Dublette zu NCT01874353)
[44]	2013-001551-13	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 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001551-13	A7: keine Daten (Dublette zu NCT01844986)
[45]	2014-003438-20	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20	A3: falscher Komparator
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[46]	2006-006459-10	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated ovarian cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5: keine RCT (Dublette zu NCT00494442)
[47]	2007-007622-22	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Liposomal Doxorubicin Given Monthly in Patients With Advanced BRCA1- or BRCA2-Associated Ovarian Cancer Who Have Failed Previous Platinum-Based Chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3: falscher Komparator (Dublette zu NCT00628251)

[48]	2009-015970-36	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Olaparib in Combination with Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.04.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2: falsche Intervention (Kombitherapie)/Dublette zu NCT01081951
------	----------------	--	--

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-53 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 4-53 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-53 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D0810C00019

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib gegenüber Placebo bei Patientinnen mit Platin-sensitivem serösen Ovarialkarzinomrezidiv nach Behandlung mit zwei oder mehr Platin-haltigen Chemotherapien.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-II-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Änderungen der Einschlusskriterien:</u> - Einschlusskriterium 3: Histologisch gesicherte Diagnose eines serösen Ovarialkarzinoms oder eines Ovarialkarzinomrezidiv mit histologisch gesicherten serösen Tumortyp oder einer serösen Komponente. Es wurde klargestellt, dass eine histologisch gesicherte Diagnose für die Studienteilnahme vorliegen muss - Einschlusskriterium 4: a) Patientinnen müssen vor Studieneinschluss mindestens 2 Platin-haltigen Chemotherapien erhalten haben, und sie müssen als platin-sensitiv eingestuft worden sein; d.h. sie müssen nach Abschluss der vorletzten platinbasierten Chemotherapie länger als 6 Monate rezidivfrei gewesen sein b) Die zuletzt vor Studieneinschluss gegebene Chemotherapie muss platinhaltig gewesen sein. Die Patientinnen müssen auf die zuletzt gegebene Chemotherapie angesprochen haben (partiell oder vollständiges Ansprechen) Beginn der Studienbehandlung (Randomisierung) innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der platinhaltigen Chemotherapie Gabe von mindestens 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungszyklen während der zuletzt gegebenen Chemotherapie. Es wurde klargestellt: - dass bei Studieneinschluss ein Tumoransprechen bestehen sollte; - dass Patientinnen mit einer schlechten Prognose, die <4 Chemotherapiezyklen erhalten haben, nicht teilnehmen dürfen; - dass das Zeitfenster für die Randomisierung von 6 auf 8 Wochen nach der letzten Gabe der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapie verlängert wurde - dass die vorletzte und letzte platinhaltigen Chemotherapie nicht unmittelbar aufeinander folgen mussten. . • Einschlusskriterium 6: Cancer-Antigen 125 (CA-125) Werte vor Studienbehandlung mussten folgende Kriterien erfüllen: - wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden - wenn der erste ermittelte Wert oberhalb des Normwertbereich war, musste der Tumormarkers nach 7 Tagen oder später erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert $\geq 15\%$ als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet Die ursprüngliche Restriktion Patientinnen mit einem Anstieg des CA-125 von <10% zwischen zwei Bestimmungen vor Studienbehandlung, auszuschliessen, wurde von den Prüfern als nicht adäquat angesehen. Ziel des Einschlusskriteriums war die Rekrutierung von Patientinnen mit einer progredienten Erkrankung auszuschliessen. Mit der Anpassung des Einschlusskriteriums wurden die aufgeführten Aspekte berücksichtigt, und die Anzahl der auszuschliessenden Patientinnen sollte minimiert werden. Um Patienten weniger zu belasten wurde auf eine erneute Bestimmung des CA-125 verzichtet, wenn der erste Wert im Normwertbereich war. Einschlusskriterium 10:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachweis für kein Vorliegen einer Schwangerschaft durch einen negativen Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 vor Studientherapie bei Frauen im gebärfähigen Alter; oder Nachweis eines postmenopausalen Status durch: - natürliche Menopause mit letzter Menses > 1 Jahr zurückliegend - Radio-induzierte Oophrectomy mit letzter Menses >1 Jahr zurückliegend - Chemo-induzierte Menopause mit einem Zeitintervall >1 Jahr nach letzter Menses - (Follikel stimulierendes Hormon, Lutein stimulierendes Hormon und Östradiol im Plasma im postmenopausalen Bereich (entsprechend der lokalen Normwerte) _ chirurgische Sterilisation (bilaterale Oophrektomie oder Hysterektomie) Es wurde klargestellt, dass ein Schwangerschaftstest im Screening innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn (anstatt von 7 Tagen), durchgeführt werden konnte.. <u>Änderung der Ausschlusskriterien:</u> <u>Ausschlusskriterium 1:</u> <u>Patientinnen mit low-grade Ovarialkarzinom Grade G1</u> <u>Klarstellung, dass low-grade (Grade G1) seröse Ovarialkarzinome ausgeschlossen sind</u> <u>Ausschlusskriterium 4:</u> <u>Patientinnen mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ behandelt, duktales Karzinom in situ (DCIS), Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befall des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der Erkrankung seit ≥5 Jahren</u> <u>Dieses Ausschlusskriterium wurde angepasst und präzisiert, nachdem Prüfarzte zurückgemeldet haben, dass Patientinnen mit einem duktalem Karzinom in situ (DCIS) oder Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 nicht von der Studie ausgeschlossen wurden, da diese Erkrankungen der Studienteilnehmerinnen aus Sicht der Prüfarzte die Studienergebnisse nicht</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		beeinträchtigen/verzerrten werden. . <u>Ausschlusskriterium 7:</u> Größere Operation innerhalb von 2 Wochen nach Studienbeginn; Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen Anpassung des Kriteriums zur Verkürzung des Zeitraums zwischen der einer vorherigen Operation und der Studienbehandlung von 4 auf 2 Wochen, um einen unangemessenen Ausschluss von Patienten zu vermeiden. <u>Änderung von Restriktionen:</u> • Klarstellung, dass Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) während der Studienbehandlung erlaubt war .
4	Probanden / Patienten	326 eingeschlossene Patientinnen in die Studie 265 randomisierte Patientinnen in der Studie
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Schriftliche Einverständniserklärung für die Studienteilnahme vor Durchführung jeglicher studienspezifischer Untersuchungen. 2. Alter ≥ 18 Jahre. 3. Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines serösen Ovarialkarzinoms oder eines Ovarialkarzinomrezidiv mit histologisch gesicherten serösen Tumortyp oder einer serösen Komponente (einschließlich eines primären Peritoneal- und Tubenkarzinoms); Einschliesslich Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv und makroskopischen Peritonealmetastasen, außerhalb der Pelvis oder mit Fernmetastasen. Patientinnen mit Rückenmarks-kompression können an der Studie teilnehmen, wenn sie therapiert werden/wurden und ein Nachweis für eine klinisch stabilen Erkrankung für mind. 28 Tage vorliegt. 4. Patientinnen müssen mindestens zwei Platin-haltige Therapien (z. B. Carboplatin oder Cisplatin) erhalten und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		abgeschlossen haben. a) Für die vorletzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss: Patientinnen mussten als platin-sensitiv nach dieser Therapie eingestuft worden sein (d.h. Auftreten eines erneuten Rezidivs nach >6 Monate oder später nach der letzten Gabe der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie) b) Für die zuletzt gegebene Chemotherapie vor Studieneinschluss: Patientinnen müssen eine Platin-haltige Therapie erhalten haben Die Patientinnen müssen auf die Chemotherapie stabil und objektiv angesprochen haben (partiell (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR)) und Erhaltung des Ansprechens für einen Studieneintritt. Bestätigung des Tumroansprechens entsprechend RECIST (die Untersuchung des Tumorstatus musste nicht nach ≥ 4 Wochen erneut bestätigt werden) nicht nötig) und/oder entsprechend CA-125 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Response (im Vergleich zur letzten Bestimmung vor Studientherapie mindestens 50% Reduktion des CA-125 Tumormarkers und Bestätigung nach 28 Tagen). Beginn der Studienbehandlung innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der platinhaltigen Chemotherapie Chemotherapiea musste mindestens vier Behandlungszyklen umfassen Hinweis: Die zwei Platin-haltigen Therapien mussten nicht unmittelbar auf einander folgen. Wenn z. B. Patientinnen Topotecan zwischen der vorletzten und letzten Platin-haltigen Chemotherapie erhalten haben, so konnten sie trotzdem eingeschlossen werden, sofern sie die obigen Kriterien erfüllten. 5. Bereitstellung einer Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebeprobe, entnommen aus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dem Primärtumor oder einem Rezidiv, für zentrale Testung. Wenn eine schriftliche Bestätigung zur Verfügbarkeit einer archivierten Tumorgewebeprobe vor Studieneinschluss nicht vorlag, war eine Studienteilnahme nicht möglich. 6. CA-125-Tumormarker Werte vor Studientherapie mussten die angegebenen Kriterien erfüllen: - Wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich (ULN) war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden Wenn der erste ermittelte Wert oberhalb des Normwertbereich (ULN) war, musste der Tumormarker nach mindestens 7 Tagen erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert $\geq 15\%$ als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet 7. Patientinnen mit einer normalen Organ- und Knochenmarksfunktion innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie: - Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl; - Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Absolute Neutrophil Count, ANC (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/l$ - Leukozyten (WBC) $> 3 \times 10^9/l$ - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ - Totaler Bilirubin $\leq 1,5$ x institutionellen ULN - Aspartat-Transaminase (AST) / Alanin-Transaminase (ALT) $\leq 2,5$ x institutionellen ULN; bei Lebermetastasen ≤ 5 x ULN - Serum-Kreatinin $\leq 1,5$ x institutionellen ULN. 8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status ≤ 2 (siehe Anhang F des Studienprotokolls). 9. Lebenserwartung ≥ 16 Wochen. 10. Negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Studientherapie bei gebärfähigen Frauen; oder postmenopausaler Status wie folgt definiert durch Zutreffen eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kriteriums: - Natürliche Menopause mit letzten Menstruation >1 Jahr zurückliegend; - Strahlen-induzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation >1 Jahr zurückliegend; - Chemotherapie-induzierte Menopause und einem Zeitintervall >1 Jahr nach letzter Menses; - Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH) im Serum, sowie Plasma-Östradiol im postmenopausalen Bereich (entsprechend der lokalen Normwerte) - Chirurgische Sterilisation (bilaterale Ovariectomie oder Hysterektomie). 11. Bereitschaft und Fähigkeit der Patientin die studienspezifischen Anforderungen, einschliesslich der Therapien, Visiten und Untersuchungen für die Dauer der Studie zu erfüllen. Für Teilnahme an dem genetischen Forschungsteil müssen die Patientinnen folgende Kriterien erfüllen: 1. Schriftliche Einwilligung für den genetischen Forschungsteil Bei Ablehnung des genetischen Forschungsteils, gab es keine Strafe oder Nachteile für die Patientinnen. Die Patientin wurde lediglich von diesem Teil der Studie ausgeschlossen. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. <u>Low-grade Ovarialkarzinom (Grade G1)</u> 2. Patientinnen mit Aszitesdrainage während der letzten 2 Behandlungszyklen bei der letzten Chemotherapie vor Studieneinschluss. 3. Vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren, einschließlic Olaparib. 4. <u>Patientinnen mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ behandelt, duktales Karzinom in situ (DCIS), Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befall des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankung seit ≥ 5 Jahren 5. Jegliche Chemotherapie, Radiotherapie (ausser aus palliativen Gründen) mit der letzten Dosis innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss (oder ein längerer Zeitraum in Abhängigkeit von den eingesetzten Substanzen). Patientinnen konnten die Einnahme von Kortikosteroiden fortsetzen, vorausgesetzt die Behandlung hatte mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss begonnen und die Dosis war während der Studie stabil 6. Patientinnen mit symptomatischen unkontrollierten Hirnmetastasen. Eine CT/MRT zur Bestätigung, dass keine Hirnmetastasen vorliegen, war nicht erforderlich. 7. Größere Operationen innerhalb von 2 Wochen nach Studienbeginn; Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen. 8. Patientinnen mit einem hohen medizinischen Risiko aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten Erkrankung/gesundheitlichen Störung, einer nicht-malignen Systemerkrankung oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion. Zum Beispiel, aber nicht beschränkt darauf, unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt (innerhalb der letzten 3 Monate), unkontrolliertes schweres Anfallsleiden, instabile Rückenmarkskompressionen, Vena-cava-superior-Syndrom oder jegliche psychiatrische Störung/Erkrankung, die die Einwilligungsfähigkeit des Patienten einschränken bzw. nicht erlauben würde. 9. Patientinnen mit Schluckschwierigkeiten (und ungeeignet für eine orale Therapie); Patientinnen mit gastrointestinalen Störungen, die die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen ((z. B. partieller Darmverschluss oder Malabsorption). 10. Behandlung mit potenten Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 Enzym 3A4 (CYP3A4) (siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls für Auswaschzeiten). 11. Schwangere oder stillende Frauen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		12. Immunsupprimierte Patientinnen, z. B. mit serologisch positiv für HIV 13. Bekannte Lebererkrankung (z. B. Hepatitis B oder C). 14. Bestehende Toxizitäten (CTCAE- Grad 2 oder höher) verursacht durch vorherige Krebstherapien (ausgenommen Haarausfall). 15. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie (dies gilt sowohl für AstraZeneca Personal als auch Personal am Studienzentrum). 16. Vorherige Randomisierung zur Studientherapie in der vorliegenden Studie. 17. Behandlung mit einem Prüfpräparat während der letzten 28 Tage (oder einem längeren Zeitraum abhängig von den definierten Eigenschaften der verwendeten Substanzen). 18. Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit auf Olaparib oder eines sonstigen Bestandteils des Produktes. 19. Patientinnen mit Anfällen oder die mit Antiepileptika für Krampfanfälle behandelt werden (die Einnahme von Antiepileptika zur Schmerzkontrolle bei Patientinnen ohne Anfallsleiden war erlaubt, außer die Medikamente wurden durch die Induktion von CYP3A4 ausgeschlossen - Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls). 20. Nur zutreffen für die optionale pharmakogentische Blutprobe: - Vorherige allogene Knochenmarktransplantation; - Bluttransfusion in den letzten 120 Tagen vor Studienbeginn. <u>Restriktionen:</u> 1. Patientinnen im gebärfähigen Alter und ihre Partner, die sexuell aktiv sind, müssten, der Verwendung von zwei sehr effektiven Empfängnisverhütungsmethoden während ihrer Teilnahme an der Studie und für weitere 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation zustimmen: - Kondom mit Spermizid;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und eins der folgenden: - Orale Kontrazeptiva oder hormonelle Therapie (z. B. Hormon-Implantate); - Platzierung von einem intra-uterinem Kontrazeptivum. Akzeptable nicht-hormonelle Verhütungsmethoden umfassten: - Sexuelle Enthaltsamkeit, Abstinenz für die gesamte Dauer der Studie und der Washout-Phase; - Vasektomierte Sexualpartner und Kondom. Post-Vasektomierte Partner mit einer bestätigten Azoospermie; - Eileiterverschluss und Kondom mit Spermizid; - Intrauterinpeessar (kupferbasierende Spirale) sowie Kondom und Spermizid. Akzeptable hormonelle Methoden: - Etonogestrel-Implantat (z. B. Implanon, Norplan) und Kondom mit Spermizid; - Normal und niedrig dosierte Pillen zur oralen Einnahme und Kondom mit Spermizid; - Norelgestromin/Ethinylestradiol (EE) transdermales System und Kondom mit Spermizid; - Intravaginale Hilfsmittel und Kondom mit Spermizid (z. B. EE und Etonogestrel); - Cerazette (Desogestrel) und Kondom mit Spermizid. 2. Keine andere Chemotherapie Hormontherapie (Hormonersatztherapie war jedoch möglich) oder andere neuartige Mittel waren während des Studienverlaufs erlaubt; (Patientinnen konnten mit einer stabilen Dosis von Kortikosteroiden behandelt werden, wenn diese mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn begonnen wurde (siehe Ausschlusskriterien)). Eine palliative Strahlentherapie war erlaubt für kleine Bereiche mit schmerzhaften Metastasen, die nicht durch lokale oder systemische Analgetika behandelt werden konnten, vorausgesetzt es gab keine Hinweise für eine Krankheitsprogression. 3. Eine prophylaktische Gabe von Cytokin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) durfte nicht im ersten Studientherapie-Behandlungszyklus erfolgen 4. Bei herkömmlichen Chemotherapeutika wurde ein erhöhtes Risiko einer Infektion durch die Verabreichung von lebenden Virus- und Bakterienimpfstoffen beobachtet. Effekte mit Olaparib sind unbekannt, und daher sollten diese an Patientinnen während der Studie nicht verabreicht werden. 5. In vitro-Daten zeigten, dass das Hauptenzym CYP3A4 für die Bildung der 3 Hauptmetaboliten von Olaparib verantwortlich ist. Obwohl die Beteiligung der metabolischen Ausscheidung an der Gesamtarzneimittel-Ausscheidung beim Menschen derzeit unbekannt ist, sollten zur Sicherstellung der Patientensicherheit alle Patientinnen angewiesen werden, die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, pflanzlichen Präparaten und oder Aufnahme von Lebensmitteln mit bekannter CYP3A4-Enzymaktivität oder Substraten (siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls) in der Zeit ab dem Screening bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu vermeiden. 6. Das Trinken von Grapefruitsaft und Essen von Sternfrüchten (Averrhoa carambola) sollte während der Einnahme der Studienmedikation unterlassen werden. 7. Das Spenden von Blut ist für die gesamte Studiendauer und für weitere 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation nicht erlaubt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale, randomisierte und placebokontrollierte Studie mit 82 Untersuchungszentren in 16 Ländern in, Europa, Israel, Russland, Nordamerika und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Therapie:</u> 400 mg Olaparib zweimal täglich (bd) zur oralen Einnahme <u>Vergleichstherapie:</u> Placebo zweimal täglich (bd) zur oralen Einnahme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Untersuchung der Wirksamkeit von Olaparib im Vergleich zu Placebo mittels des Progressionsfreien Überleben (PFS, gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.0)) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Gesamtüberleben • Objektive Ansprechrate gemäß RECIST-Kriterien (Objective response rate, ORR) • Ansprechen gemäß CA-125 [GCIG-Kriterien] • Ansprechen gemäß CA-125 und/oder RECIST-Kriterien • Bestes Gesamtansprechen • Tumorkontrolle • Dauer des objektiven Ansprechens • Veränderung der Tumorgroße • Zeit bis zur Progression (gemäß CA-125 oder RECIST-Kriterien) • Symptomatik (anhand des FACT-O Fragebogens) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-O Fragebogens) • Biomarker-Analysen • Sicherheit und Verträglichkeit mittels unerwünschter Ereignisse (UE)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde auf Basis von zwei co-primären Analysepopulationen geplant: Die erste Gruppe umfasst alle Patientinnen, die zweite Gruppe ist eine Teilmenge von Patientinnen mit einer homologen Rekombinationsdefizienz (Homologous Recombination Deficient/deficiency, HRD)-Tumor. Allerdings kann der HRD-Status nicht gezeigt werden, da ggw kein Diagnostiktest für eine HRD verfügbar ist. Die Wirksamkeitsanalyse der HRD-Subpopulation bildet somit ein sondiertes Ziel der Studie. Diese wird fortgeführt sobald ein geeigneter Test gefunden wurde. Wirksamkeitsanalysen der HRD-Subpopulation werden dann im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbericht separat berichtet. Die nachfolgend beschriebene Vorgehensweise gilt für die HRD-Subpopulation, um ein klares Verständnis für die ursprüngliche Fallzahlberechnung zu liefern. Die Patientinnen wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 in Olaparib und Placebo randomisiert. Die Primäranalyse sollte nach dem Eintreten von 137 PFS Ereignissen in der Gesamtpopulation erfolgen. Bei einem Hazard Ratio von 0,75 (entsprechend einer Steigerung von 33% des PFS-Medians im Zeitraum zwischen Monat 9 und 12) und einer Gesamtrate des Fehlers 1. Art von 20% (1-seitig), ergibt sich eine Power von ca. 80% um eine Überlegenheit von Olaparib zeigen zu können (z. B. $p < 0,2$ (1-seitig)). Die zweite co-primäre Analyse, welche auf der HRD-Subpopulation basiert, wurde zeitgleich zur Primäranalyse durchgeführt. Bei einem Hazard Ratio gleich 0,62 (entsprechend einer Steigerung von 61% des PFS-Medians im Zeitraum zwischen Monat 9 und 14) und einer Gesamtrate des Fehlers 1. Art von 20% (1-seitig), ergibt sich, bei einer erwarteten Anzahl von 50 Ereignissen, eine Power von ca. 80%, um einen Unterschied zugunsten von Olaparib in der HRD-Subpopulation zeigen zu können ($p < 0,2$ (1-seitig)). Um dieses Signifikanzniveau zu erreichen, muss das beobachtete $HR < 0,79$ sein. Die Berechnung für die Gesamtpopulation nimmt ein Hazard Ratio von 0,9 in der Nicht-HRD-Subpopulation an. Für den Endpunkt PFS wurde in der Gesamtpopulation statistische Signifikanz zugunsten von Olaparib bei $p < 0,025$ (1-seitig) beobachtet. Dieses Signifikanzniveau entspricht einem beobachteten HR von 0,715. Eine Interimsanalyse für Gesamtüberleben wird durchgeführt, wenn ca. 100 Todesfälle eingetreten sind, während die finale Analyse des Gesamtüberlebens die gleiche Fälligkeit wie die Analyse des PFS hat. In der Interimsanalyse wird statistische Signifikanz zugunsten von Olaparib in der Gesamtpopulation für den Endpunkt OS bei $p < 0,0005$ (1-seitig) festgelegt. Damit wird in der finalen Analyse ein Signifikanzniveau von 2,5% (1-seitig) kontrolliert. Es war beabsichtigt 250 Patientinnen (125 Patientinnen im Olaparib-Arm und 125

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patientinnen im Placebo-Arm) zu randomisieren. Unter Annahme einer HRD-Prävalenz von 50% und einer Fluktuation von 25%, werden 94 Patientinnen in die HRD-Subpopulation eingeschlossen. Wenn die Rekrutierung der Patientinnen gemäß einer nichtlinearen kumulierten Rekrutierungsfunktion von $(t/15)^2$ 15 Monate andauert, und der PFS-Median im Placebo-Arm 9 Monate entspricht, werden 137 PFS-Ereignisse in der Gesamtpopulation (50 Ereignisse in der HRD-Subpopulation) in 23 Monaten nachdem die erste Patientin die Studie begonnen hatte vorausgesagt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ursprünglich wurde eine einfache Zwischenauswertung für den Endpunkt PFS beim Eintreten von annähernd 80 PFS Ereignissen durch IDMC geplant. Ziel dieser Zwischenauswertung war genügend Wirksamkeit für eine Phase-III-Studie in der Gesamtpopulation nach den IDMC-Kriterien feststellen zu können. Es wurde nicht beabsichtigt, die Studie frühzeitig zu beenden aufgrund der guten Ergebnisse in der Zwischenauswertung. Doch aufgrund der jüngsten Informationen von AstraZeneca im Februar 2010 wurde festgestellt, dass eine Zwischenauswertung bzgl. einer Phase-III-Studie nicht nötig ist und so wurden die Prüfarzte und die Ethikkommission über die nicht durchgeführte Zwischenauswertung informiert. Da nur eine Analyse des PFS durchgeführt wurde, war eine Anpassung des Fehlers 1. Art nicht erforderlich. Eine Betrachtung machte eine zweimalige Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben nötig, um eine ausreichende Anzahl an Todesfällen zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS zu haben. In diesem Fall, hatte der Gesamtfehler 1. Art der Analyse zum Gesamtüberleben, unter Berücksichtigung der Korrelation zwischen diesen Analysen, ein Signifikanzniveau von 2,5% (1-seitig). Zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS gab es nicht genügend Ereignisse, um eine formelle statistische Analyse zum Gesamtüberleben durchführen zu können. Eine Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wird zu einem späteren Zeitpunkt mit aussagkräftigeren Daten durchgeführt. Diese Analyse wird im

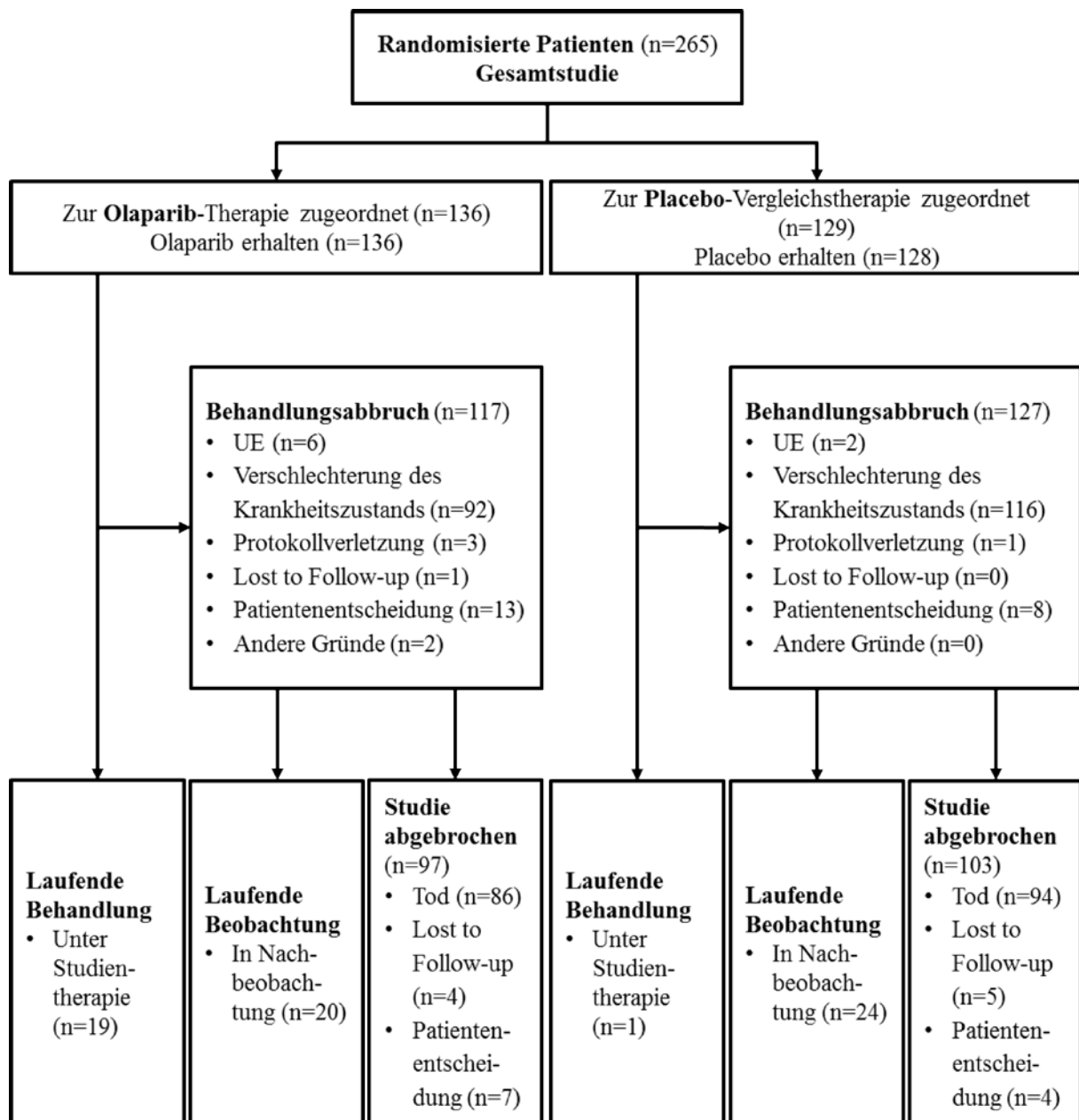
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbericht nachträglich berichtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung für die Gesamtstudie mit den folgenden Stratifizierungsvariablen: • Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie (6-12 Monate vs. >12 Monate) • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) • Ethnische Abstammung (Jüdisch vs. Nicht-Jüdisch)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste mittels einer Computer Software GRand (AZ Globales Randomisierungssystem) bei AstraZeneca. Einstellen der Randomisierungsliste in das zentrale Randomisierungssystem IVRS. Randomisierung der Studienpatientinnen an den Studienzentren mit dem zentralen Randomisierungssystem IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren a) die Patientinnen, b) die Prüfarzte und behandelnden Personen sowie c) die durchführenden Studienmitarbeiter/Beurteiler verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patientinnen im Interventionsarm erhielten Olaparib zweimal täglich. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen zweimal täglich ein identisch aussehendes und identisch verpacktes Placebo-Präparat.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation • <u>Full Analysis Set (FAS) Population:</u> Alle Patientinnen, die entsprechend ihrer Randomisierung ihren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. • <u>Safety Set:</u> Alle Patientinnen des FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Endpunkt:</u> • PFS: zentrale und unabhängige Beurteilung der Tumorprogression; stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Gesamtüberleben: stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • ORR: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Ansprechen gemäß CA-125: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Ansprechen gemäß CA-125 und/oder RECIST: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Bestes Gesamtansprechen: deskriptive Analysen • Tumorkontrolle: deskriptive Analysen • Dauer des objektiven Ansprechens: deskriptive Analysen und Kaplan-Meier-Schätzung • Veränderung der Tumorgroße: deskriptive Analysen, ANCOVA (Kovarianzanalyse) • Zeit bis zur Progression (gemäß CA-125 [GCIG-Kriterien] oder RECIST-Kriterien): stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • Symptomatik (anhand des FACT-O Fragebogens): adjustiertes logistisches Regressionsmodell, stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-O Fragebogens): adjustiertes logistisches Regressionsmodell, stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • Sicherheit und Verträglichkeit: deskriptive Analysen • Biomarker-Analysen: explorative

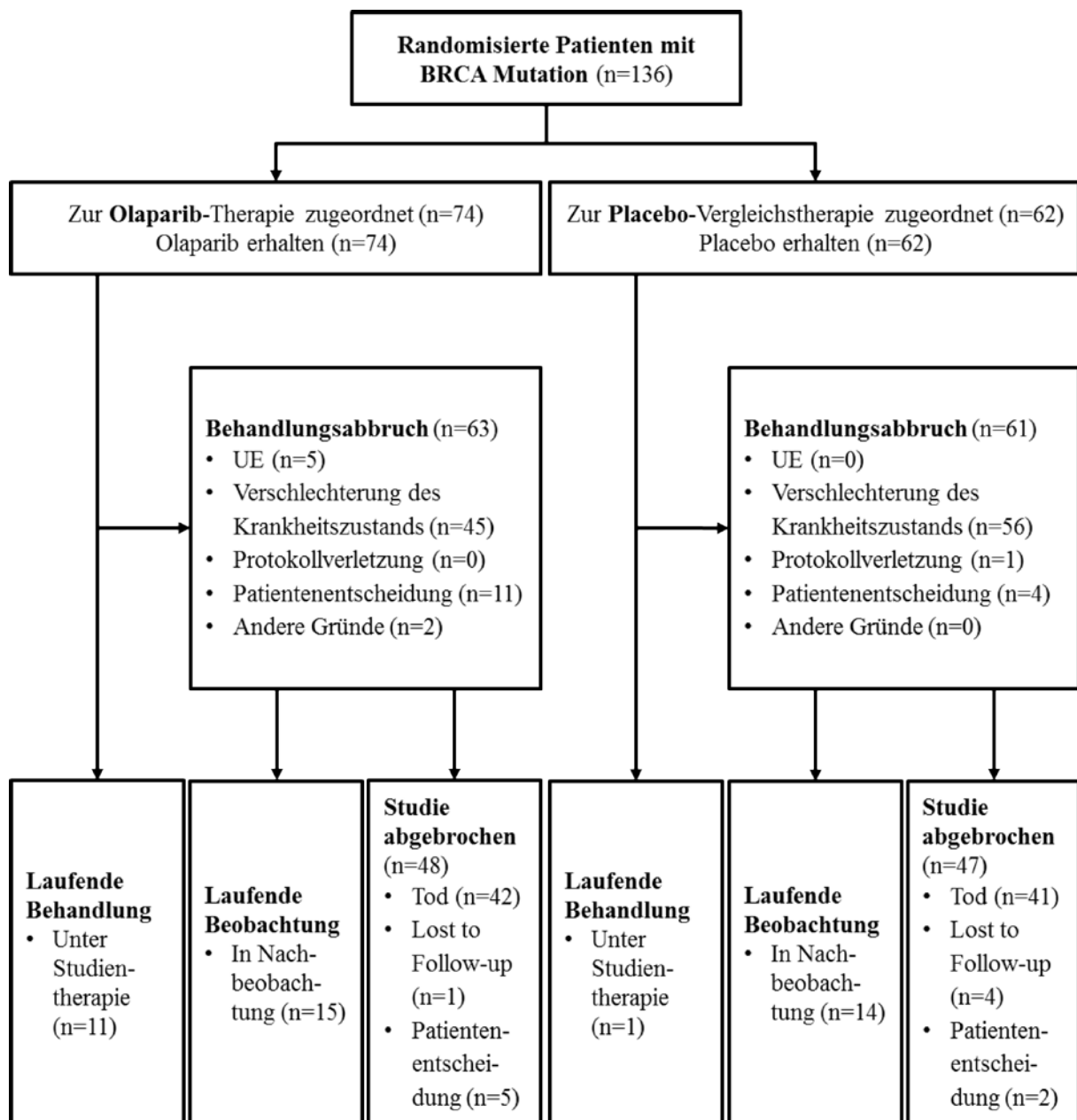
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt PFS durchgeführt: • BRCA-positiv • BRCA-Status bekannt (positiv oder negativ) • BRCA-Status unbekannt • Altersgruppen (<50; 50 ≤ Jahre <65; ≥65 Jahre) • Rasse (Weiß vs. Nicht-Weiß) • Ethnische Abstammung (Jüdisch vs. Nicht-Jüdisch) • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) • Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (6 < Monate ≤12 vs. >12 Monate)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die zwei Flow-Charts stellen den Status vom 31.01.2014 für alle Studienpatientinnen und für Patientinnen mit <i>BRCA</i> -Mutation dar
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Für Gesamtstudie <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 136 Patientinnen b) 136 Patientinnen c) 136 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 129 Patientinnen b) 128 Patientinnen c) 129 Patientinnen Für Patientinnen mit <i>BRCA</i>-Mutation <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 74 Patientinnen b) 74 Patientinnen c) 74 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 62 Patientinnen b) 62 Patientinnen c) 62 Patientinnen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung	Für Gesamtstudie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Angabe von Gründen	<u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod : 86 Patientinnen Lost to follow-up: 4 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 7 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 94 Patientinnen Lost to follow-up: 5 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 4 Patientinnen Für Patientinnen mit <i>BRCA</i>-Mutation <u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod : 42 Patientinnen Lost to follow-up: 1 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 5 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 41 Patientinnen Lost to follow-up: 4 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 2 Patientinnen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 28.08.2008 (erste Patientin eingeschlossen; letzte Patientin eingeschlossen : 09.02.2010); Interimanalyse zum Progressionfreien Überleben mit Datenschnitt: 30.06.2010 Interimanalyse zum Gesamtüberleben mit Datenschnitt: 26.11.2012; Datum des Studienberichts (Edition Nr. 3): 31.07.2013 Datum der aktuellen Auswertung der Daten zur Sicherheit (4 Month Safety Update vom 16.05.2014) Ende der Studie: laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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



Datenquelle: [51]



Datenquelle: [51]

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 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D0810C00019

Studie: D0810C00019

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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 regimen.	D19 CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo erfolgte verblindet. Die Olaparib- und Placebo-Präparate waren identisch und wurden in der gleichen Verpackung verabreicht um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden sowie weiterbehandelnden Personen agierten verblindet, da die Patientinnen in der Kontrollgruppe ein Olaparib entsprechendes Placebo-Präparat erhielten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund einer möglichen Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren für Patientinnen im Placebo-Arm bzw. aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in beiden Armen sind wenige Endpunkte potenziell zu Ungunsten von Olaparib verzerrt. Das Verzerrungspotenzial wird jeweils auf Endpunktebene berücksichtigt.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Aufgrund einer möglichen Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren für Patientinnen im Placebo-Arm ist das Gesamtüberleben potentiell zu Ungunsten von Olaparib verzerrt. Zur Berücksichtigung dieser Verzerrung wurden Analysen mit einer zweiten Operationalisierung durchgeführt, für die alle Patientinnen im Olaparib- und Placebo-Arm ausgeschlossen wurden, die an Zentren behandelt wurden, in denen mindestens eine Patientin des Placebo-Arms eine Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren erhielt.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Als weiterer Aspekt, der zu einer Verzerrung führen könnte, ist jedoch die Möglichkeit zu einer Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren außerhalb der Studie 19 für Patientinnen im Placebo-Arm zu nennen. Durch die Verfügbarkeit von Folgetherapien mit PARP-Inhibitoren für Patientinnen im Placebo-Arm wurde der tatsächliche Überlebensvorteil verwässert, so dass das Gesamtüberleben potentiell zu Ungunsten von Olaparib verzerrt ist.

Endpunkt: Progress (radiologisch bestätigter Progress - PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Progress (klinisch bestätigter Progress - TFST)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Zweiter Progress (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie - TSST)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund einer möglichen Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren für Patientinnen im Placebo-Arm ist das TSST potentiell zu Ungunsten von Olaparib verzerrt. Zur Berücksichtigung dieser Verzerrung wurden Analysen mit einer zweiten Operationalisierung durchgeführt, für die alle Patientinnen im Olaparib- und Placebo-Arm ausgeschlossen wurden, die an Zentren behandelt wurden, in denen mindestens eine Patientin des Placebo-Arms eine Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren erhielt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Als weiterer Aspekt, der zu einer Verzerrung führen könnte, ist jedoch die Möglichkeit zu einer Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren außerhalb der Studie 19 für Patientinnen im Placebo-Arm zu nennen. Durch die Verfügbarkeit von Folgetherapien mit PARP-Inhibitoren für Patientinnen im Placebo-Arm ist die TSST potentiell zu Ungunsten von Olaparib verzerrt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI, FOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Aufgrund der Wirksamkeit von Olaparib ergibt sich im Olaparib-Arm eine längere Beobachtungsdauer als im Placebo-Arm. Es liegt somit ein Verzerrungspotenzial zuungunsten von Olaparib vor. Dies wird durch die Darstellung von drei verschiedenen Operationalisierungen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Die Behandlungs- und damit die Beobachtungsdauern waren jedoch im Olaparib-Arm, aufgrund der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens, deutlich länger als im Placebo-Arm. Dies führt zu einer Verzerrung zuungunsten der Therapie mit Olaparib.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:
