

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Olaparib

Datum der Veröffentlichung: 1. September 2015

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund	9
1. Einführung	11
2. Nutzenbewertung.....	17
2.1 Fragestellung	17
2.2 Zulassungsbegründende Studien	17
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	18
2.4 Studiencharakteristika	19
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	36
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	60
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	82
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	84
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Olaparib	84
3.2 Design und Methodik der Studie D0810C00019.....	84
3.3 Wirksamkeit.....	87
3.4 Sicherheit	89
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
5. Zusammenfassung der Bewertung	93
Referenzen.....	95
Anhang.....	99

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Charakterisierung der Studie D081C00019
- Tabelle 2: Charakterisierung der Studienmedikation in der pivotalen Studie D081C00019
- Tabelle 3: Zusammenhang zwischen Tumor- und der Keimbahn-BRCA-Mutation, Gesamtstichprobe und BRCAm-Teilstichprobe
- Tabelle 4: Definitionen des Ansprechens für Zielläsionen
- Tabelle 5: Definitionen des Ansprechens für Nicht-Zielläsionen
- Tabelle 6: Definitionen des Gesamtansprechens für Zielläsionen, Nicht-Zielläsionen und neue Läsionen
- Tabelle 7: Charakterisierung der Studiengesamtpopulation und der bewertungsrelevanten Subgruppe in der pivotalen Studie D081C00019 zu Baseline
- Tabelle 8: Eingesetzte erlaubte medikamentöse Begleitbehandlungen, Gesamtstichprobe
- Tabelle 9: Entblindungspraxis in der BRCAm-Population
- Tabelle 10: Vom pU im Dossier als bewertungsrelevant bezeichnete Endpunkte und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
- Tabelle 11: Verzerrungspotenzial der pivotalen Studie D081C00019 auf Studienebene
- Tabelle 12: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der pivotalen Studie D081C00019 in der bewertungsrelevanten Teilstichprobe der BRCAm-Patientinnen
- Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität
- Tabelle 14: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität
- Tabelle 15: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität
- Tabelle 16: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit
- Tabelle 17: Abbruchgründe und Behandlungsdauer
- Tabelle 18: Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben)
- Tabelle 19: Ergebnisse zur Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Tabelle 20: Ergebnisse zur Lebensqualität: Responderanalyse zum FACT-O, FOSI und TOI in der Gesamtstichprobe und BRCAm-Teilstichprobe
- Tabelle 21: Ergebnisse zur Lebensqualität: Verbesserung – Responderanalyse
- Tabelle 22: Ergebnisse zur Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung (Zeitanalyse)

Tabelle 23: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase

Tabelle 24: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ – BRCAm-Teilstichprobe

Tabelle 25: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie 19 - Gesamtstichprobe

Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der bewertungsrelevanten Studienergebnisse¹⁾

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Ovarialkarzinom
- Abbildung 2: Studienablauf der Studie 19
- Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der BRCAm-Stichprobe
- Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der BRCAm-Stichprobe ohne Patientinnen aus Zentren mit PARP-Inhibitor-Folgetherapie
- Abbildung 5: Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben – Gesamtstichprobe
- Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse: FACT-O – Zeit bis zur Verschlechterung in der BRCAm-Teilstichprobe
- Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse: FOSI – Zeit bis zur Verschlechterung in der BRCAm-Teilstichprobe
- Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung in der BRCAm-Teilstichprobe

Abkürzungsverzeichnis

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (breast cancer susceptibility gene)
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (breast cancer susceptibility gene) 1, 2
BRCAm	BRCA-Mutation (BRCA-mutated)
CA-125	Cancer-Antigen 125
CR	vollständiges Ansprechen (complete response)
CRF	Case report form
CSP	Studienprotokoll (clinical study protocol)
CSR	Studienbericht (clinical study report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450 Enzym 3A4
DCO	Datenschnitt (data cut-off)
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian
FAS	Full Analysis Set
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
FOSI	FACT/NCCN Ovarian Symptom Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	durch die Keimbahn erworbene Mutation von BRCA1 und/oder BRCA2 (germline BRCA)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GoR	Empfehlungsstärke (Grade of Recommendation)
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
HRQoL	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
IDV	Inzidenzdichteverhältnis (incidence density ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
KKP	Klinischer Konsenspunkt
LoE	Evidenzniveau (level of evidence)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MRT	Magnetresonanztomographie
n/N	Anzahl
NE	nicht auswertbar / nicht bewertbar
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PARP	polyadenosine 5' diphosphoribose polymerase
PD	Progressive Erkrankung (progressive disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PFS2	Time to second progression
PGx	Pharmacogenetic
PR	partielles Ansprechen (partial response)
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
sBRCA-Mutation	somatische (somatic) BRCA-Mutation
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SD	Stabile Erkrankung (stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
tBRCA	tumour breast cancer susceptibility gene
tBRCA-Mutation	Tumor-BRCA-Mutation
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (time to first subsequent therapy)

TOI	Trial Outcome Index
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (time to second subsequent therapy)
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	oberer Normwertbereich (upper limit of normal)
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

Olaparib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olaparib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den European Public Assessment Report; EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Olaparib in seiner Sitzung am 25. August 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Juni 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .

Die Nutzenbewertung wird am 1. September 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Eierstockkrebs ist einer der aggressivsten Tumore und die zweithäufigste bösartige Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane. Die neuesten epidemiologischen Daten für Deutschland des Robert Koch Instituts sind in den nachfolgenden Abbildungen aufgeführt. In Deutschland erkranken jährlich ca. 7500 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Die Erkrankungsrate ist in den letzten Jahren leicht rückläufig. Die meisten Erkrankungen treten im höheren Alter, vor allem nach dem 65. Lebensjahr, auf. Der Erkrankungsverlauf ist – trotz Behandlung nach dem gegenwärtigen Stand der Medizin – rasch. Nach fünf Jahren sind ca. 60 % aller betroffenen Frauen (alle Krankheitsstufen) verstorben.

Maßgebliche epidemiologische Daten sind der Abbildung 1 zu entnehmen. Sowohl die jährliche Inzidenz als auch die altersstandardisierte Sterblichkeit sind in den letzten Jahren leicht rückläufig.

Tabelle 3.17.1
Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C56

	2009	2010	Prognose für 2014
	Frauen	Frauen	Frauen
Neuerkrankungen	7.910	7.790	7.500
rohe Erkrankungsrate ¹	19,0	18,7	18,2
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	12,3	12,1	11,2
mittleres Erkrankungsalter ³	69	69	
Sterbefälle	5.623	5.599	
rohe Sterberate ¹	13,5	13,4	
standardisierte Sterberate ^{1,2}	7,7	7,5	
5-Jahres-Prävalenz	22.800	22.400	
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ⁴		38 (28-43)	
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ⁴		42 (31-47)	

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Abbildung 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Ovarialkarzinom
(Quelle: Robert Koch Institut [42])

„Mit 3,5 % aller bösartigen Neubildungen der Frauen und 5,6 % aller Krebssterbefälle ist der Eierstockkrebs damit nach dem Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung. Die Erkrankungsraten steigen bis zum fünfundsiebzigsten Lebensjahr an und bleiben dann konstant. 5 bis 10 % aller bösartigen Erkrankungen des Eierstocks treten bereits unter dem fünfundvierzigsten Lebensjahr auf. Hierbei handelt es sich dann jedoch meistens um den Typ des Keimzelltumors. Das Lebenszeitrisiko, jemals einen bösartigen Tumor an den Eierstöcken zu entwickeln, liegt bei 1,5 % (entsprechend 1 von 68 Frauen). Eine Früherkennung, die durch ein flächendeckendes Screening ermöglicht werden könnte, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt ohne einen Einfluss auf die Sterblichkeit geblieben. Ca. 75 % der Fälle werden seit Jahrzehnten in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Trotz Entwicklung eines umfangreichen, operativen Therapiekonzeptes und moderner medikamentöser Behandlung einschließlich des Einsatzes eines monoklonalen Antikörpers ist die Prognose im Verhältnis zu anderen Krebserkrankungen der Geschlechtsorgane eher schlecht. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt derzeit bei ca. 40 % über alle Stadien.“ [20]

In einer populationsbezogenen Studie [18] in der Bundesrepublik Deutschland wurden durch die GEKID-Arbeitsgruppe die Daten von 11 Krebsregistern ausgewertet, um die Überlebensraten bei Eierstockkrebs zu ermitteln und dabei die Zeiträume zwischen 1997 und 2006 miteinander zu vergleichen. Analysiert wurden die Daten von 21651 Patientinnen aus einer Population von ca. 33 Millionen Einwohnern. Das 5-Jahres-Relative-Überleben lag nach Altersadjustierung zwischen 2002 und 2006 bei 41 %. Für keine der nach Alter oder FIGO-Stadium gebildeten Subgruppen konnten innerhalb dieses Zeitraumes Verbesserungen i. S. der Steigerung der relativen Überlebensraten festgestellt werden. Im internationalen Vergleich liegt Deutschland bei den altersstandardisierten Inzidenz- und Sterberaten im Mittelfeld westlicher Industrieländer.

Das Robert Koch Institut nennt folgende Risikofaktoren: „Das Risiko, an einem Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom) zu erkranken, steigt vor allem mit zunehmendem Alter. Unter den lebensstilbezogenen Risikofaktoren spielt Übergewicht (Adipositas) eine Rolle. Wichtige Zusammenhänge bestehen mit hormonellen Einflussfaktoren: Kinderlosigkeit bzw. Unfruchtbarkeit erhöhen, viele Geburten und längere Stillzeiten vermindern das Risiko der Erkrankung. Ob auch eine frühe erste Regelblutung und ein spätes Einsetzen der Wechseljahre (Klimakterium) zu einem höheren Risiko für ein Ovarialkarzinom führen, ist noch nicht eindeutig geklärt. Bei Frauen mit vielen Zysten in den Eierstöcken (polyzystische Ovarien) steigern vermutlich ebenfalls hormonelle Faktoren das Risiko. Eine Hormonersatztherapie (insbesondere mit Östrogenmonopräparaten) bei Frauen nach der Menopause stellt auch einen Risikofaktor dar. Dagegen schützen hormonelle Ovulationshemmer („Pille“) vor Eierstockkrebs. Auch eine Sterilisation durch Verschluss der Eileiter (Tubenligatur) verringert das Risiko der Erkrankung. Ein erhöhtes Risiko für Eierstockkrebs tragen Frauen, deren Verwandte ersten Grades Brust- oder Eierstockkrebs hatten, sowie Frauen, die selbst bereits an Brust-, Gebärmutterkörper- oder Darmkrebs erkrankt sind. Zu den zugrunde liegenden Genveränderungen zählen vor allem BRCA1- und BRCA2-Mutationen. Sie steigern das Erkrankungsrisiko deutlich, spielen aber nur bei einem kleineren Teil der betroffenen Frauen eine Rolle. Ist eine BRCA-Mutation nachgewiesen, wird den Betroffenen nach Abschluss der Familienplanung eine prophylaktische Entfernung der Eierstöcke und der Eileiter empfohlen.“ Bei der BRCA1-Mutation ist ein Gen auf dem Chromosom 17, bei der BRCA-2-Mutation ein Gen auf dem Chromosom 13 betroffen.

In der deutschen S-3-Leitlinie [20] werden folgende Prädiktoren für das Ovarialkarzinom genannt: „Für keinen der bisher untersuchten biochemischen Parameter lässt sich eine hinreichende Assoziation zwischen Nachweis und Prädiktion/ Prognose darstellen (LoE 2+). Als etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms sollen verwendet werden:

- Tumorstadium,
- postoperativer Tumorrest,
- Alter,
- Allgemeinzustand,
- histologischer Typ,
- Tumorgrading,
- leitliniengerechte Therapie.“

Systemische Primärtherapie

Die systemische Therapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom folgt in der Regel einer operativen Resektion, die möglichst vollständig sein soll ([20] S. 50: GoR A, LoE 1+; S. 48, KKP). Es gibt keinen Vorteil für eine primäre Chemotherapie gefolgt von einer Intervalloperation ([20], S. 50: LoE 1+).

Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B und Grad 3 sollen eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen erhalten ([20] S. 54: GoR A, LoE A). Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA G2, IB G1/2 kann eine platinhaltige Chemotherapie angeboten werden ([20] S. 54: GoR 0, LoE 1+).

Die deutsche S-3-Leitlinie [20] gibt für die systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms folgende Empfehlungen. Die verwendeten Evidenz- und Empfehlungsstärken sind Anlage 1 zu entnehmen:

- „Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIb–IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen. (A / 1++)
- Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIIb–IV) kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden. (0 / 1+)
- Veränderungen von Dosisdichte oder Intensität sollten nur innerhalb von klinischen Studien zur Anwendung kommen. (B / 1+)
- Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien nach Abschluss der Primärtherapie sollen nicht durchgeführt werden. (Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Bevacizumab vor.) (A / 1+)“

„Die überwiegende Mehrzahl der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome sind seröse „high-grade“ Karzinome (zumeist G3). In molekularen Untersuchungen unterscheiden sich diese deutlich von serösen „low-grade“ Karzinomen sowie anderen histologischen Subtypen wie muzinösen, endometrioiden oder klarzelligigen Karzinomen. Es gibt Anzeichen dafür, dass das Ansprechen der verschiedenen molekularen und histologischen Subtypen sich hinsichtlich bestimmter Therapien ebenfalls unterscheidet. Muzinöse Ovarialkarzinome beispielsweise sprechen vermeintlich schlechter auf Carboplatin/ Paclitaxel an, ebenso scheint das Ansprechen von G1-Tumoren deutlich geringer zu sein als bei G3-Tumoren. Da die bisherigen Erkenntnisse hierzu jedoch nur hypothesengenerierend sind, kann derzeit eine Abweichung vom Therapiestandard für einzelne Subgruppen von Patientinnen nicht empfohlen werden.“

Diese Einschätzungen und Empfehlungen der deutschen Leitlinie werden im Wesentlichen durch die aktuelle SIGN-Leitlinie [45] bestätigt:

“Meta-analyses show significant benefit for use of platinum (1++)

- First line chemotherapy treatment of epithelial ovarian cancer should include a platinum agent either in combination or as a single agent, unless specifically contraindicated. (A)

The platinum based drugs cisplatin and carboplatin are equally efficacious in the treatment of epithelial ovarian cancer. Carboplatin has a more favorable toxicity profile. The combination of

carboplatin and paclitaxel is as efficacious as cisplatin and paclitaxel combination therapy (1++).

- Carboplatin is the platinum drug of choice in both single and combination therapy. (A)
- Paclitaxel is recommended in combination therapy with platinum in the first line post-surgery treatment of epithelial ovarian cancer where the potential benefits justify the toxicity of the therapy. In those unable to tolerate paclitaxel, peglated liposomal doxorubicin or gemcitabine in combination with carboplatin can be used as an alternative. (A)
- Patients who are unfit for combination therapy should be offered single agent carboplatin.
- A third cytotoxic agent should not be added to carboplatin and paclitaxel.
- Scheduling: Carboplatin AUC 6 (day 1 q21) and paclitaxel 80 mg/m² (day 1, 8, 15 q21) may be considered for the treatment of first line ovarian cancer. The increased toxicity and frequency of visits need to be discussed with the patient. (B)”

Nach derzeitigem Erkenntnisstand werden das seröse epitheliale Ovarialkarzinom, das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom als eine Krankheitsentität betrachtet und behandelt.

Rezidiertes platinsensitives Ovarialkarzinom

Folgende Rezidivpopulationen werden nach deutscher S-3-Leitlinie unterschieden ([20] S. 59, LoE 1+):

„Platinsensitives Ovarialkarzinom: Erkrankung spricht primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an und zeigt ein Rezidiv frühestens 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe der partiell platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidive. Hier spricht die Erkrankung auch primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an, zeigt aber ein Rezidiv zwischen 6 und 12 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie.

Platinresistentes Ovarialkarzinom: Erkrankung zeigt ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie.

Darin enthalten ist die Subgruppe mit platinrefraktärem Ovarialkarzinomrezidiv. Hierbei spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progredient (LoE: 1+).“ [13,17,21,26,28,38,39,43,44,48,50]

Erhaltungstherapie eines rezidierten platinsensitiven Ovarialkarzinoms

Zur Erhaltungstherapie des rezidierten platinsensitiven Ovarialkarzinoms führt die deutsche S3-Leitlinie ([20], S. 61) aus:

„Die Rezidiv- bzw. Progressionsdiagnose kann anhand klinischer, sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde gestellt werden. Anhand dieser kann eine Einteilung der Rezidive bezüglich deren Platinsensitivität im Verhältnis zum Intervall zur letzten platinhaltigen Chemotherapie erfolgen. Patientinnen, welche nicht im Rahmen der Primärtherapie mit Platin behandelt wurden, gelten stets als platinsensitiv.

Sowohl die Art der Therapie als auch die Therapieziele sind abhängig von der Platinsensitivität des Tumors. Während beim platinsensitiven Rezidiv die Therapieziele auf eine Verlängerung des progressionsfreien bzw. auch Gesamtüberlebens fokussieren, verschieben sich diese beim platinresistenten Rezidiv hin zur Symptomkontrolle und Erhalt der Lebensqualität. Ein alleiniger Anstieg des Tumormarkers bei asymptomatischer Patientin ohne weitere Anzeichen für eine Tumorprogression ist keine Indikation für die Durchführung einer Rezidivtherapie.“

Zur systemischen Therapie eines platinsensitiven Rezidivs empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie im Sinne eines klinischen Konsenspunktes (Expertenkonsens ohne wesentlich weitere höherwertige Evidenz):

„Patientinnen mit platinsensitivem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten. Folgende Kombinationen können in Betracht gezogen werden:

- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab
- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Gemcitabin“

Der Stellenwert der Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom lässt sich nicht durch prospektive Studiendaten mit hohem Evidenzniveau belegen, retrospektive Daten sprechen für einen möglichen klinischen Nutzen.“ [15,22,27,30,45,46]

Die aktuell geltende SIGN-Leitlinie ([45] ,S. 29) empfiehlt:

“Women with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer should be treated with a platinum based combination with paclitaxel, PLDH or gemcitabine (LoE: 1++; GoR: A).”

In Ausnahmefällen (*management of malignant bowel obstruction in relapsed disease*) kommt auch eine Operation in Frage, wobei die Evidenz hierfür eher gering ist (GoR: C) und in die Entscheidung zahlreiche absolute und relative Kontraindikationen eingehen sollten.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung (fortgeschrittenes Stadium) stellt die SIGN-Leitlinie die Bedeutung der Kommunikation mit der Patientin über die Krankheitsfolgen und deren Behandlung sowie psychosoziale Lebensaspekte heraus („*returning to work; financial issues; coping, depression, anxiety and fatigue*“, [45] S. 35).

BRCA/Gen-Testung

„Gemäß bestimmter Familienkonstellationen sollten Patientinnen mit Verdacht auf das Vorliegen eines familiären Brust- und Eierstockkrebses oder eines Lynch-Syndroms über die Möglichkeit einer genetischen Testung informiert werden. Bei der Erhebung der Familienkonstellation muss jedoch beachtet werden, dass aufgrund der heutigen Familiengröße diese Einteilung auch das Problem birgt, dass unter Berücksichtigung der inkompletten Penetranz, insbesondere der prädisponierenden BRCA-Gene, und einem Übergewicht an männlichen Angehörigen eine Familie scheinbar die Kriterien nicht erfüllt, obwohl eine genetische Prädisposition vorliegt. Die Mehrheit der genetischen Veränderungen beim familiären Brust- und Eierstockkrebsyndrom werden in den Genen BRCA1 und BRCA2 gefunden. Mit dem Lynch-

Syndrom sind Veränderungen in den Mismatch-repair-Genen (MLH1, MSH2, MLH3, MSH6, PMS2) assoziiert“ ([20], S. 34).

Olaparib (Lynparza®)

Olaparib (Lynparza®) ist als Orphan Drug zugelassen zur Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven 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 platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

Olaparib ist ein neuer Wirkstoff und begründet eine neue Wirkstoffklasse. Nach Angaben des pU im Dossier führt die gezielte Wirkungsweise mit dem Angriffspunkt DNA-Reparatur zum gezielten Absterben von Tumorzellen über den mit Olaparib erstmals in der Tumorthherapie etablierten Mechanismus der „Synthetischen Letalität“.

Bei einem Teil der erkrankten Frauen lägen *loss of function*-Mutationen in den BRCA1- und/oder BRCA2-Genen vor. Diese Mutationen führten zum Ausfall eines wichtigen zellulären DNA-Reparaturmechanismus – der homologen Rekombination. Es bestehe somit eine sogenannte homologe Rekombinationsdefizienz (HRD). Diese Mutation ist die Grundlage der Wirkung von Olaparib als erstem Vertreter von Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP)-Inhibitoren. PARP-Proteine seien essentielle Bestandteile der DNA-Einzelstrangbruchreparatur. Binde sich Olaparib an das aktive Zentrum von PARP, verhindere es die Dissoziation des Enzyms von der DNA. Träfen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führe dies bei replizierenden Zellen zu Doppelstrangbrüchen. Diese könnten bei Vorliegen einer HRD nicht durch homologe Rekombination repariert werden und fehleranfällige Mechanismen werden aktiviert. Die genomische Instabilität könne so groß werden, dass die Krebszelle abstirbt, da Tumorzellen im Verhältnis zu normalen Zellen ein höheres Vorkommen von DNA-Schäden aufweisen. Durch den Nachweis einer BRCA-Mutation könnten selektiv Patientinnen mit HRD identifiziert und gezielt mit Olaparib behandelt werden, die aufgrund des Wirkmechanismus am meisten von der Therapie mit dem PARP-Inhibitor profitieren.

- Nach Angaben des pU (Dossier, Modul 1) besteht der Nutzen von Olaparib darin, dass
- die rezidivfreie Zeit bis zur Notwendigkeit einer erneuten systemischen Chemotherapie für die Patientinnen signifikant verlängert wird;
- dies aber nicht mit zusätzlichen schwerwiegenden und für die Patientinnen belastenden Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen einhergeht,
- die Wirksamkeit von nachfolgenden systemischen Therapien nicht beeinträchtigt wird, sondern ein positiver Effekt langfristig erhalten bleibt.

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Olaparib (Lynparza®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Lynparza wird 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 angewendet, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) [3].

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Nach Angaben des pU sind folgende Studien abgeschlossen und/oder es liegen zumindest Ergebnisse jeweils vor:

Pivotal Studie:

- D081C00019 (Studie 19) (Wirkstoff AZD2281; KU-00594336) (Phase II, randomisiert, doppelverblindet, placebokontrolliert, multizentrisch, noch laufend) ¹.

Schlüssel-Supportive Studien (laut EPAR [25]):

- D081C00041 (Phase II, randomisierte open-label, multizentrisch)²,
- D081C00012 (Phase II, open-label, aktive Kontrolle, multizentrisch)³.

Supportive Studien:

- D081C00002 (Phase I, first in human single ascending dose),
- D081C00024 (Phase I, vergleichend: Bioverfügbarkeit von Kapseln vs. Tabletten),
- D081C00020 (Phase II, open-label, nichtvergleichend, multizentrisch),
- D081C00042 (Phase II, open-label, nichtvergleichend, multizentrisch).

¹ Die EMA erwartet die abschließenden Ergebnisse der Studie 19 im Juni 2017.

² 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.

³ 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.

Folgende Studien waren zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung nach Angaben des pU noch laufend und ohne (Zwischen-)Ergebnis:

- D081C00009 (Phase II, open-label, nichtvergleichend, multizentrisch)
- D081C00010.

Derzeit befindet sich eine prospektive Phase-III-Studie (SOLO-II) zur Bewertung der Effektivität und Sicherheit von Olaparib in der Fertigstellung.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Olaparib wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Olaparib [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (EPAR) [25]
- Studienbericht (CSR; vom 31.07.2013)⁴ inkl. Studienprotokoll (CSP; letzte Version: Version 7 vom 30.05.2013) und statistischem Analyseplan (SAP; CSP-Appendix 12.1.9 Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis, 02.11.2011) [5]
- Erratum vom 19.01.2014 [7]
- Addendum (aktuelle Auswertung der Daten zur Sicherheit: „4 Month Safety Update“ vom 16.05.2014) [4]
- Post-hoc-Analyse (GBA Outputs) vom 17.11.2014 [9]
- Veröffentlichung der Primäranalyse-Ergebnisse: Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer [32].

Bei der Auswahl der Studien für die Nutzenbewertung wird im Wesentlichen der Argumentation des pU im Dossier, Modul 4A, zum alleinigen Einbezug der Studie 19 (S. 59f.) gefolgt.

⁴ CSR (S. 26): “For the overall study population, the following data from the primary analysis (previously reported at the 30 June 2010 data cut-off [DCO]) are presented: baseline and demographic data, PFS data (including supportive and sensitivity analyses and subgroup analyses), secondary efficacy variables (objective response rate [ORR], duration of response, change in tumour size, cancer antigen [CA]-125 [CA-125] response, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST] response), and health related quality of life (HRQL) data. [...] Data are presented from the following analyses by BRCA and gBRCA mutation status at the current DCO (26 November 2012): baseline and demographic data, PFS data (including supportive and sensitivity analyses and subgroup analyses), exploratory analyses of several intermediate clinical endpoints, interim OS analysis, HRQL data, and safety data.”

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen des pU zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Olaparib basieren auf der Zulassungsstudie D081C00019 (Studie 19), wobei nur die Subpopulation der Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation bewertungsrelevante Daten zur Nutzenbewertung für das zugelassene Anwendungsgebiet liefert. Die Studie, Baseline-Charakteristika und Intervention werden in den Tabellen 1 bis 4 dargestellt.

Die Studie testete die Hypothese, dass Olaparib 400 mg bd (zweimal täglich) als Erhaltungstherapie nach einem stabilen Ansprechen auf eine abgeschlossene platinhaltige Therapie das progressionsfreie Überleben gegenüber einer Therapie mit Placebo verbessert. Laut CSR (S. 23) ist ein Vergleich von Olaparib gegen Placebo angemessen, weil bei Eierstockkrebs nicht routinemäßig eine weitere Krebsbehandlung nach Ende eines platinbasierten Behandlungsregimes während der Remissionsperiode bis zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung erfolgt.

Daneben verfolgte die Studie weitere, sekundäre Ziele. Diese bestehen in der zwischen Olaparib und Placebo vergleichenden Ermittlung weiterer Effektivitätsmaße, Bestimmung von Sicherheit und Toleranz, Ermittlung von Symptomen und Bestimmung der Lebensqualität der Patientinnen. Explorative Ziele bestanden in der retrospektiven Identifizierung von Tumoren mit einer gesteigerten Sensitivität gegenüber Olaparib basierend auf Biomarker-Analysen von Tumorgewebe und in der Gewinnung eines optionalen Blut-Samples zur DNA-Extraktion für retrospektive PGx-Analysen des Ansprechens auf Olaparib.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie D081C00019

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-II-Studie; Zuteilungsverhältnis: 1:1
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre. • Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines serösen Ovarialkarzinoms oder eines Ovarialkarzinomrezidiv mit histologisch gesichertem serösen Tumortyp oder einer serösen Komponente (einschließlich eines primären Peritoneal- und Eileiterkarzinoms); einschließlich Patientinnen mit makroskopischen Peritonealmetastasen, außerhalb der Pelvis oder mit Fernmetastasen. Patientinnen mit Rückenmarkskompression können an der Studie teilnehmen, wenn sie therapiert werden/wurden und ein Nachweis für eine klinisch stabile Erkrankung für mind. 28 Tage vorliegt. • Patientinnen müssen mindestens zwei platinhaltige Therapien (z. B. Carboplatin oder Cisplatin) erhalten und abgeschlossen haben. <ul style="list-style-type: none"> ○ Für die vorletzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss: Patientinnen mussten als platinsensitiv nach dieser Therapie eingestuft worden sein (d. h. Auftreten eines erneuten Rezidivs nach $>$ 6 Monate oder später nach der letzten Gabe der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie) ○ Für die zuletzt gegebene Chemotherapie vor Studieneinschluss: Patientinnen müssen auf die Chemotherapie ein objektiv stabiles Ansprechen aufweisen und halten (partiell [PR] oder vollständiges Ansprechen [CR]).

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Bestätigung des Tumoransprechens entsprechend RECIST (die Untersuchung des Tumorstatus musste nicht nach ≥ 4 Wochen erneut bestätigt werden) nicht nötig und/oder entsprechend CA-125 Gynecologic Cancer InterGroup Response (im Vergleich zur letzten Bestimmung vor Studientherapie mindestens 50 % Reduktion des CA-125 Tumormarkers und Bestätigung nach 28 Tagen).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Beginn der Studienbehandlung innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der platinhaltigen Chemotherapie. ○ Die Chemotherapie musste mindestens vier Behandlungszyklen umfassen. (Die zwei platinhaltigen Therapien mussten nicht unmittelbar aufeinanderfolgen. Wenn z. B. Patientinnen Topotecan zwischen der vorletzten und letzten platinhaltigen Chemotherapie erhalten haben, so konnten sie trotzdem eingeschlossen werden, sofern sie die obigen Kriterien erfüllten.) <ul style="list-style-type: none"> ● Verfügbarkeit einer Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebeprobe, entnommen aus dem Primärtumor oder einem Rezidiv, für zentrale Testung. ● CA-125-Tumormarker-Werte vor Studientherapie mussten die angegebenen Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich (upper limit of normal; ULN) war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden. ○ Wenn der erste ermittelte Wert oberhalb ULN war, musste der Tumormarker nach mindestens 7 Tagen erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert ≥ 15 % höher als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet. ● Nachweis einer normalen Organ- und Knochenmarksfunktion, gemessen innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl; ○ absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ○ Leukozyten (WBC) $> 3 \times 10^9/l$ ○ Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ ○ Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5 \times$ institutionellen ULN ○ Aspartat-Transaminase / Alanin-Transaminase $\leq 2,5 \times$ institutionellen ULN; bei Lebermetastasen $\leq 5 \times$ ULN ○ Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times$ institutionellen ULN. ● Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2. ● Lebenserwartung ≥ 16 Wochen. ● Ausschluss einer Schwangerschaft <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Low-grade Ovarialkarzinom (Grade G1). ● Aszitesdrainage während der letzten 2 Behandlungszyklen bei der letzten Chemotherapie vor Studieneinschluss. ● Vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren, einschließlich Olaparib. ● Zweiter 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. ● Jegliche Chemotherapie, Radiotherapie (außer aus palliativen Gründen) mit der letzten Dosis innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss (oder ein län-

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>gerer 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatisch unkontrollierte Hirnmetastasen. (Ein CT/MRT zum Ausschluss von Hirnmetastasen war nicht erforderlich.) • Größere Operationen innerhalb von zwei Wochen nach Studienbeginn; Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen. • Hohes medizinisches 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, Superior-Vena-cava-Syndrom oder jegliche psychiatrische Störung/Erkrankung, die die Einwilligungsfähigkeit der Patientin einschränken bzw. nicht erlauben würde. • Schluckschwierigkeiten (und ungeeignet für eine orale Therapie); Patientinnen mit gastrointestinalen Störungen, die die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen (z. B. partieller Darmverschluss oder Malabsorption). • Behandlung mit potenten Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 Enzym 3A4 (CYP3A4) (siehe Abschnitt 6.4.1 des CSP). • Schwangere oder stillende Frauen. • Immunsupprimierte Patientinnen, z. B. serologisch positiv für HIV. • Bekannte Lebererkrankung (z. B. Hepatitis B oder C). • Bestehende Toxizitäten (CTCAE-Grad 2 oder höher) verursacht durch vorherige Krebstherapien (ausgenommen Haarausfall). • Vorherige Randomisierung zur Studientherapie in der vorliegenden Studie. • Behandlung mit einem Prüfpräparat während der letzten 28 Tage (oder einem längeren Zeitraum abhängig von den definierten Eigenschaften der verwendeten Substanzen). • Bekannte Überempfindlichkeit auf Olaparib oder eines sonstigen Bestandteils des Produktes. • 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 CSP). • Nur zutreffend für die optionale pharmakogenetische Blutprobe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige allogene Knochenmarktransplantation; ○ Bluttransfusion in den letzten 120 Tagen vor Studienbeginn.

Charakteristikum	Beschreibung									
Interventionen und Zahl der Patientinnen	<p>400 mg (Tagesgesamtdosis) bd (zweimal täglich), in einem 28-Tages-Zyklus kontinuierlich, orale Gabe (8 Tabletten zu je 50 mg pro Tag; frühestens eine Stunde nach der letzten Mahlzeit, spätestens 2 Stunden vor der nächsten Mahlzeit)</p> <table border="1" data-bbox="515 562 1286 808"> <thead> <tr> <th data-bbox="515 562 903 640">Studienpopulation bei Randomisierung</th> <th data-bbox="903 562 1094 640">Olaparib (400 mg bd)</th> <th data-bbox="1094 562 1286 640">Vergleich: Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="515 640 903 712">Patientinnen in der Gesamtstudie (Gesamtstichprobe)</td> <td data-bbox="903 640 1094 712">N=136</td> <td data-bbox="1094 640 1286 712">N=129</td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 712 903 808">Patientinnen mit einer nachgewiesenen BRCA-Mutation (Teilstichprobe)</td> <td data-bbox="903 712 1094 808">n=74</td> <td data-bbox="1094 712 1286 808">n=62</td> </tr> </tbody> </table>	Studienpopulation bei Randomisierung	Olaparib (400 mg bd)	Vergleich: Placebo	Patientinnen in der Gesamtstudie (Gesamtstichprobe)	N=136	N=129	Patientinnen mit einer nachgewiesenen BRCA-Mutation (Teilstichprobe)	n=74	n=62
Studienpopulation bei Randomisierung	Olaparib (400 mg bd)	Vergleich: Placebo								
Patientinnen in der Gesamtstudie (Gesamtstichprobe)	N=136	N=129								
Patientinnen mit einer nachgewiesenen BRCA-Mutation (Teilstichprobe)	n=74	n=62								
Stratifizierung zur Randomisierung	<p>Es erfolgte eine stratifizierte Randomisierung (Blockrandomisierung) nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ethnischer Abstammung (jüdisch versus nicht-jüdisch; BRCA-Mutationen treten häufiger in der jüdischen Bevölkerung auf), • Zeit bis Auftreten eines Rezidivs/Progress nach der vorletzten Chemotherapie vor Randomisierung (6 bis 12 Monate versus ≥ 12 Monate), • Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR). 									
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studiendauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss der ersten Patientin: 28.08.2008 • Einschluss der letzten Patientin: 09.02.2010 • Datenschnitt für die primäre PFS-Analyse (time of the prima database lock): 30.06.2010 • 58 % interim overall survival data cut-off: 26.11.2012 • letzte Analyse der Sicherheitsdaten: 31.01.2014 • 4-Month-Safety-Update 2014: 16.05.2014 • letzte vorliegende Datenanalyse (letzter Datenschnitt): 05.12.2014 <p>Status der Studie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Zum Stichtag 05.12.2014 befanden sich noch 19 Patientinnen unter Studientherapie und 39 Patientinnen in der Nachbeobachtung.</p> <p>Ort der Durchführung: Die Studie wurde in 82 klinischen Zentren in 16 Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa: 48 Zentren (Belgien: 2, Deutschland: 8, Estland: 1, Frankreich: 5, Großbritannien: 8, Niederlande: 1, Polen: 7, Rumänien: 3, Spanien: 5, Tschechische Republik: 1, Ukraine: 7) • Nordamerika: 14 Zentren (Kanada: 3, USA: 11) • Israel: 7 Zentren • Australien: 7 Zentren • Russland: 6 Zentren 									
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte	<p>Primäres Zielkriterium: Progressionsfreies Überleben (PFS, gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.0))</p>									

Charakteristikum	Beschreibung
und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (overall survival; OS) • PFS (primärer Endpunkt; radiologisch bestätigter Progress)⁵ • Objektive Ansprechrate (objective response rate; ORR), gemäß RECIST-Kriterien • 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) • Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O) ○ Trial Outcome Index (TOI) ○ FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI) <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation (Effektivität) Time to discontinuation of olaparib/placebo treatment (TDT): The time from randomisation to discontinuation of olaparib/placebo treatment or death. • Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress (TFST) (Effektivität) Time to first subsequent therapy or death: The time from randomisation to the start date of the first cancer therapy received following the discontinuation of olaparib/placebo treatment or death. • Zeit bis zum zweiten klinisch bestätigten Progress (TSST) (Effektivität) Time to second subsequent therapy or death (an approximation of PFS2) The time from randomisation to the start of a patient's second cancer therapy subsequent to the discontinuation of olaparib/placebo treatment or death. • Ermittlung von potenziellen Biomarkern (Biomarker) Measurement of candidate biomarkers (including but not limited to ATM, MRE-11, MDC1, BRCA status that may identify the HRD subset of tumours for correlation with benefit/risk of treatment with olaparib. • Identifizierung von Biomarkern im Blut für die Beurteilung der Wirkung von Olaparib (Biomarker) Circulating tumour biomarker data from blood Measurement of candidate circulating predictive tumour biomarkers involved in response to olaparib. • PGx-Pharmakokinetik: Potential retrospective pharmacogenetic biomarker research. <p>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im CSR): Keine.</p> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) • Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) • Therapieabbruch aufgrund von SUE

⁵ Im Dossier – abweichend von Studie 19 – wurden PFS und TFST als Teile eines „bestätigten Progresses“ betrachtet. Eine numerische Kombination zu einem kombinierten Endpunkt erfolgte im Dossier jedoch nicht.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • UE mit einem CTCAE-Grad von mindestens 3 • UE mit einem CTCAE-Grad von mindestens 3 und einer Häufigkeit von mindestens 5 %: Anämie und Fatigue
Subgruppenanalysen	<p>Die Subgruppenanalyse nach BRCA-Mutationsstatus war im CSP nicht geplant, sondern wurde am 3. Juni 2010 (ca. einen Monat vor dem primären Datenschnitt) im SAP definiert, wobei neben dem BRCA-Mutationsstatus auch die drei Stratifizierungsfaktoren als Subgruppen genannt wurden.</p> <p>Folgende Subgruppenmerkmale wurden laut CSR für Analysen aller Endpunkte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (Kategorien: < 60 Jahre; ≥ 60 Jahre)¹⁾ • Anzahl vorheriger Chemotherapien (2; ≥ 3) • ethnische Abstammung (jüdisch; nicht-jüdisch)²⁾ • Art des Ansprechens auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR; PR)²⁾ • Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (6 bis 12 Monate; >12 Monate)²⁾ • Anzahl Zyklen der letzten platinhaltigen Chemotherapie (< 6; ≥ 6) • 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) <p>Folgende Subgruppenmerkmale wurden zusätzlich im Dossier Modul 4 ausgewertet und mit der Post-hoc-Analyse [9] vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Landeszugehörigkeit (alle Länder separat) • Zentrumseffekte (alle Zentren separat)

¹⁾ Im Studienbericht wurde das Alter trichotomisiert (< 50 Jahre, 50 ≤ Jahre < 65, ≥ 65 Jahre). Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde für das vorliegende Dossier eine Dichotomisierung < 60 Jahre und ≥ 60 Jahre ausgewertet. (vgl. Dossier, Modul 4A, S. 48).

²⁾ War zugleich auch Stratifizierungsmerkmal in der Blockrandomisierung.

Abkürzungen: CR: vollständiges Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; gBRCA: Keimbahn-BRCA-Mutation; tBRCA: tumour breast cancer susceptibility gene (somatische BRCA-Mutation); CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; BRCAm: Mutation des Breast cancer susceptibility gene; PGx: Pharmacogenetic

Die Intervention in Studie 19 entspricht der deutschen Zulassung von Olaparib (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienmedikation in der pivotalen Studie D081C00019

Intervention	Kontrolle
<p>Olaparib: 50 mg Kapsel (verblindet) mit 400 mg (Tagesgesamt-dosis) Darreichungsform: 8 Kapseln, 2x täglich, kontinuierlich in einem 28-Tage-Zyklus bis zur objektiven Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien</p>	<p>Placebo: 50 mg Kapsel (verblindet), analog zur Intervention mit Olaparib</p>
<p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krebstherapie (außer Olaparib) • Immuntherapie • Hormontherapie • Jegliche andere neuartige Wirkstoffe <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirkstoffe zur Antikoagulation • Anti-Emetics/Anti-Diarrhoeals • Palliative Radiotherapie • Biophosphate mit stabiler Dosierung • Kortikosteroide mit stabiler Dosierung <p>Gemäß CSR (S. 54f.) wurden bei vorheriger Einnahme bestimmter Wirkstoffe bei den entsprechenden Patientinnen Wash-Out-Phasen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoxetine - 5 Wochen • Paroxetine - 2 Wochen • any of the others - 1 Woche <p>Außerdem eine Wash-Out-Phase für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phenytoin, Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbiton, St John's Wort: für Phenobarbiton fünf Wochen, für alle anderen drei Wochen. 	

Abkürzungen: RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

Die Studie wurde auf Basis von zwei Populationen geplant:

- Die erste Gruppe umfasst alle Patientinnen mit platinsensitivem serösen Ovarialkarzinom-Rezidiv nach Behandlung mit mindestens zwei platinhaltigen Chemotherapien.
- Die zweite Gruppe ist eine Teilmenge der ersten Gruppe. Patientinnen der zweiten Gruppe weisen einen homologen Rekombinationsdefizienz (Homologous Recombination Deficient/deficiency, HRD)-Tumor auf. Allerdings kann der HRD-Status nicht gezeigt werden, da zum Zeitpunkt der Studie kein diagnostischer Test für eine HRD verfügbar war. 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 Studienbericht separat berichtet.

Die Kenntnis des BRCA-Mutationsstatus vor Eintritt einer Patientin in die Studie war nach Angaben des pU (CSR-Synopsis [2], 31.07.2013, S. 4) nicht erforderlich, weil man davon ausging, dass eine Studienpopulation, die hinreichend aus Patientinnen mit homologen Rekombinationsdefiziten besteht, wahrscheinlich auch von einem PARP-Inhibitor mit Olaparib profitiert. Die initiale Subgruppenanalyse zum primären Endpunkt (PFS) zeigte versprechende Ergebnisse in der kleinen Gruppe (97/265) derjenigen Patientinnen, bei denen der gBRCA-Status im case report form (CRF) dokumentiert wurde. Um diesen Effekt weiter zu untersuchen, fanden BRCA-Analysen bei allen Patientinnen statt, die in eine pharmakogenetische Testung eingewilligt und hierfür Blut zur Verfügung gestellt hatten, und/oder bei denen bereits eine Tumor-Biomarker-Analyse durchgeführt worden ist und bei denen eine Archiv-Biopsie zur Verfügung stand.

Die Art und Weise der BRCA-Testung ist in einem gesonderten Dokument der Studienunterlagen dargestellt (CSR Appendix [6] 12.01.2015)⁶. Der Keimbahn-Test (gBRCA) wird in der Routineversorgung überwiegend angewendet, sofern persönliche oder familiäre Voraussetzungen der Patientin erfüllt sind. Die Testung des Tumorgewebes wird überwiegend im Forschungssetting durchgeführt (tBRCA). In der Studie 19 wurde der Mutationsstatus (BRCA1 oder BRCA2) in die Krankengeschichte bei Einschluss der Patientinnen aufgenommen, sofern der Status bekannt war. Ansonsten erfolgte im Verlauf der Studie eine Testung durch eine beauftragte Firma (Myriad Genetics Laboratories Inc.⁷) unter Verwendung eines Foundation Medicine Next Generation Sequencing Assays zur Bestimmung des tBRCA-Mutationsstatus und des Diagnostik-Assays ‚Integrated BRCAAnalysis‘ zur Bestimmung des gBRCA-Mutationsstatus. Die Bewerter der Blutproben (Keimbahn-Test) und der DNA des Tumorgewebes waren gegeneinander sowie gegen die Art der Behandlung (Intervention / Kontrolle) verblindet. Die Patientinnen wurden eingeteilt in „BRCA mutiert“ und „BRCA wildtype/BRCA unknown (variant of unknown significance; VUS)“.

Die retrospektive Keimbahntestung im Blut war nur bei Patientinnen möglich, die einer pharmakogenetischen Analyse zugestimmt hatten (n=195). Die bereits im CRF vorliegenden Daten wurden mit denen der nachträglich durchgeführten Testung zu einem gBRCA-Mutationen-Datenset zusammengeführt (n=210).

Für die Bestimmung des tBRCA-Mutationsstatus waren für 253 Patientinnen Tumorgewebeproben (nur Archivproben) vorhanden. Er wurde mittels der Foundation Medicine next generation sequencing platform ermittelt. In 44 Fällen konnte die Mutation nicht bestimmt werden („due to insufficient tumour cells, DNA quantity, sequencing library quality or sequence read coverage“). In 12 Fällen war keine Tumorstichprobe für die Analyse verfügbar und bei diesen Patientinnen wird der Mutationsstatus als „fehlend“ klassifiziert. Somit konnte für 209 von 265 Patientinnen (79 % der Gesamtstichprobe) der Tumorstatus bestimmt werden. Die Ergebnisse der retrospektiven gBRCA-Testung lagen vor den Ergebnissen der tBRCA-Testung vor.

⁶ *“Throughout this document the term ‘BRCA mutation’ is used to refer to a BRCA1 or BRCA2 mutation (detected either in the germline or in the tumour) classified as ‘deleterious’ or ‘suspected deleterious’ in accordance with the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variants”.*

⁷ Verwendet wurde: CLIA and CAP certified Myriad Genetic Laboratories Integrated BRCAAnalysis® Test.

Durch Kombination der Testergebnisse zum gBRCA- und tBRCA-Mutationsstatus lagen für 254 von 265 Patientinnen (95 % der Gesamtstichprobe) Informationen zum BRCA-Status vor. 136 Patientinnen wurden als BRCA-mutiert und 118 als „wildtype“ klassifiziert. Die Subgruppenanalyse nach Mutationsstatus der Studie 19 bezog insofern die nur gBRCA-mutierten oder die tBRCA-mutierten Erkrankungen ein, wobei damit auch nach beiden Testverfahren mutierte Fälle eingeschlossen sind (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen Tumor- und der Keimbahn-BRCA-Mutation, Gesamtstichprobe und BRCAm-Teilstichprobe

Studie 19	Tumor BRCA (n)					
		mutiert	wildtype	VUS	fehlend ¹⁾	gesamt
Keimbahn BRCAm (n)	mutiert	71*	3*	0	22*	96
	wildtype	18*	65	4	23	110
	VUS	0	0	4	0	4
	fehlend ¹⁾	22*	18	4	11	55
	gesamt	111	86	12	56	265

¹⁾ "fehlend" heißt, dass der BRCA-Status nicht festgestellt werden konnte (fehlende oder unvollständige Daten, nicht erkannte Deletionen, Deletionen von unbekannter Signifikanz).

* Datensatz mit BRCAm-Patientinnen (n=136)

Abkürzungen: VUS – *mutation variant of unknown significance*

Quelle: CSR-Addendum (26.11.2014) [6]

Interimsanalysen

Eine Interimsanalyse für Mortalität (Gesamtüberleben) sollte durchgeführt werden, wenn ca. 100 Todesfälle (40 % Datenreife) in der Gesamtstichprobe eingetreten sind. Zusätzlich sollte bei 60 % Datenreife eine weitere Interimsanalyse durchgeführt werden.

Um ein Gesamtsignifikanzniveau von 2,5 % (einseitig) für die Analysen des Endpunktes OS kontrollieren zu können, wurde für die erste Interimsanalyse die statistische Signifikanz zugunsten von Olaparib in der Gesamtpopulation bei $p < 0,0005$ (einseitig) festgelegt und für die folgende Interimsanalyse ein Signifikanzlevel von $p < 0,015$ (einseitig). Geplant war, 250 Patientinnen (125 Patientinnen im Olaparib-Arm und 125 Patientinnen im Placebo-Arm) zu randomisieren. Unter Annahme einer HRD-Prävalenz von 50 % und einer Fluktuation von 25 % sollten 94 Patientinnen in die HRD-Subpopulation eingeschlossen werden.

Patientenindividueller Studienablauf

Der patientenindividuelle Studienablauf gestaltete sich wie folgt:

- 1) 28-tägige Screening-Phase.
- 2) Randomisierung der eingeschlossenen Patientinnen im Verhältnis 1:1 durch ein interactive voice response system (IVRS). Eine Blockrandomisierung wurde erzeugt. Alle Zentren nutzten dieselbe Randomisierungsliste. Die Randomisierungsliste wurde mittels der Computer Software GRand (AZ Globales Randomisierungssystem) beim pU erstellt.

- 3) Behandlungsbeginn: innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dosis platinhaltiger Therapieregime. Durchschnittlich 40 Tage nach Beendigung der letzten platinhaltigen Chemotherapie begann in der Gesamtstichprobe die Behandlung mit der Studienmedikation. Acht Patientinnen wurden nicht innerhalb der geplanten 8 Wochen nach Ende der letzten platinhaltigen Chemotherapie randomisiert.
- 4) Therapie bis zum radiologisch bestätigten Progress entsprechend RECIST-Kriterien (Version 1.0) oder dem Erfüllen eines weiteren Abbruchkriteriums oder solange die Patientin nach prüfärztlicher Meinung von der Therapie profitiert.
- 5) Die klinische Bewertung des Tumors (tumor assessment) fand 12-wöchentlich bis zu Woche 60, danach in einem 24-Wochen-Intervall statt. Falls die Patientin eine CA-125-Progression aufwies, waren auch außerplanmäßige Assessments möglich. Die Therapie wurde bis zu einer CA-125-Progression fortgesetzt⁸. Die Bewertung der Tumor-Progression erfolgte anhand der RECIST-Kriterien. Aus anderen Gründen als aus der Krankheitsprogression nach RECIST ausgeschlossene Patientinnen wurden bis zu ihrer objektiven Krankheitsprogression nachverfolgt.
- 6) Nach Absetzen der Studienmedikation aus jeglichen Gründen (vgl. Punkt 2) erfolgte die Nachbeobachtung bis Tod oder ggf. bis zu einem radiologisch bestätigten Progress (wenn Therapieabbruch vor Progression).

Bei den für die Ermittlung der meisten Effektivitätsparameter der Studie 19 herangezogenen RECIST-Kriterien [49] handelt es sich um durch radiologisch bestimmbare Merkmale der Tumorgroße und -veränderung. Grundlage waren die zum Zeitpunkt des Studienbeginns geltenden RECIST-Kriterien in der Version 1.0; die aktuelle Version 1.1 [21] liegt erst seit 2009 vor.

Gemäß CSP (Appendix D, S. 6) waren folgende Methoden zur Bestimmung der Erkrankung und ihres Fortschreitens geplant:

- MRT und/oder CT für Zielläsionen,
- Röntgen-Untersuchung (plain X-Ray) für Nicht-Zielläsionen des Knochens oder die Bestätigung neuer Knochen-Läsionen,
- Ultraschall für Nicht-Zielläsionen und die Identifizierung neuer Läsionen,
- Endoskopie und Laparoskopie für Nicht-Zielläsionen des Knochens oder die Bewertung neuer Läsionen.

⁸ CSR (S. 29): “Tumour evaluations using computerised tomography (CT)/magnetic resonance imaging (MRI) according to RECIST continued in the study until sufficient efficacy events for the analysis of PFS in the overall population had been confirmed (30 June 2010). At this point, investigators were notified that CT/MRI for study purposes were no longer required. [...] CA-125 progression was determined by a 2-fold increase from the baseline CA-125 (if above the ULN at baseline) or 2-fold greater than the ULN (if below the ULN at baseline) on 2 occasions, 7 or more days apart.” CSR (S. 53(312): “The percentage change in tumour size from baseline at each scheduled and unscheduled visit was summarized by treatment group using appropriate summary statistics, according to the distribution of the data. The time of the tumour size assessment was calculated as the time from the date of the scan for that assessment – the date of randomization + 1. In the presentation of tumour size data over time, a visit window of ± 1 week was then applied for each scheduled time point centred on the day of the scheduled assessment so for the Week 12 assessment, the visit window was from 77 days to 91 days inclusive, which was centred on Day 84. Data collected within the visit window were summarised over time. In the derivation of best percentage change only data collected within the scheduled visit windows were included. The percentage change in tumour size was round to 1 decimal place prior to calculating descriptive statistics.”

Für Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen waren folgende Kategorien der Krankheitsbewertung festgelegt (vgl. Tabellen 4 bis 6). Die Bestätigung der Befunde erfolgte im jeweils folgenden patientenbezogenen Assessment.

Tabelle 4: Definitionen des Ansprechens für Zielläsionen

Kategorie	Definition
vollständiges Ansprechen (CR)	Verschwinden aller Zielläsionen seit Baseline
partiell es Ansprechen (PR)	mindestens Rückgang um 30 % in der Summe der LD der Zielläsionen, wobei der Baseline-Wert als Referenz gilt
stabile Erkrankung (SD)	weder ein nennenswertes Schrumpfen, das ein partielles Ansprechen bedeutet, noch ein ausreichendes Anwachsen, um eine progressive Erkrankung (PD) festzustellen
nicht bewertbar (NE)	nur relevant, wenn eine der Zielläsionen nicht bewertet werden kann oder eine läsionenspezifische Intervention erfolgt war
nicht anwendbar (NA)	nur relevant, wenn keine Zielläsionen bei Baseline vorlagen

Quelle: CSR-Addendum [6]

Tabelle 5: Definitionen des Ansprechens für Nicht-Zielläsionen

Kategorie	Definition
vollständiges Ansprechen (CR)	Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen seit Baseline
unvollständiges Ansprechen (IR) / stabile Erkrankung (SD)	Fortbestehen einer oder mehrerer Nicht-Zielläsionen
Progression (PD)	Ungleichmäßige Progression kann auf eine bedeutsame Progression in einer oder mehreren Läsionen zurückgehen. In jedem Fall einer Progression muss eine klinische Bedeutsamkeit für den Arzt derart vorliegen, dass eine ein vollständiger oder zeitweiliger Therapieabbruch erwogen wird
nicht bewertbar (NE)	nur relevant, wenn eine der Nicht-Zielläsionen nicht bewertet werden kann und nach Meinung des Untersuchers diese nicht dazu beitragen, ein bewertbares Gesamt-Assessment für die Nicht-Zielläsionen abzugeben
nicht anwendbar (NA)	nur relevant, wenn keine Nicht-Zielläsionen bei Baseline vorlagen

Quelle: CSR-Addendum [6]

Tabelle 6: Definitionen des Gesamtansprechen für Zielläsionen, Nicht-Zielläsionen und neue Läsionen

Target lesions	Non-Target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR (or NA)	No	CR
CR	IR/SD	No	PR
PR	CR, IR/SD (or NA)	No	PR
SD	CR, IR/SD (or NA)	No	SD
Any	Any	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD
NE	Non-PD	No	NE
Non-PD	NE	No	NE
NA	CR or IR/SD	No	SD
NA	NE	No	NE
NA	PD	Yes or No	PD

Abkürzungen: NA: nicht anwendbar; IR: unvollständiges Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen / NE: nicht bewertbar
Quelle: Studienprotokoll

Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip für

- die Gesamtpopulation (Anzahl aller randomisierten Patientinnen: N=265),
- die Subgruppe bzw. Teilpopulation mit BRCA-Mutation (Anzahl aller randomisierten Patientinnen: n=136).

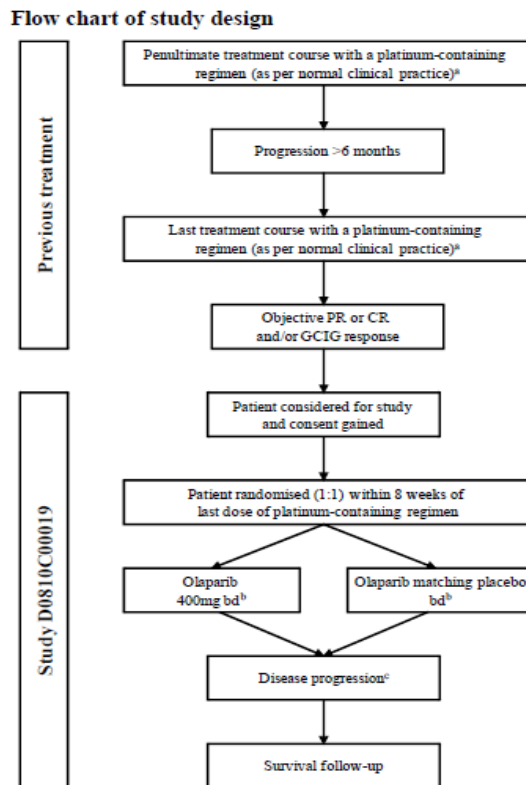
Gemäß CSP/CSR waren folgende Analysen geplant:

- Die primäre Analyse sollte erfolgen, sobald 137 PFS-Ereignisse in der Gesamtpopulation aufgetreten sind. Dies wurde mit 153 Ereignissen am 26.07.2011 berichtet. Die Power-Berechnung ergibt hierzu: angenommen der wahre HR ist 0,75 (entspricht etwa einem Zuwachs von 33 % des medialen PFS von 9 auf 12 Monate) und das Niveau des alpha-Fehlers liegt bei 20 % (einseitig), dann ergibt sich eine ungefähre Teststärke von 80 %, um einen zu prüfenden Vorteil von Olaparib gegen Placebo zu erkennen ($p < 0,2$; einseitig).
- Die sekundäre (co-primäre) Analyse sollte in der HRD-Population zum Zeitpunkt der primären Analyse stattfinden.
Die sekundäre Analyse, welche auf der HRD-Subpopulation basieren sollte, war zeitgleich zur Primäranalyse geplant. Bei einem HR=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 % (einseitig), 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 ($p < 0,2$ [einseitig]). Um dieses Signifikanzniveau zu erreichen, muss das beobachtete HR < 0,79 sein. Die Berechnung für die Gesamtpopulation nimmt ein HR von 0,9 in der Nicht-HRD-Subpopulation an.

Für den Endpunkt PFS wurde in der Gesamtpopulation statistische Signifikanz zugunsten von Olaparib bei $p < 0,025$ (einseitig) beobachtet. Dieses Signifikanzniveau entspricht einem beobachteten $HR = 0,715$.

Der Studienablauf ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

Figure 1



^a The 2 platinum regimens determining eligibility did not necessarily have to be sequential. For example, if a patient received topotecan between the penultimate and last platinum-based chemotherapy, they could be eligible provided the criteria specified above were satisfied.

^b Patients could continue on olaparib or matching placebo until progression or as long as they were benefiting from treatment (and they did not meet any other discontinuation criteria). Patients were followed-up until progression regardless of whether study treatment was discontinued, delayed or if there were protocol violations.

^c All existing and new AEs and SAEs that occurred during the 30 calendar days after last dose of study medication were followed to resolution.

bd Twice daily; CR Complete response; GCIG Gynaecologic Cancer InterGroup; PR Partial response.

Abbildung 2: Studienablauf der Studie 19 (Quelle: CSR [5], S. 30)

Ein individueller Studienabbruch war per Protokoll vorgesehen, falls:

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

Sofern 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 bis zum Auftreten eines Rezidivs für das PFS und nachfolgend auch bis zum Versterben im Rahmen der Studie nachbeobachtet.

Die Mehrzahl der Patientinnen (197 von 238) mussten die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund der Verschlechterung des Gesundheitszustandes abbrechen (87 im Olaparib-Arm, 110 im Placebo-Arm). Acht Patientinnen brachen die Behandlung aufgrund von UE ab (6 im Olaparib-, 2 im Placebo-Arm). 19 Patientinnen zogen ihre Einverständniserklärung zurück (11 im Olaparib-, 8 im Placebo-Arm).

Patientinnen im Placebo-Arm konnte an einigen Zentren eine Teilnahme an einer weiteren Studie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Gemäß der Angaben im Dossier, Modul 4A, wurde in der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe eine PARP-Inhibitor-Therapie nach Ende der Studienmedikation in 11 Zentren den dort behandelten 22 Patientinnen aus dem Placebo-Arm angeboten. Daraufhin erhielten 14 der insgesamt 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 (DCO 26.11.2012).

In Tabelle 7 sind die Daten zu den erfassten Merkmalen zu Baseline dargestellt.

Bezüglich der soziodemographischen Merkmale Alter und Ethnie gab es keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Patientinnen im Olaparib- und Placebo-Arm bei Betrachtung der BRCAm-Zielpopulation. Eine statistische Testung der Unterschiede erfolgte seitens des pU nicht.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen der Gesamtpopulation hatten bei Studienbeginn bereits durchschnittlich 3 vorherige Therapieregime erhalten (Spannweite: 2 - 8) und durchschnittlich 2,6 vorherige platinhaltige Chemotherapien (Spannweite: 2 - 8). Ein Vergleich des Tumor-Stagings nach FIGO⁹ zwischen Olaparib- und Placebo-Arm zeigt keine auffälligen deskriptiven Differenzen in der Gesamtstichprobe (hier nicht dargestellt). Die meisten Patientinnen (59,2 %) befanden sich im Stadium IIIC. Alle anderen Merkmale waren sowohl in der Gesamtstichprobe als auch in der Teilstichprobe (BRCAm) zwischen beiden Behandlungsarmen in Wesentlichen balanciert.

In der BRCAm-Population wiesen mehr Patientinnen niedrigere Werte im ECOG-PS (besserer Gesundheitszustand) auf als in der Placebo-Gruppe.

In der BRCAm-Population sind – anders als in der Gesamtpopulation – die durchschnittlichen Zeiten von der letzten Progression bis zur Randomisierung (in Tagen) zwischen beiden Behandlungsarmen ungleich verteilt. In der Olaparib-Gruppe lag die letzte Progression 194,4 Tage, in der Placebo-Gruppe 133,8 Tage zurück.

⁹ Die Klassifikation hatte sich während der Studie 19 geringfügig geändert.

Die meisten Patientinnen mit BRCAm-Mutation kommen aus Australien (n=19), Deutschland (n=16), Israel (n=19), Großbritannien (n=16) und den USA (n=21) (Post-hoc-Analyse [9]).

Tabelle 7: Charakterisierung der Studiengesamtpopulation und der bewertungsrelevanten Subgruppe in der pivotalen Studie D081C00019 zu Baseline

Studie 19	Gesamtpopulation (N=265)		BRCAm-Subgruppe (n=136)	
	Olaparib (N=136)	Placebo (N=129) ¹⁾	Olaparib (n=74)	Placebo (n=62)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	58,9 (10,95)	58,5 (9,89)	57,6 (10,37)	55,5 (10,53)
Median (min - max)	58,0 (21 - 89)	59,0 (33 - 84)	57,5 (38 - 89)	55,0 (33 - 84)
Ethnie (genetisch), n (%)				
kaukasisch/weiß	130 (95,6)	126 (97,7)	70 (94,6)	61 (98,4)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (1,5)	1 (0,8)	2 (2,7)	0 (0,0)
asiatisch	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)
andere	2 (1,5)	0	1 (1,4)	0 (0,0)
Abstammung, n (%)				
jüdisch	21 (15,4)	17 (13,2)	14 (18,9)	14 (22,6)
nicht-jüdisch	115 (84,6)	112 (86,8)	60 (81,1)	48 (77,4)
ECOG-PS, n (%)				
0	110 (80,9)	95 (73,6)	62 (83,8)	45 (72,6)
1	23 (16,9)	30 (23,3)	11 (14,9)	15 (24,2)
2	1 (0,7)	2 (1,6)	0	1 (1,6)
unbekannt	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)
Behandlungen vor Studienbeginn, n (%)				
Chemotherapie	135 (99,3) ²⁾	129 (100,0)		
Radiotherapie	9 (6,6)	9 (7,0)	x ³⁾	x ³⁾
Immun-/hormonale Therapie	21 (15,4)	14 (10,9)		
andere systemische Krebstherapie	5 (3,7)	11 (8,5)		
Chemotherapien vor Studienbeginn, n(%)				
2	60 (44,1)	63 (48,8)	27 (36,5)	28 (45,2)
≥ 3	76 (55,9)	66 (51,2)	47 (63,5)	34 (54,8)
Mittelwert (SD)	3,0 (1,42)	3,0 (1,29)	x ³⁾	x ³⁾
Platinhaltige Chemotherapien vor Studienbeginn, n (%)				
bis zu 2	76 (55,9)	84 (65,1)	38 (51,4)	41 (66,1)
3 und mehr	60 (44,1)	45 (34,9)	36 (48,6)	21 (33,9)
Mittelwert (SD)	2,6 (0,92)	2,6 (0,95)	x ³⁾	x ³⁾

Studie 19	Gesamtpopulation (N=265)		BRCAm-Subgruppe (n=136)	
	Olaparib (N=136)	Placebo (N=129) ¹⁾	Olaparib (n=74)	Placebo (n=62)
<i>Zeit vom Ende der letzten platinhaltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung (FAS-Population) (in Tagen)</i>				
Mittelwert (SD)	43,1 (43,94) ⁴⁾	40,0 (11,17)	x ³⁾	x ³⁾
Median (min - max)	39,0 (15 - 517)	41,0 (14 - 70)		
<i>Zeit von der letzten Progression bis zur Randomisierung (in Tagen)</i>				
Mittelwert (SD)	213,9 (110,85) ⁵⁾	218,2 (116,46)	194,4 (108,78)	133,8 (75,05)
<i>Objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung, n (%)</i>				
PR	79 (58,1)	66 (51,2)	38 (51,4)	28 (45,2)
CR	57 (41,9)	63 (48,8)	36 (48,6)	34 (54,8)
<i>Platinsensitivität⁶⁾, n (%)</i>				
> 6 und ≤ 12 Monate	53 (39,0)	54 (41,9)	28 (37,8)	26 (41,9)
> 12 Monate	83 (61,0)	75 (58,1)	46 (62,2)	36 (58,1)
<i>Primäre Tumorklassifikation, n (%)</i>				
Ovarialkarzinom	119 (87,5)	109 (84,5)	65 (87,8)	54 (87,1)
Eileiterkarzinom	3 (2,2)	3 (2,3)	1 (1,4)	2 (3,2)
primäres Peritonealkarzinom	14 (10,3)	16 (12,4)	8 (10,8)	6 (9,7)
andere	0	1 (0,8)	0	0
<i>Tumordifferenzierungsgrad, n (%)</i>				
G1 (gut differenziert)	0	0	0	0
G2 (mäßig differenziert)	36 (26,5)	34 (26,4)	17 (23,0)	15 (24,2)
G3 (gering differenziert)	97 (71,3)	89 (69,0)	55 (74,3)	46 (74,2)
G4 (undifferenziert)	2 (1,5)	4 (3,1)	1 (1,4)	0
GX (nicht bewertbar)	1 (0,7)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)
<i>FACT-O-Gesamtscore⁷⁾</i>				
Mittelwert (SD)	121,90 (17,3)	119,73 (17,4)	118,92 (18,13)	115,87 (18,93)
Median	123,3	122,0		
min - max	80,0 - 156,)	76,0 - 155,)	x ³⁾	x ³⁾
Verfügbare Fälle, n	114	111		

¹⁾ In der Gesamtstichprobe erhielten 128 von 129 Patientinnen tatsächlich die Studienmedikation.

²⁾ Eine Patientin erhielt eine platinhaltige Chemotherapie in 1. und 2. Linie. Diese Daten waren jedoch zum Zeitpunkt des letzten DCO nicht aufgezeichnet worden; somit wurde diese Patientin hier nicht mitgezählt.

³⁾ Keine Daten verfügbar.

⁴⁾ Hier dargestellt sind die Daten nach Korrektur vom 26.11.2012; zuvor fehlten die Angaben zur platinhaltigen Vortherapie für eine Patientin.

⁵⁾ Für eine Patientin wurde durch den Untersucher kein Progress berichtet.

⁶⁾ Platinsensitivität drückt die Zeit bis zur Progression nach Beendigung einer platinhaltigen Therapie aus.

⁷⁾ Gesamtwert der 39 jeweils fünfstufigen Item-Spannweite: 0 – 156; hohe Werte bedeuten eine hohe Lebensqualität

Alle Angaben zum primären DCO (30.06.2010), FAS-Stichprobe

Quelle: CSR (S. 411), Dossier – Modul 4A (S. 98)

Die Begleittherapien in der Gesamtstichprobe der Studie 19 (vgl. Tabelle 8) sind als supportive Therapien zu verstehen. Die im Studienbericht aufgeführten am häufigsten eingesetzten Therapien sind zum DCO 26.11.2012 zwischen Interventions- und Kontrollarm nicht in jedem Fall gleichartig verteilt. Im Olaparib-Arm sind deutlich mehr der am häufigsten auftretenden Begleittherapien genannt, was bedeuten kann, dass dort entweder Begleittherapien absolut häufiger als im Placebo-Arm eingesetzt werden oder dass im Placebo-Arm eher weniger häufige Begleittherapien verwendet wurden.

Tabelle 8: Eingesetzte erlaubte medikamentöse Begleitbehandlungen, Gesamtstichprobe

Studie 19 Begleittherapie (gemäß ATC-Klassifikation)	Olaparib (n=136) n (%)	Placebo (n=129) n (%)	Gesamt (n=265) n (%)
mindestens eine Begleitbehandlung	131 (96,3)	114 (88,4)	245 (92,5)
Verdauungsfördernde Medikamente (Propulsive)	40 (29,4)	16 (12,4)	56 (21,1)
Anilide	37 (24,3)	17 (13,2)	50 (18,9)
Protonenpumpen-Inhibitoren	21 (15,4)	8 (6,2)	29 (10,9)
Benzodiazepine	20 (14,7)	14 (10,9)	34 (12,8)
propionische opioide Alkaloide	19 (14,0)	11 (8,5)	30 (11,3)
Gripeschutzimpfung	18 (13,2)	12 (9,3)	30 (11,3)
alle anderen therapeutischen Produkte	18 (13,2)	11 (8,5)	29 (10,9)
Glucocorticosteroide	17 (12,5)	13 (10,1)	30 (11,3)
Penicillin mit einem breiten Wirkspektrum	15 (11,0)	6 (4,7)	21 (7,9)
Blut und Blutprodukte	15 (11,0)	1 (0,8)	16 (6,0)
Magnesium	11 (8,1)	14 (10,9)	25 (9,4)

FAS-Population; DCO 26.11.2012

Abkürzungen: ATC: Anatomical therapeutic-chemical classification

Quelle: CSR [5], S. 103

Wichtige Protokollabweichungen traten bei 52 % der Patientinnen der Gesamtstichprobe auf (57,4 % Olaparib vs. 48,1 % Placebo). Dies war im Wesentlichen auf zwei Ursachen zurückzuführen:

- Die Stratifizierung zum Zweck der Blockrandomisierung durch das IVRS misslang bei 79 Patientinnen (29,8 % gesamt; 35,3 % Olaparib vs 24,0 % Placebo). Ursächlich waren v. a. Diskrepanzen durch die Variable Platinsensitivität (time to penultimate platinum disease progression) als eines der drei Stratifizierungsmerkmale. Im Einzelnen setzen sich die Fehlklassifikationen wie folgt zusammen: 22 Patientinnen wurden in das IVRS mit einer Zeit bis Progression nach platinhaltiger Chemotherapie von 6 bis 12 Monaten aufgenommen, obwohl sie im CRF mit mehr als 12 Monaten erfasst waren. Bei 14 Patientinnen verhielt es sich umgekehrt. Bezüglich des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie waren 28 Patientinnen mit vollständigem Ansprechen in das IVRS eingetragen, während sie eine aktive Erkrankung bei Baseline aufwiesen. Umgekehrt war dies bei 21 Patientinnen der Fall.

- Von diesen IVRS-basierten Protokollabweichungen wurden 34,0 % der Patienten (33,8 % Olaparib vs. 34,1 % Placebo) fehlklassifiziert.

Seitens des pU wurde eingeschätzt, dass die Protokollabweichungen nicht ergebnisrelevant sind.

Die Post-hoc-Auswertung für die BRCAm-Population weist allerdings eine ungleiche Entblindungspraxis in beiden Behandlungsarmen auf (vgl. Tabelle 9). Zudem waren 21 Patientinnen bei Randomisierung unverblindet.

Die Compliance der Behandlung lag bei 97,9 % in der Gesamtstichprobe; sie unterschied sich zwischen beiden Behandlungsarmen nicht wesentlich (FAS-Population; DCO: 26.11.2012).

Tabelle 9: Entblindungspraxis in der BRCAm-Population

Studie 19	Olaparib (n=74) n (%)	Placebo (n=62) n (%)	Gesamt (n=136) n (%)
unverblindete Patientinnen bei der IVRS-Prozedur	5 (6,8)	16 (25,8)	21 (15,4)
unverblindete Patientinnen ohne Progression gemäß RECIST-Kriterien	0	1 (1,6)	1 (0,7)
unverblindete Patientinnen nach einer Progression gemäß RECIST-Kriterien	5 (6,8)	15 (24,2)	20 (14,7)

Quelle: Post-hoc Analyse [9]

2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als bewertungsrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Vom pU im Dossier als bewertungsrelevant bezeichnete Endpunkte und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als bewertungsrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben (OS) Initiale Analyse (geplant bei ca. 100 Todesfällen; DCO 30.06.2010) Interimsanalyse (geplant bei ca. 159 Todesfällen; DCO 26.11.2012) Finale Analyse (geplant bei ca. 222 Todesfällen) ¹⁾	Mortalität	•	•

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als bewertungsrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß RECIST-Kriterien (primärer Endpunkt) Primäranalyse (DCO 30.06.2010)	Morbidity	●	○
Erster klinisch bestätigter Progress (TFST) ²⁾ - explorativer Endpunkt – Erhebungszeitpunkt 1 (DCO 26.11.2012)		●	-
Zweiter klinisch bestätigter Progress (TSST) - explorativer Endpunkt- Erhebungszeitpunkt 1 (DCO 26.11.2012)		●	-
Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O) PFS-Primäranalyse (DCO 30.06.2010)	Lebensqualität ³⁾	●	●
Trial Outcome Index (TOI) Zeitpunkt der PFS-Primäranalyse (DCO 30.06.2010)		●	●
FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI) Zeitpunkt der PFS-Primäranalyse (DCO 30.06.2010)		●	●
Gesamtrate UE Bisher letzter DCO: 31.01.2014	Sicherheit ⁴⁾	●	●
Anzahl schwerer UE Bisher letzter DCO: 31.01.2014		●	●
Therapieabbruch aufgrund schwerer UE Bisher letzter DCO: 31.01.2014		●	●
UE CTCAE-Grad mindestens 3 Bisher letzter DCO: 31.01.2014		●	●
UE CTCAE-Grad mindestens 3 und Häufigkeit mindestens 5 %: Anämie und Fatigue Bisher letzter DCO: 31.01.2014		●	●

Symbole: ● vorgeschlagen/berücksichtigt; ○ dargestellt, aber nicht bewertungsrelevant

¹⁾ Ergebnisse zur finalen Analyse des OS wurden noch nicht vorgelegt, da die Studie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht beendet und die statistisch angestrebte Ereignisrate noch nicht erreicht war.

²⁾ Wurde gemeinsam mit dem PFS als „bestätigter Progress“ zusammengefasst, jedoch nicht rechnerisch kombiniert. Insofern werden PFS und TFST in dieser Bewertung getrennt behandelt.

Wurde in Studie 19 als explorativer Endpunkt ausgewertet, der nachträglich mit einem Amendment eingeführt wurde. CSR (S. 73): „Given the confounding in OS outcomes for patients with ovarian cancer, and as ancillary for OS, intermediate clinical endpoints beyond PFS may be informative of the carry-over benefit of olaparib beyond first progression. As no RECIST progression data was collected after the primary PFS analysis and no dates of progression on subsequent therapies were collected, in line with scientific advice received and in line with the recently updated EMA Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, several intermediate clinical endpoints were analyzed. TDT, TFST, and TSST were explored to demonstrate that the PFS benefit persisted with longer follow up and led to a clinically meaningful delay in the need for further chemotherapy, and that clinical benefits of olaparib treatment persist beyond PFS.“

³⁾ Daten zur Lebensqualität (FACT-O, TOI, FOSI) wurden in der Studie letztmalig zum Zeitpunkt der Primäranalyse erhoben (DCO: 30.06.2010)

⁴⁾ Für die Sicherheitsaspekte von Olaparib erfolgte der bislang letzte Datenschnitt zum 31.01.2014. Das Ziel dieser geplanten Interimsanalyse war eine Aktualisierung der Analysen zur Sicherheit und damit die Unterstützung der Zulassung von Olaparib.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: data cut-off

Die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Folgetherapie (TFST) sowie die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) wurden vom pU als bewertungsrelevant eingereicht. Allerdings liegen Gründe vor, die diese Einschätzung nicht stützen:

- 1) Der Beginn der ersten und zweiten Folgetherapie war definiert durch die gemeinsame Entscheidung von Patientin und Arzt. Beide Endpunkte beruhen auf einer Einschätzung von Arzt und Patientin, wobei weder im Studienplan entsprechende Kriterien für die Art der Entscheidungsfindung aufgestellt worden sind, noch wurden die empirischen Entscheidungsgründe für den Beginn der Folgetherapie genannt. Somit ist unklar, ob eher die Patientin oder der Arzt den Entscheidungsprozess bestimmte, wie lange dieser Prozess dauerte und welche klinischen und außerklinischen Kriterien zur Entscheidung herangezogen wurden.
- 2) Weiterhin ist unklar, welche Informationen der Patientin und dem Arzt im Einzelfall vorlagen bzw. vorgelegt wurden, um bei Überlegungen zu einem Therapiewechsel bzw. Behandlungsabbruch herangezogen zu werden. Sofern als Entscheidungsgrundlage für den Beginn einer Folgetherapie zum Beispiel die – ggf. interpretierten – Daten der radiologischen Untersuchungen (gemäß RECIST) verwendet wurden, spräche dies deutlich gegen eine Übertragbarkeit in den klinischen Alltag, wo radiologische Untersuchungen in diesem Krankheitsstadium nur im Ausnahmefall durchgeführt werden. Sollten jedoch alltagspraktische Kriterien, z. B. die Verfügbarkeit weiterer Therapien vor Ort, die Übernahme von Kosten durch die Versicherer der Patientinnen usw. eine Rolle gespielt haben, spräche dies aufgrund der Vielfalt der einbezogenen Länder ebenfalls gegen eine Übertragung der Ergebnisse auf Deutschland.
- 3) Es ist unklar, welche Informationen die Patientinnen über die Therapieoptionen und die damit verbundenen Prognosen erhielten und auf welche Weise dies mit den Patientinnen erläutert wurde. Ein Teil der Patientinnen (des Placebo-Arms der Gesamtstichprobe) erhielt als erste Folgetherapie einen PARP-Inhibitor. Insgesamt ist unklar, nach welchen Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Aufgrund der Ausführungen im Dossier kann man davon ausgehen, dass die lokale (zentrenbezogene) Verfügbarkeit der PARP-Inhibitor-Therapie das Selektionskriterium für die Wahl dieser Anschlusstherapie war.
- 4) Aus den Punkten 1) bis 3) ergibt sich auch eine nicht kalkulierbare Unsicherheit bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland, zumal diese Entscheidungen auch kulturell geprägt sein dürften. Eine entsprechende Analyse hierzu wurde vom pU nicht vorgelegt (etwa Vergleich der Behandlungszentren, Länder oder Kulturkreise). Bei den Entscheidungen dürften nicht nur kulturelle Einflüsse und normative Vorgaben (z. B. nationale Leitlinien) eine Rolle gespielt haben, sondern auch der Stand der palliativen Versorgung in den Ländern sowie die individuelle Lebenssituation der Patientinnen und psychische Verarbeitungsmuster (Coping, Umgang mit Angst, Reflexion bisheriger Therapieerfahrungen), über die ebenfalls keine Informationen vorliegen.
- 5) Die Endpunkte TFST und TSST waren als explorativer Endpunkt geplant. Damit ist ihr Potenzial für konfirmatorische Aussagen per se begrenzt.

2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

In Tabelle 11 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie 19 sowie auf Ebene der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe dargelegt. Es wird in beiden Fällen als hoch eingeschätzt.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial der pivotalen Studie D081C00019 auf Studienebene

Studie 19	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Gesamtstichprobe	hoch ¹⁾	niedrig	niedrig	niedrig ⁴⁾	niedrig	niedrig	hoch
bewertungsrelevante Teilstichprobe	hoch ^{1,2)}	niedrig	hoch ³⁾	niedrig ⁴⁾	hoch ⁵⁾	hoch ⁶⁾	hoch

¹⁾ Im Rahmen des Einsatzes des IVRS kam es zu Fehlstratifizierungen bei 72 Patientinnen der Gesamtstichprobe, die zu Imbalancen der bekannten und unbekannt prognostischen Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen geführt haben können (z. B. Zeit von der letzten Progression bis zur Randomisierung) (vgl. Abschnitt 2.4). Wie viele Patientinnen in der BRCAm-Teilstichprobe davon betroffen waren, ist nicht bekannt.

Nach den Angaben im Dossier (Modul 4A) wurde nach bestätigter Progression die Studientherapie von 5 Patientinnen mit Olaparib und von 15 Patientinnen mit Placebo entblindet. Im Falle einer Entblindung durfte die Studientherapie nicht mehr fortgesetzt werden. Der auswertenden Person war die Patientenanzahl bekannt. Zudem wurden aus der Analyse der BRCAm-Population fünf Patientinnen im Placebo-Arm an fünf Zentren einer PARP-Inhibitor-Therapie als erster Folgetherapie zugeführt, die zwar aus der Auswertung zu diesem Endpunkt ausgeschlossen wurden, zu denen aber unbekannt ist, wann deren Entblindung stattfand (vor oder nach der Therapieentscheidung für die Folgetherapie).

²⁾ Während die Sequenz durch Einsatz einer allgemeinen Randomisierungsliste und eines üblichen Computer-Randomisierungssystems für die Gesamtstichprobe als adäquat angesehen werden kann, ist dies in Bezug auf den BRCA-Mutationsstatus nicht der Fall: Es erfolgte keine Randomisierung nach Mutationsstatus, woraus sich Imbalancen der bekannten und unbekannt prognostischen Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen ergeben haben können.

³⁾ In der Post-hoc-Analyse ist dargelegt, dass 21 Patientinnen der BRCAm-Teilstichprobe bei Randomisierung unverblindet waren (vgl. Tabelle 9: Entblindungspraxis in der BRCAm-Population). Wie viele Patientinnen in der Gesamtstichprobe davon betroffen waren, ist nicht dargelegt.

⁴⁾ Patientin und behandelnde Person waren verblindet. Unverblindet waren die auswertenden Personen. Eine Dreifach-Verblindung wäre möglich und sachgerecht gewesen. Der Verzicht auf die Dreifach-Verblindung wurde durch den pU nicht begründet.

⁵⁾ Die Ergebnisdarstellung erfolgte in der Studie deshalb ergebnisgesteuert, weil die zulassungskonforme Stichprobe eine Subgruppe der Studie darstellt. Sie wurde auf Basis der ersten Subgruppenauswertungen für den PFS generiert.

⁶⁾ Der Wechsel von Patientinnen des Placebo-Arms in eine nachfolgende PARP-Inhibitor-Therapie war bei 11 von 82 Zentren möglich. Dies betraf 22 Patientinnen der BRCAm-Teilstichprobe, wobei nicht jede dieser Patientinnen eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor erhielt. Die PARP-Folgetherapie bei Placebo-Patientinnen führt zu einem Biasrisiko bei denjenigen Endpunkten, die über den DCO der primären Analyse hinaus erfasst wurden.

Abkürzungen: PARP: polyadenosine 5' diphosphoribose polymerase; DCO: data cut-off; BRCAm: Mutation des breast cancer susceptibility gene; ITT: Intention-to-treat

Das Verzerrungspotenzial der bewertungsrelevanten Endpunkte in der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe wird in Tabelle 12 dargestellt. Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte wurde auch die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene berücksichtigt, ohne dies jeweils den einzelnen Endpunkten erneut per Fußnote zuzuordnen.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der pivotalen Studie D081C00019 in der bewertungsrelevanten Teilstichprobe der BRCAm-Patientinnen

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)	ja	ja	nein	nein	hoch**
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ¹⁾	ja	ja	nein	ja ²⁾	hoch**
Lebensqualität					
Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O)	ja	ja	nein	nein	hoch**
Trial Outcome Index (TOI)	ja	ja	nein	nein	hoch**
FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI)	ja	ja	nein	nein	hoch**
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	nein ³⁾	ja	nein	nein	hoch**

** Bewertung einschließlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.

¹⁾ Der Endpunkt PFS ist aus den oben aufgeführten Gründen nicht bewertungsrelevant. Er wird hier und nachfolgend lediglich beschreibend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie handelt.

²⁾ Der Langzeitwert für das PFS wurde nicht erhoben, obwohl die Ermittlung von Langzeiteffekten durch die EMA empfohlen wurde. Als PFS2 sollte die progressionsfreie Zeit von Beginn der Gabe der Studienmedikation bis zum Progress nach Beginn der auf die Studienmedikation folgenden Therapie ausgewertet werden (TTFT).

³⁾ Die Entblindungspraxis der Studie legt den Schluss nahe, dass für die nach dem primären DCO zum PFS erhobenen Endpunkte keine adäquate Verblindung aufrechterhalten wurde. CSR S. 131: "At the time of the PFS DCO, a total of 35 patients (8 and 27 patients in the olaparib and placebo groups, respectively) were unblinded to randomised study treatment on the IVRS. Of the 8 patients unblinded to treatment in the olaparib group, 1 patient was unblinded prior to RECIST progression and 7 were unblinded after RECIST progression. Of the 27 patients unblinded to treatment in the placebo group, 4 patients were unblinded without RECIST progression and 23 patients were unblinded after RECIST progression. The most common reason for unblinding was to aid future treatment decisions ie, after progression the patient was considered for enrolment into another study in which prior PARP therapy was an exclusion criterion. The majority of the unblindings occurred post progression."

Abkürzungen: PARP: polyadenosine 5' diphosphoribose polymerase; DCO: data cut-off; BRCAm: Mutation des breast cancer susceptibility gene; ITT: Intention-to-treat; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; EMA: European Medicines Agency

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Relevanz der vorgelegten Endpunkte für die Nutzenbewertung wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durch-

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Olaparib

geführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunkt-Kategorien in den drei nachfolgenden Tabellen.

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben (OS)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Dass Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichen Gründen. Gemäß SAP wurden Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, zensiert zu demjenigen Datum, zu dem die Patientin noch am Leben war. Es waren drei Zeitpunkte für die Analyse des OS geplant, abhängig von der Anzahl verstorbener Patientinnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initiale Analyse: Im CSP wurde die initiale Analyse zum Zeitpunkt des PFS-DCO festgelegt, wenn mindestens 20 Todesfälle auftraten. Per Amendment wurde die initiale Analyse auf den Zeitpunkt von mindestens 100 Todesfällen (40 % Sterblichkeit) geändert. • Interimsanalyse (eingeführt mit Amendment im Oktober 2012): sobald ca. 60 % Mortality auftrat.¹⁾ • Finale Analyse, sobald eine statistisch aussagekräftige Anzahl von Todesfällen vorlag. Per Amendment wurde die finale Analyse auf den Zeitpunkt von etwa 222 Todesfällen (85 % Sterblichkeit) festgelegt. <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU begründet im Modul 4 (S. 40) die Verwendung des Gesamtüberlebens damit, dass das Gesamtüberleben</p> <ul style="list-style-type: none"> • eindeutig und objektiv definiert und erhoben werden könne, • dieser Endpunkt bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, • häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen wird. <p>Als problematisch wird seitens des pU gesehen, dass nachfolgende Therapien den Therapieerfolg mitbestimmen, so dass der meist erst nach längerer Beobachtung feststellbare Therapieeffekt beim Gesamtüberleben erschwert oder unmöglich sei.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der Endpunkt ist nachvollziehbar und sachgerecht operationalisiert und erhoben worden. Der Begründung des pU für den Endpunkt kann gefolgt werden. Allerdings ist nicht nachvollziehbar, weshalb dieser Endpunkt bereits eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthalte. Ebenso ist unklar, weshalb als Effektmaß das HR berechnet wurde, obwohl der pU bereits selbst erkannte, dass die statistischen Voraussetzungen für das Modell nicht erfüllt waren (CSR, S. 206): "In order to assess the assumption of proportional hazards, plots of complementary log-log event times versus log time were generated for the BRCA mutated subgroups. For OS, the lines were not consistently parallel over the observed time period, therefore, there is a suggestion that the assumption of proportional hazards may not hold for this endpoint. However, the HR is still a valid estimate of the average benefit over the time period studied."</p>

Mortalität	
	<p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben drückt Mortalität adäquat aus. Gesamtüberleben – wie hier operationalisiert – ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt, der u. a. auch in der VerFO des G-BA zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln festgelegt ist.</p>

¹⁾ CSR: "This amendment detailed the change to the multiplicity adjustment in order to continue controlling the overall alpha at 2.5 % (1-sided); the significance level at the 40 % interim analyses was as specified in Nov 2011 (p-value < 0.0005 1-sided), the significance level at the 60 % analyses would be p<0.015 (1-sided) and at each subsequent analysis half the remaining alpha will be spent, unless it is the final analysis where all the remaining alpha will be spent."

Tabelle 14: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS)
<p>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</p>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>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)¹⁾.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.01, [49]) oder Tod aus jeglichen Gründen (ohne vorherige Progression).</p> <p>Gemäß SAP ist Progression definiert als das erstmalige Auftreten mindestens einer der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wachstum von mindestens 20 % der Summe der längsten Durchmesser (longest diameters; LDs) der Zielläsionen (target lesions; TL), wobei als Referenz die kleinste Summe der LDs seit Behandlungsbeginn herangezogen wurde, oder • die Gesamtbewertung der Progression der Nicht-Zielläsionen, wie sie von den Untersuchern oder im zentralen Review vorgenommen wird, oder • Auftreten neuer Läsionen. <p>Dabei konnten Nicht-Zielläsionen als progressiv eingestuft werden, ohne dass die Gesamtbewertung als "progressiv" eingestuft wird.</p> <p>Gemäß den RECIST-Kriterien wurde bei Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen (CR) zu Baseline jegliches Auftreten neuer radiologisch bestätigter Läsionen als Progress definiert.</p> <p>Gemäß CSP (S. 69) erfolgten die Untersuchungen des Tumors mittels CT oder MRT. Patientinnen mit keiner messbaren Erkrankung werden allein auf der Basis der RECIST-Kriterien für Zielläsionen und neue Läsionen beurteilt.</p> <p>Die Untersuchungen fanden am Ende jedes 3. Behandlungszyklus (12. Woche +/- 1 Tag) bis zum Ende des 15. Zyklus statt. Danach wurden die Messabstände auf 6 Zyklen verlängert (24. Woche +/- 1 Tag).</p> <p>Von allen messbaren Läsionen wurden maximal fünf Läsionen pro Organ und insgesamt maximal 10 Läsionen erfasst und in die Bewertung der Krankheitsprogression unter der Prämisse eingeschlossen, dass diese Daten für alle betroffenen Organe repräsentativ sind.</p> <p>Sofern eine Patientin eine palliative Radiotherapie für eine Läsion erhielt, sollte gemäß CSP diese Läsion nicht in das Assessment zum Ansprechen einbezogen werden. Allerdings sollte sie in das Assessment zur Progression einbezogen werden.</p>

Morbidität	
	<p>Die Erkrankung einer Patientin sollte gemäß CSP als „progressiv“ eingeschätzt werden, wenn die Zielläsionen oder die Nicht-Zielläsionen fortgeschritten sind oder wenn sich neue Läsionen entwickelt haben. Progression zu ungeplanten Erhebungszeitpunkten/Tumor-Assessments wurden erst zum nächsten geplanten Assessment gezählt.</p> <p>Bei unsicherer Progression sollte die Patientin weiterbehandelt und zum nächstmöglichen Bewertungszeitpunkt, spätestens nach 12 Wochen (+/- 1 Woche) erfasst werden. Allerdings war auch eine frühere, ungeplante Erfassung der Progression möglich, wenn der Bewerter/Arzt eine solche für möglich hielt.</p> <p>Patientinnen, die die Behandlung vor einer Progression unterbrechen und/oder die eine Folgetherapie vor einer Progression erhalten, werden bis zu einer objektiven Progression nachbeobachtet.</p> <p>Die Erhebung der Daten zum PFS erfolgte</p> <ul style="list-style-type: none"> • primär durch den verblindeten Prüfarzt • sekundär durch ein unabhängiges, verblindetes retrospektives zentrales Reviewverfahren nach RECIST-Kriterien (eingeführt mit SAP-Addendum). <p>Die Bewertungen gemäß RECIST-Kriterien führten zu den Kategorien: CR, PR, SD und PD. Um als stabile Erkrankung (SD) gewertet zu werden, musste eine Patientin mindestens ein sechswöchiges Intervall nach Studienbeginn aufweisen.</p> <p>Wengleich CA-125 in der Studie erhoben wurde, sollte dieser Wert gemäß CSP nicht direkt zur Bewertung des objektiven Ansprechens oder der Progression verwendet werden; die Patientinnen sollten bis zur nächsten, gemäß den RECIST-Kriterien bestätigten Progression weiterbehandelt werden.</p> <p>Patientinnen mit einer nicht-messbaren Erkrankung bei Baseline wurden gemäß CSP nicht aus der Studie ausgeschlossen. Diese Patientinnen sollten dem gleichen Assessment-Plan unterzogen werden wie Patientinnen mit messbarer Erkrankung.</p> <p>Patientinnen mit einer nicht-messbaren Erkrankung sollten entsprechend den RECIST-Kriterien für „<i>non-target and new lesions</i>“ bewertet werden.</p> <p>Fanden mehrere Untersuchungen zu einem geplanten Messzeitpunkt (z. B. MRT und CT) statt, wurde der Zeitpunkt der jeweils früheren Untersuchungen für die Ermittlung des PFS verwendet.</p> <p>Zum primären DCO wurden Patientinnen zensiert, die bei dem definierten Datenschnitt noch lebten und zum Zeitpunkt ihrer letzten objektiven Tumormessung (RECIST) progressionsfrei waren. Dies schließt gemäß SAP auch Patientinnen ein, die <i>lost to follow-up</i> waren oder die ihre Teilnahmebereitschaft zurückgezogen haben.</p> <p>In der primären Analyse des PFS wurde keine Zensierung für Patientinnen durchgeführt, die eine Folgetherapie vor Progression begonnen hatten.</p> <p>Der pU gibt im Dossier (Modul 4A, S. 17) an, dass eine radiologische Progression bei Auftreten neuer Läsionen oder bei einem Zuwachs von > 20 % aus der Summe der evaluierten und vermessenen Läsionen abgeleitet wurde. Ein Unterschied der Studie zur üblichen Operationalisierung des PFS wie in vielen anderen Rezidivstudien z. B. der OCEANS-Studie [1], CALYPSO-Studie und OVA-301-Studie sei, dass die Dauer der Chemotherapie nicht im PFS der Studie enthalten ist, da die Randomisierung der Patientinnen nach Beendigung der vorhergehenden Chemotherapie erfolgte.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Nach Angaben des pU im Dossier (Modul 4A, S. 41) ist das PFS gut quantifizierbar und erfasst die tumorspezifischen Aspekte einer Erhaltungstherapie direkt.</p>

Morbidität	
	<p>Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. PFS würde daher häufig als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet.</p> <p>Im CSR (S. 26) argumentiert der pU außerdem, dass eine Verlängerung des PFS bzw. eine Verzögerung der Progression mit einem Nutzen für viele Patienten einhergehe. Dies umfasse einen körperlichen Nutzen von verbesserter Tumorkontrolle und reduzierten nicht-spezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit und generelles Unwohlsein. Auch organspezifische Symptome wie Knochenschmerzen und Atemlosigkeit. Wenngleich das Gesamtüberleben als Goldstandard eines Effektivitätsparameters gelte, könne PFS als valides unabhängiges Maß für einen klinischen Nutzen angenommen werden, sofern es angemessen erfasst werde [11]. Zudem ermögliche das PFS eine schnellere Bewertung des Therapieerfolgs als das Gesamtüberleben.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Definition, Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes sind nachvollziehbar und dem Stand der Literatur nach im Wesentlichen sachgerecht erfolgt. Gleichwohl wird bei einer aggressiv-fortschreitenden Erkrankung ein Abstand von drei Monaten zur radiologischen Bestimmung des Krankheitsbildes als zu groß angesehen. Dies kommt auch bei der im CSP geschaffenen Möglichkeit einer vorzeitigen Untersuchung zum Ausdruck, wenngleich das Ergebnis erst zum regulär geplanten Messzeitpunkt aufgenommen werden sollte.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Zur Erfassung des PFS wurden bildgebende Verfahren eingesetzt, um das Tumoransprechen zu bestimmen (komplette bzw. partielle Remission oder stabile Erkrankung). Das PFS ist quantifizierbar und erfasst die tumorspezifischen Aspekte einer Erhaltungstherapie. Dennoch kann aus den radiologisch ermittelten Maßzahlen des Tumors noch keine direkten Auswirkungen auf den Patienten abgeleitet werden.</p> <p>Hierfür führt der pU als Begründung einer zusätzlichen OS-Analyse mittels CSR-Amendment (CSR, S. 72) aus: "There is a strong correlation between PFS and OS for chemotherapies in serous ovarian cancer, but there are very few published data to help determine whether a PFS benefit derived from maintenance therapies, such as olaparib, translates into an OS benefit."</p> <p>Bei der Publikation von Bast et al. [11], die der pU als Hinweis auf die Akzeptanz des PFS als validierten Surrogatparameter anführt, handelt es sich um die Veröffentlichung von Gesprächen der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA mit US-amerikanischen Wissenschaftlern. Auf S. 175 wird ausgeführt: "Data supporting the validity of PFS as a surrogate for OS in second- and third-line therapy are less clear than is the case for first-line therapy. Further study of this issue would be worthwhile. For resistant/refractory disease, the data supporting PFS as a surrogate are even fewer and less compelling; the subject requires further evaluation. Although extensive data from randomized trials are not available, it does seem logical that PFS is a surrogate for survival in the first-line setting, PFS would also be a surrogate for survival and a measure of direct clinical benefit in the setting of resistant/refractory disease." Demnach ist der empirische Nachweis eines engen und hier relevanten Zusammenhangs zwischen PFS und OS offen.</p> <p>Im Dossier (Modul 4A, S. 43) weist der pU auf theoretische Überlegungen von Broglio und Berry [16] hin, die die Frage untersucht haben, 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 komme zu dem Ergebnis, dass dies maßgeblich</p>

Morbidität	
	<p>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. Das bedeute, 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, seien nach Ansicht des pU aus ethischen Gesichtspunkten nur schwer zu vertreten. Im Rahmen der Untersuchung einer experimentellen Therapie bedeute dies, dass eine höhere Anzahl an Teilnehmerinnen 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, bedeute eine Verzögerung der allgemeinen Verfügbarkeit, dass die optimale zur Verfügung stehende Therapie allen Betroffenen für einen längeren Zeitraum vorenthalten bleibt.</p> <p>In einem Methodenreport untersuchte die AHRQ für bestimmte Krebserkrankungen das Verhältnis von PFS zur Sterblichkeit einerseits und zur Lebensqualität andererseits [29]. Dabei wird das PFS als validierter Surrogatparameter für die Erstlinientherapie, jedoch nicht für weitere Therapielinien angesehen. Zum Verhältnis von PFS und Lebensqualität konnten keine methodisch hochwertigen Studien identifiziert werden, aus denen der Nachweis eines patientenrelevanten Surrogatparameters für das PFS hervorgehen würde.</p> <p>Von einem Zusammenhang zwischen patientenrelevanten Endpunkten wie Morbidität (z. B. Krankheitssymptomen) oder Lebensqualität mit dem PFS kann nur hypothetisch ausgegangen werden.</p> <p>Der PFS ist als Surrogatparameter zu keinem der patientenrelevanten Endpunkte validiert.</p>
Endpunkt	Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress (TFST)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress (TFST) umfasst den Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Krebstherapie, die auf den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation folgt, oder bis zum Tod.</p> <p>Die TFST erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als derart klinisch relevant einstufen, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss.</p> <p>Jede Patientin, die die Behandlung mit der Studienmedikation nicht abgebrochen hatte, wurde zum DCO zensiert. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und noch keine Folgetherapie erhielten, wurden ebenfalls zum DCO zensiert. Bei Studienabbruch (Ausscheiden des Patienten aus der Studie), wurde zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.</p> <p>Der pU führt im Dossier (Modul 4A) aus, dass die Analysen zur TFST durch den Behandlungswechsel potenziell zuungunsten von Olaparib verzerrt sind. Eine PARP-Inhibitor-Therapie als erste Folgetherapie erhielten jedoch nur fünf Patientinnen im Placebo-Arm an fünf Zentren. Eine Therapie mit PARP-Inhibitoren als zweite oder weitere Folgetherapie hat keinen verzerrenden Einfluss auf die Analyse der TFST. Ein Behandlungswechsel nach der ersten Folgetherapie kann zwar die Analyse des Gesamtüberlebens beeinflussen, jedoch nicht die Analyse der TFST, da diese Folgetherapien zeitlich nach der Erfassung der TFST liegen.</p> <p>Die Auswertung der Zeit bis zur Folgetherapie erfolgte zum Datenschnitt vom 26.11.2012.</p>

Morbidität	
	<p>Die explorative Post-hoc-Analyse der TFST basierte auf dem Safety Set (Dossier Modul 4A, S. 87). Das Safety Analysis Set umfasst alle Patientinnen mit BRCA-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.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Nach Modul 4A (S. 41) wurde der TFST ausgewertet, um die Ergebnisse des radiologisch bestimmten PFS klinisch zu bestätigen. Die Zeit bis zum Beginn der ersten Folgetherapie lasse sich unverzerrt darstellen und objektiv messen. Bei dieser Folgetherapie handelt es sich entsprechend der Leitlinienempfehlung meist um eine zytotoxische Behandlung. Die zur Behandlung eines rezidivierten Ovarialkarzinoms indizierten Chemotherapien würden intravenös und unter ärztlicher Aufsicht während mehrstündiger Aufenthalte der Patientin in einer Klinik/Praxis verabreicht. Sie sind häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Die Nebenwirkungen der Chemotherapien umfassten unter anderem schwerwiegende Hämato- und Neurotoxizitäten, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, orale Mucositis, Fatigue und Haarausfall. Beide Aspekte der Folgetherapie seien direkt durch die Patientin erfahrbar und von hoher Relevanz für die Betroffenen. Die TFST entspreche damit der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch manifestierten Krankheitsprogression und der daraus entstehenden Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Definition des Endpunktes erscheint nachvollziehbar. Über die Art und Weise der Erhebung und Dokumentation sind keine Angaben verfügbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der TFST kann aus folgenden Gründen nicht als valider Endpunkt angesehen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die TFST erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als derart klinisch relevant einstufen, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Die Kriterien einer klinischen Relevanz wurden weder vorab definiert noch empirisch erfasst. • Die TFST ist abhängig von der Zahl der vorherigen Therapien und der Dauer der letzten Krebstherapie(n). Für diese Merkmale wurde jedoch keine Sensitivitätsanalyse zum TFST durchgeführt, was notwendig gewesen wäre, weil ein hoher Anteil von Patientinnen den Beginn einer ersten folgenden Chemotherapie nicht erreicht hat oder diese aus anderen Gründen abgelehnt haben. Auch diese Gründe sind nicht dargestellt. • Der TFST war ursprünglich nicht geplant und wurde nach Studienbeginn mittels Amendment als explorativer Endpunkt eingeführt. Eine confirmatorische Auswertung war nicht vorgesehen. • Es ist unklar welchen Einfluss der Arzt auf die Patientenentscheidung hatte. Dies mag auch zwischen den Zentren und Ländern variieren. <p>Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen.</p>

Morbidität	
Endpunkt	Zeit bis zum zweiten klinisch bestätigten Progress (TSST)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Zeit bis zum zweiten klinisch bestätigten Progress (TSST) umfasst den Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten, auf die Studienmedikation folgenden Krebstherapie, die auf den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation folgt, oder bis zum Tod. Jede Patientin, die die Behandlung mit der Studienmedikation nicht abgebrochen hatte, wurde zum DCO zensiert. Jede Patientin, die eine Folgekrebstherapie nicht erhalten hatte und nicht verstorben war, wurde ebenfalls zum DCO zensiert. Bei Studienabbruch wurde zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Analysepopulation war das Safety Analysis Set, das in der BRCAm-Population der Studie mit dem FAS identisch ist.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU begründet die Verwendung des TSST analog zum TFST. Darüber hinaus sei das TSST gegenüber dem Gesamtüberleben robuster, weil es weniger anfällig für die Effekte der Folgetherapien, v. a. Folgetherapien mit einem PARP-Inhibitor als dritte Folgetherapie, sei.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Definition des Endpunktes erscheint nachvollziehbar. Über die Art und Weise der Erhebung und Dokumentation sind keine Angaben verfügbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Die Bewertungen der methodischen Güte des TFST (vgl. oben) können auch auf den TSST übertragen werden. Die TSST stellt keinen gegenüber der TFST unabhängigen Endpunkt dar, da die TSST die TFST einschließt. Insofern treffen die methodischen Limitierungen der TFST für die TSST zweifach zu.</p>

¹⁾ PFS und TFST werden als zwei getrennte Endpunkte berichtet und hier dargelegt, obwohl der pU diese als „bestätigten Progress“ im Dossier zusammengeführt hat. Die getrennte Betrachtung entspricht der Studienplanung und dem CSR.

Tabelle 15: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Erfasst und ausgewertet werden sollte die Zeit, in der sich die Patientinnen, gemessen am FACT-O, verbessern oder verschlechtern bzw. in der keine Änderung stattfand. Ebenso sollte der Gesamtwert des FACT-O ausgewertet werden. Der FACT-O ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Eierstockkrebs durch die Patientin. Er erfasst die Selbsteinschätzung der Patientin in Bezug auf die jeweils letzten sieben Tage vor Beantwortung der Fragen. Der FACT-O wurde bei den Patientinnen der Studie erstmals innerhalb der letzten 7 Tage vor Randomisierung eingesetzt, um den Baseline-Wert zu erheben. Danach erfolgte der Einsatz am Ende jedes dritten Zyklus bis zur Woche 60. Danach verlängerte sich das Erhebungsintervall auf 24 Wochen bis zur objektiven Pro-</p>

Lebensqualität	
	<p>gression oder zur Rücknahme der Einwilligung der Patientin aus der Studie (CSP, S. 65). Sofern die Studienmedikation aus anderen Gründen als der Progression beendet wurde, sollte der FACT-O weiter erhoben werden.</p> <p>Der FACT-O sollte von der Patientin in der Paper-Pen-Version ausgefüllt werden.</p> <p>Die Skalen des FACT-O beinhalten</p> <ul style="list-style-type: none"> • physisches Wohlbefinden (physical well being (PWB)), 7 Items, • soziales/familiäres Wohlbefinden (social well being (SWB)), 7 Items, • emotionales Wohlbefinden (emotional well being (EWB)), 6 Items, • funktionales Wohlbefinden (functional well being (FWB)), 7 Items, • Zusatzskala: Eierstockkrebs (additional concerns), 12 Items. <p>Eine Subskala wurde dann als "Missing" gewertet, wenn mehr als 50 % der ihr zugehörigen Items nicht beantwortet wurden. Ansonsten wurden die Subskalenergebnisse derart berechnet, dass der Score durch die anteilige Einbeziehung der Einzelitemwerte an allen beantworteten Items berechnet wurde.</p> <p>Jedes der 39 Items hat fünf Antwortmöglichkeiten (Likert-Skala: 0 - 4). Die Patientin sollte zu jeder Antwort eine Möglichkeit auswählen, nachdem die Patientin eine Kurzanleitung zum Ausfüllen gelesen hatte. Es war möglich, einzelne Fragen/Items nicht zu beantworten, sofern die Patientin der Auffassung war, dass diese nicht für sie zutrifft. Gleichwohl waren die Patientinnen aufgefordert, den FACT-O so vollständig wie möglich und mit der am meisten zutreffenden Antwort auszufüllen.</p> <p>Die Einzelitemwerte wurden zu einem Gesamtscore additiv zusammengefasst, wobei inverse Items entsprechend berücksichtigt werden (Spannweite: 0 - 156; hohe Werte bedeuten eine hohe Lebensqualität).</p> <p>Ermittelt wurde die Zeit bis zur Veränderung des FACT-O, um diese zwischen den Patientinnen in den beiden Behandlungsarmen miteinander vergleichen zu können.</p> <p>Nach dem ersten Datenschnitt vom 30.06.2010 wurde die Erhebung der Lebensqualität in Studie 19 beendet.</p> <p>Als klinisch relevant wurden folgende Veränderungen ohne Begründung/Validierung festgelegt (CSP, S. 79):</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Steigerung um mindestens 5 Skalenpunkte: Verbesserung • eine Verminderung um mindestens 5 Skalenpunkte: Verschlechterung • Änderungen und der absolute Betrag von 5 Skalenpunkten: keine Änderung <p>Die Angaben hierzu im Dossier (Modul 4) weichen vom CSR ab:</p> <p>„Für die Skalen FACT-O, TOI und FOSI wurden jeweils die beiden Operationalisierungen verwendet:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Verbesserung des FACT-O um mindestens 9 Punkte [...] zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine „Verschlechterung“ auftrat. b) Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 9 Punkte (FACT-O) [...] zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 21 Tage. <p>Als Begründung dieser Werte im Sinne einer minimal klinisch relevanten Differenz (MID) werden im SAP (S. 22) die Publikationen von Yost et al. [51] und Beaumont et al. [12] genannt. Der Aufsatz von Yost beschreibt – beispielhaft am FACIT-System – die methodische Möglichkeit der Kombination von anker- und verteilungsbasierter Festlegung einer MID und bezieht sich dabei an keiner Stelle auf Patientinnen mit Eierstockkrebs.</p>

Lebensqualität	
	<p>Bei Beaumont handelt es sich um einen Abstract zur Validierung des FOSI, aus dem nicht genügend Informationen zur Einschätzung dieser Validierung gewonnen werden können.</p> <p>Aus dem FACT-O ergaben sich die Daten des TOI sowie der FOSI (siehe unten). Die mit dem Dossier als bewertungsrelevant eingereichten Daten beziehen sich auf das Gesamtüberleben unter Ausschluss aller Zentren, an denen Studienteilnehmerinnen entblindet wurden und Patientinnen, die in Studie 19 Placebo eingenommen haben, einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU gibt im Dossier (Modul 4A, S. 44) an, dass der FACT-O ein speziell zur Evaluierung der Lebensqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelter Fragebogen ist, der aus dem vollständigen allgemeinen Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) besteht, der um einen für das Ovarialkarzinom spezifischen Teil, die Ovarian Cancer-specific Subscale, erweitert wurde. Der FACT-O wäre als Ganzes im Jahr 2001 validiert worden [10] und gelte als anerkanntes Instrument zur Erhebung der HRQoL in der Indikation Ovarialkarzinom [19].</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Der FACT-O entspricht inhaltlich dem Untersuchungsziel, die krankheitsspezifische Lebensqualität abzubilden.</p> <p>Definition und Erhebung sind sachgerecht und nachvollziehbar.</p> <p>Einschränkend ist festzuhalten, dass für den Einsatz des FACT-O kein Anwendermanual existiert und die Darstellung der Berechnungshinweise als rudimentär angesehen werden können. So fehlen z. B. Hinweise über den Umgang mit fehlenden Werten. Die in Studie 19 erstellte Regel zum Ersetzen fehlender Werte einer Subskala durch den Durchschnitt aller vorhandenen Subskalen-Werte (CSP; S. 87) für den Fall, dass maximal 50 % der Werte fehlen, kann als unangemessen bewertet werden. Einerseits ist diese Regel nicht hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Skalenwerte geprüft, andererseits erscheinen 50 % fehlende Fälle als obere Grenze zur Anwendung dieser Imputationsregel unangemessen hoch.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Zur Bewertung der Validität und Patientenrelevanz wurden die vom pU genannten Publikationen Basen-Engquist et al. [10] und Chie [19] sowie das Material des FACIT Measurement Systems herangezogen.</p> <p>Mit der Studie von Basen-Engquist (2001) ist der Entwicklungs- und Validierungsprozess des Instruments nachvollziehbar beschrieben. Gleichwohl sind Einschränkungen der Güte des Instruments zu erkennen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patientinnen mit Weiterbehandlung und weiterem Einsatz des FACT-O (Messzeitpunkt t3 nach 2 Monaten) konnten zwar signifikante Veränderungen in den Subskalen und der Gesamtskala des FACT-O gezeigt werden, jedoch wurde kein Maß für die MID verwendet oder ermittelt. Ein solches validiertes Maß ist erforderlich, um die „Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung“ zu berechnen. • Die Art und Weise, in der Experten und Patientinnen in die Konstruktion des Fragebogens einbezogen waren, bleibt weitgehend unklar. • Die Eignung des Instruments für Kulturkreise außerhalb der USA wurde nicht gezeigt. Die Existenz adäquater Übersetzungen fehlt. • Interne Konsistenz wurde nur für die Subskalen, nicht jedoch für die FACT-O-Gesamtskala gezeigt. Der Gesamtskalenwert des FACT-O wird jedoch in Studie 19 verwendet.

Lebensqualität	
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Subskalen EWB und der FACT-O-Gesamtscore korrelieren schwach, aber signifikant, mit einer eingesetzten Skala zur sozialen Erwünschtheit. • Die Kriteriumsvalidität, die anhand der Klassifizierung der Patientinnen mit frühem und fortgeschrittenem Eierstockkrebs geprüft wurde, konnte für die Skalen EWB und SWB nicht gezeigt werden. • Die Subskala EWB differenzierte nicht signifikant zwischen den Ausprägungen „verbessert“ und „stabil“ des selbsteingeschätzten Gesundheitszustandes der Patientinnen. • Angaben zu den Verteilungseigenschaften der Einzelitems (und der Subskalen) sowie der Nachweis der Gleichabständigkeit der Einzelitems liegen nicht vor. Somit ist unklar, ob die Einzelitems des FACT-O additiv zusammengeführt werden können. • Die Subskalen des FACT-O wurden aus den Werten aller Einzelitems nicht statistisch reproduziert (z. B. mittels Faktorenanalyse). • Drei der fünf Subskalen weisen lediglich nur positiv oder nur negativ gepolte Items auf, was bei der Konstruktion von Skalen möglichst vermieden werden soll (Präferenz für eine gemischte Polung). • Auf mögliche Decken- und Bodeneffekte der Subskalen, der Gesamtskalen und der aus dem FACT-O abgeleiteten Instrumente FOSI und TOI wurde nicht eingegangen. • In Studie 19 wurde Version 4.0 des FACT-O mit 39 Items eingesetzt, während die Validierungsstudie mit Version 3.0 (38 Items) durchgeführt wurde. <p>Einige dieser auf die Subskalen des FACT-O bezogenen Einschätzungen werden auch durch die Aussage des pU im Dossier (Modul 4A, S. 102) gestützt, wonach für die Subskalen keine Validierung vorliegt.</p> <p>In der Gesamtschau der Einschränkungen der methodischen Qualität (psychometrische Güte) des FACT-O und der aus ihm abgeleiteten Quellen muss davon ausgegangen werden, dass der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ nur sehr eingeschränkt im Sinne eines Effektivitätsmaßes als validiert gelten und zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p> <p>Die Patientenrelevanz des FACT-O ist gegeben: Patientinnen waren in die Entwicklung des Instruments einbezogen, die externe Validität zu patientenrelevanten weiteren Instrumenten wurde gezeigt. Lebensqualität ist gemäß VerFO ein patientenrelevanter Outcome-Parameter. Allerdings wurde die Erhebung des FACT-O nach primärer Analyse (DCO 30.06.2010) abgebrochen. Somit liegen keine Langzeitdaten vor, was wünschenswert gewesen wäre.</p> <p>Neben dem FACT-O existieren noch weitere krankheitsspezifische, ebenfalls weit verbreitete Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität. Es wurde durch den pU nicht begründet, weshalb der FACT-O für die Studie 19 ausgewählt wurde. So vergleichen Chie et al. [19] den FACT-O und den EORTC QLQ-OV28 und kommen zu dem Ergebnis, dass beide Instrumente für den Einsatz bei Ovarialkarzinom geeignet sind und ähnliche Güte-Werte aufweisen, wenngleich der EORTC QLQ-OV28 mehr auf organspezifische Aspekte der Lebensqualität eingeht. Das validierte Modul EORTC QLQ-OV28 liegt seit 2007 vor [24].</p>
Endpunkt	Krankheitsbezogene Symptomatik: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Erfasst und ausgewertet werden sollte die Zeit, in der sich die Patientinnen – gemessen an der Summe von acht symptombezogenen Skalen des FACT-O – verbessern oder verschlechtern bzw. in der keine Änderung stattfand.</p>

Lebensqualität	
pU	<p>Der FOSI drückt die von den Patientinnen wahrgenommen krankheits- und/oder therapiebezogenen Symptome aus.</p> <p>Der FOSI war als ein aus dem FACT-O abgeleitetes Instrument bereits vor Beginn der Studie 19 entwickelt worden.</p> <p>Der FOSI ist gemäß SAP (S. 64) definiert als die Summe von acht ausgewählten FACT-O-Items (in Klammern: Codierung der Einzelitems im FACT-O)¹⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “I have a lack of energy” [GP1], • “I have pain” [GP4], • “I worry that my condition will get worse” [GE6], • “I am content with the quality of my life right now” [GF7], • “I have a swelling in my stomach area” [O1], • “I have been vomiting” [O2], • “I have cramps in the stomach area” [O3]. <p>Die Daten zu den Items zum FOSI wurden aus dem FACT-O gewonnen (siehe oben). Für den FOSI wurden die Item-Werte aggregiert; allerdings wurden auch die Einzelitems ausgewertet.</p> <p>Zur Sicherung einer hohen Rücklaufquote sollte den Patientinnen die Bedeutung und Aussagekraft ihrer Antworten vor Beginn der Befragung verdeutlicht werden. Ermittelt wurde die Zeit bis zur Verschlechterung und der Veränderungsrate des FOSI.</p> <p>Als klinisch relevant wurde eine Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) von 5 Skalenpunkten des FOSI-Scores angesehen. Darüber, wie dieser Wert zustande gekommen ist, gibt es keine Hinweise.</p> <p>Von den Angaben zu relevanten klinischen Änderungen im CSP und CSR weicht das Dossier (Modul 4, S. 95) ab:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Verbesserung des FOSI um mindestens 3 Punkte zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine „Verschlechterung“ auftrat. b. Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (FOSI) zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 21 Tage. <p>Die mit dem Dossier als bewertungsrelevant eingereichten Daten beziehen sich auf das Gesamtüberleben unter Ausschluss aller Zentren, an denen Studienteilnehmerinnen entblindet wurden und Patientinnen, die in Studie 19 Placebo eingenommen haben, einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU begründet die Verwendung des FOSI im Dossier mit dem Hinweis auf die Patientenrelevanz von Outcomes zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Dossier (Modul 4A, S. 44) verweist er zudem darauf, dass der FOSI in aktuellen klinischen Studien eingesetzt wird (Verweis auf [47]).</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Definition, Operationalisierung und die Erhebung des Endpunktes können nachvollzogen werden.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der FOSI ist aus folgenden Gründen kein valides Instrument zur Erhebung der Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund einer fehlenden validierten MID sind Berechnungen hinsichtlich der „Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung“ arbiträr.

Lebensqualität	
	<ul style="list-style-type: none"> • Es liegt keine Studie zur Bestimmung der psychometrischen Güte vor. Eine (Teil-)Validierung des FOSI (z. B. mittels AE-Daten) wäre in Studie 19 möglich gewesen, wurde jedoch nicht durchgeführt. • Es ist zweifelhaft, ob der FOSI tatsächlich alle üblichen Symptome erfasst, was von einer krankheitsspezifischen Symptomskala zu erwarten ist. Die unerwünschten Erwartungen (CSR [5], S. 143) weisen darauf hin, dass einige wichtige patientenrelevante Aspekte der Erkrankungs- oder Nebenwirkungssymptome fehlen. Diese sind insbesondere: Durchfall, Kopfschmerzen, verminderter Appetit, Verstopfung. Diese Kritik der unvollständigen Erfassung der Krebs-symptomen wird auch von Friedlander & King [26] angebracht. Auch ein Vergleich mit der deutschen S3-Leitlinie [20] weist auf mehr Symptome hin als im FOSI erfasst: Gewichtszunahme, Blutungen, Harndrang. • In der Skala befindet sich ein Item (GE6, „I worry that my condition will get worse“), welches nicht ein wahrgenommenes körperliches Symptom, sondern eine psychische Symptomatik erfasst. • Zwei Items bilden nahezu das Gleiche ab: „I have pain“ [GP4], „I have cramps in the stomach area“ [O3]. • Im SAP (S. 64f. sowie S. 80) wird angegeben, dass acht Items des FACT-O verwendet wurden, wobei lediglich sieben Items benannt werden. Nach Abgleich der im SAP genannten Items mit denen der Scoring Guidelines zur FACT-O- / FOSI-Skala ergibt sich, dass das Item GP2 („I have nausea“) fehlt. Somit ist unklar, ob dieses Item erhoben wurde und in den FOSI-Gesamtwert einging. Aus den berichteten Ergebnissen zum FOSI (CSR, S. 445f.) kann man aufgrund der dargestellten Maximalwerte (32 Skalenpunkte) davon ausgehen, dass acht Items jeweils im Wertebereich [0; 4] rechnerisch eingingen. • Die methodischen Einschränkungen der Güte des FACT-O (siehe oben) gelten auch für den FOSI. • Eine Adjustierung des Effektmaßes (HR) nach ethnischer Abstammung (jüdisch ja/nein) ist unbegründet und nicht nachvollziehbar. • Die Skala erfasst weder die Häufigkeit und Schwere der Symptome noch deren patientinnenspezifische Bedeutung. <p>Zudem sind FOSI und FACT-O auf gleiche Weise erhoben worden und in Teilen identisch. Daraus entsteht das Problem der artifiziellen Duplizierung von Outcome-Parametern. Die mehrfache Auswertung gleicher Daten erfordert eine entsprechende Korrektur der Grenze akzeptabler Irrtumswahrscheinlichkeit.</p> <p>Die Patientenrelevanz des FOSI ist gegeben; die von einer Patientin wahrgenommenen Symptome sind Ausdruck der Mortalität und beeinflussen die patientinnenseitige Bewertung der Lebensqualität.</p>
Endpunkt	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Trial Outcome Index (TOI)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der TOI ist gemäß CSP (S. 64) das zentrale HRQL-Maß der Studie 19. Es stellt nach Angaben im CSP einen etablierten Index dar, der aus dem FACT-O abgeleitet ist und als wesentlich für die Beurteilung des Therapieerfolgs für den Studientyp angesehen wurde.</p> <p>Der TOI wird ermittelt aus der Summe der Werte aus 24 Items (Wertebereich: 0 - 100) der Subskalen des FACT-O:</p> <ul style="list-style-type: none"> • physisches Wohlbefinden, • funktionales Wohlbefinden und • spezifischer Skala zum Eierstockkrebs. <p>Die Daten zum TOI wurden mit dem FACT-O gewonnen. Der Fragebogen erfasst</p>

Lebensqualität	
	<p>die Selbsteinschätzung der Patientin in Bezug auf die jeweils letzten sieben Tage vor Beantwortung der Fragen.</p> <p>Als klinisch relevant wurden folgende Veränderungen ohne Begründung / Validierung festgelegt (CSP, S. 79):</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Steigerung um mindestens 5 Skalenpunkte: Verbesserung • eine Verminderung um mindestens 5 Skalenpunkte: Verschlechterung • Änderungen und der absolute Betrag von 5 Skalenpunkten: keine Änderung. <p>Als Gesamtverbesserung im TOI wurde eine Veränderung gegenüber Baseline um mindestens 5 Skalenpunkte angesehen, die für mindestens 21 Tage Bestand hatte.</p> <p>Hinsichtlich des minimal bedeutsamen klinischen Änderungswertes weichen CSP (S. 79) und Dossier (Modul 4A, S. 95) voneinander ab:</p> <p>„a) Verbesserung des FACT-O des TOI um mindestens 7 Punkte zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine „Verschlechterung“ auftrat.</p> <p>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.“</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der TOI setzt sich aus den Ergebnissen der physischen, funktionellen und ovar-spezifischen Subskalen des FACT-O zusammen und wird nach Angaben des pU im Dossier (Modul 4A) routinemäßig zur Erhebung der HRQoL im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt [14,37,40,41].</p> <p>Ziel des TOI ist es diejenigen Aspekte der Lebensqualität abzubilden, die während der Behandlung am sensitivsten reagieren. Das betrifft in erster Linie physische Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die FACIT-Organisation stellt heraus, dass sich soziales und emotionales Wohlbefinden weniger schnell über die Zeit ändern als physisches, funktionales und krankheitsspezifisches Wohlbefinden. Allerdings ist diese Einschätzung weder von der FACIT-Organisation noch vom pU empirisch für Patientinnen mit Eierstockkrebs hinsichtlich der Nutzung des FACT-O nachgewiesen worden.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Definition und die Erhebung des TOI sind nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die Validität des TOI ist eingeschränkt gegeben. Dies ist wie folgt begründet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es liegt keine Studie zur Bestimmung der Güte des TOI vor. Eine Validierung innerhalb der Studie 19 wäre möglich gewesen, fand jedoch nicht statt. Allerdings können die Ergebnisse der Validierungsstudie (Basen-Engquist [10]) herangezogen werden. • Die minimal klinisch relevante Änderung ist für die Zielpopulation nicht gezeigt worden. <p>TOI und FACT-O sind auf gleiche Weise erhoben worden und in Teilen identisch. Daraus entsteht das Problem der artifizialen Duplizierung von Outcome-Parametern. Die mehrfache Auswertung gleicher Daten erfordert eine entsprechende Korrektur der Grenze akzeptabler Irrtumswahrscheinlichkeit.</p>

¹⁾ Im SAP wird von acht Merkmalen gesprochen, während dort und an anderer Stelle nur sieben aufgezählt werden. Tatsächlich zum FOSI zusammengefasst wurden acht Merkmale: Die genannten sieben Merkmale und GP2 („I have nausea“).

Tabelle 16: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Erfasst und dargestellt werden folgende Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) • Anzahl Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE CTCAE-Grad ≥ 3 • UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ <p>Die Erfassung der Sicherheitsendpunkte umfasste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (gemäß CTCAE), • Körperliche Untersuchung • Lebenszeichen (Blutdruck, Puls, EKG, Laborwerte von Blut und Urin) <p>Als UE wurden gemäß SAP (S. 54) Symptome oder unnormale Laborwerte definiert. Als SUE sollten unerwünschte Ereignisse klassifiziert werden, wenn sie folgende Bedingungen erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Ereignis endet mit dem Tod. • Das Ereignis ist unmittelbar lebensbedrohlich. • Das Ereignis führte zur Hospitalisierung oder Verlängerung bereits bestehender Hospitalisierung. • Das Ereignis führt zu einer dauerhaften oder ernsthaften Behinderung oder Einschränkung der Funktionsfähigkeit. • Das Ereignis ist eine kongenitale Abnormität oder ein Geburtsfehler. • Das Ereignis ist ein bedeutsames medizinisches Ereignis, durch das die Patientin gefährdet wird oder das eine medizinische Intervention erforderlich macht, um eines der o.g. Aspekte zu verhindern. <p>Körperliche Untersuchungen waren in der Screening-Phase, am 1. und 29. Tag der Gabe der Studienmedikation sowie nachfolgend an Tag 1 des Beginns eines neuen Behandlungszyklus bis einen Monat nach Ende der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation geplant. Vitalparameter und Körpergewicht wurden in der Screening-Phase, in der Behandlungsphase wöchentlich bis Zyklus 3, dann zu Beginn jedes Zyklus bis einen Monat nach Ende der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation gemessen. Urin- und Blutanalysen fanden in der Screening-Phase, danach zu Beginn des Behandlungszyklus bis einen Monat nach Ende der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation statt. Zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs wurden in jedem Fall die entsprechenden Messwerte generiert.</p> <p>Die Schwere der Ereignisse wurde mit einer vorgegebenen fünfstufigen Skala erfasst, die (mögliche) Kausalität zur Studienmedikation wurde zweistufig (ja/nein) erfasst.</p> <p>Symptombezogen wurden UE durch das klinische Personal mit der Frage „Haben oder hatten Sie seit der letzten Visite gesundheitliche Probleme?“ bei der Patientin erfragt und schriftlich in der Krankengeschichte fixiert.</p> <p>Laborwerte wurden als ergänzende Informationen zu oder auf UE registriert.</p> <p>Leichte (non-serious) unerwünschte Nebenwirkungen wurden von Beginn bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation erfasst, wobei eine anschließende 30-tägige Nachbeobachtungszeit angeschlossen war. Zudem waren die Unter-</p>

Sicherheit	
	<p>sucher verpflichtet, jedes Ereignis zu melden, welches danach aufgetreten ist und im Verdacht stand, mit der Studienmedikation zusammenzuhängen. Für die zusammenfassenden Auswertungen dargestellt werden lediglich die Daten der Behandlungs- und 30-tägigen Nachbeobachtungsphase. Über die Klassifizierung der UE entschieden qualifizierte Experten im Auftrag des pU, wobei ein Global Safety Physician als Ansprechpartner zur Verfügung stand.</p> <p>Für die Sicherheitsaspekte von Olaparib erfolgte ein vorerst letzter Datenschnitt zum 31.01.2014. Ziel dieses Datenschnitts war eine Aktualisierung der Analysen zur Sicherheit und damit die Unterstützung der Zulassung von Olaparib.</p> <p>Die Erfassung der Sicherheitsdaten ist noch nicht abgeschlossen.</p> <p>Da die Behandlungsdauer im Olaparib-Arm deutlich länger im Vergleich zu Placebo war (505,4 vs. 231,5 Tage), wurden nicht nur die naiven Raten RR, OR und RD, sondern zusätzlich und ungeplant das Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio) für UE, die Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratios) und die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit dem Inzidenzratenverhältnis wird angezeigt, wie hoch die Anzahl der UE in einem Patientenjahr ist. • Das Inzidenzdichteverhältnis drückt die Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr aus. <p>Die Sicherheitsendpunkte sind im CSP (S. 62 und in Anhang B) präspezifiziert. Für die UE waren deskriptive Analysen geplant.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Eine Begründung für die Sicherheitsendpunkte wird im Dossier nicht gegeben. Gleichwohl ergibt sich ihre Relevanz aus dem Charakter einer Phase II-Studie, dem Ziel der Zulassung und ist zentraler Bestandteil der Risiko-/Schadenaspekte im Rahmen der Nutzenbewertung des G-BA.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Sicherheitsendpunkte erscheinen sachgerecht, ihre Operationalisierung und Erhebung sind nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Nach den vorliegenden Informationen wurden die Daten valide operationalisiert und erhoben.</p> <p>Unerwünschte Nebenwirkungen gehören zu den klassischen Sicherheitsendpunkten der Nutzenbewertung. Ihre Erfassung und Auswertung ist erforderlich, um den potenziellen Schaden eines Wirkstoffes einzuschätzen.</p>

2.5.4 Statistische Methoden

Statistische Modelle und Tests

Der primäre Endpunkt (PFS) wurde mit dem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet (HR; mit entsprechendem 80%- und 95%-Konfidenzintervall (KI)). Kaplan-Meier-Kurven wurden für die beiden Behandlungsgruppen dargestellt. Es war geplant die Treatment-by-Covariate-Interaktion zu untersuchen und die Annahme der Proportionalität zu bewerten. Eine explorative Analyse mit der FAS-Population unter Beachtung des BRCA-Status unter Nutzung des Cox-Modells war geplant.

Zur Analyse des Gesamtüberlebens (OS) wurden die gleichen statistischen Methoden wie für das PFS eingesetzt. Für alle Sicherheitsendpunkte waren lediglich deskriptive Analysen geplant.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt und Hazard Ratios (95%-KI) mittels stratifiziertem Cox-Modells berechnet.

Aufgrund der (bisher) zweimaligen Auswertung des Gesamtüberlebens wurde im CSP eine Korrektur des statistischen Signifikanzniveaus der initialen Analyse auf $p < 0,0005$ (einseitiger Test) festgelegt; für die darauf folgende Interimsanalyse war $p < 0,015$ (einseitiger Test) definiert¹⁰.

Aus dem dargestellten 95%-KI des HR können jedoch keine Aussagen über die Signifikanz des Ergebnisses abgeleitet werden, da das 95%-KI mit einer 5%igen Irrtumswahrscheinlichkeit verbunden ist. Damit wird die mit dem Signifikanzniveau von $p < 0,015$ (einseitiger Test) korrespondierende Irrtumswahrscheinlichkeit von 3 % nicht im Konfidenzintervall berücksichtigt. Um das festgelegte Signifikanzniveau im Konfidenzintervall zu adressieren, müsste für die zweite Interimsanalyse ein 97%-KI berechnet werden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die statistische Analyse des PFS erfolgte mittels eines stratifizierten Proportional-Hazards-Modells (Cox). Jede der Wirksamkeitsanalysen wurde adjustiert mit den Ausprägungsstufen der Kovariaten: ethnische Abstammung, Platin sensitivität und Ansprechen vor der letzten Platintherapie.

Der Behandlungseffekt wurde als adjustiertes Hazard Ratio (HR) in Verbindung mit dem entsprechenden 80%- und 95%-KI unter Anwendung eines „Profile Likelihood“-Ansatzes dargestellt (adjustierte Cox-Regression). Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinbasierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Subgruppenanalysen wurden im Cox-Modell mit den drei Stratifizierungsmerkmalen berechnet.

¹⁰ Revised Clinical Study Protocol Synopsis, CSR Appendix 12101, S. 324: "Statistical significance in favour of olaparib, will be declared at the first interim analysis in the overall study population for OS if the observed p-value is < 0.001 (2-sided) and at the analysis (at a similar maturity to the PFS) if the observed p-value is < 0.03 (2-sided). At each subsequent analysis half the remaining alpha will be spent, unless it is the final analysis where all the remaining alpha will be spent. This allows the overall alpha to be controlled at 5% (2-sided)."

Grundlage der primären PFS-Analyse war die FAS-Population, die in der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe der ITT-Population entspricht. Nach dem primären Datenschnitt (30.06.2010) wurden keine weiteren Daten zum PFS erhoben.

Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress und Zeit bis zum zweiten klinisch bestätigten Progress

Die Auswertung erfolgte mit dem Cox-Modell, wobei als Effektmaße Hazard Ratios mit den Konfidenzintervallen und Irrtumswahrscheinlichkeiten angegeben wurde.

Die für die Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinbasierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Kaplan-Meier-Schätzer wurden für beide Behandlungsarme berechnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI)

Die statistische Auswertung erfolgte mittels logistischer Regression in drei Outcome-Kategorien ('Improved', 'No Change', 'Worsened'). Die Zeit bis zur Verschlechterung wurde mit einem Cox-Modell abgebildet, wobei die drei Stratifizierungsmerkmale der Randomisierung zur Adjustierung des Cox-Modells verwendet wurden.

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 platinbasierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung.

- FOSI-Verbesserung (Responderanalyse): 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 platinbasierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung. Zusätzlich werden auch das unadjustierte RR sowie die unadjustierte RD mit dazugehörigem 95%-KI berechnet.
- FOSI-Verschlechterung (Zeitanalyse): 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 platinbasierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Trial Outcome Index (TOI)

Die statistische Auswertung erfolgte mittels logistischer Regression in drei Outcome-Kategorien ('Improved', 'No Change', 'Worsened'). Die Zeit bis zur Verschlechterung wurde

mit einem Cox-Modell abgebildet, wobei die drei Stratifizierungsmerkmale der Randomisierung zur Adjustierung des Cox-Modells verwendet wurden.

- TOI-Verbesserung (Responderanalyse): 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 platinbasierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung. Zusätzlich werden auch das unadjustierte RR sowie die unadjustierte RD mit dazugehörigem 95%-KI berechnet.
- TOI-Verschlechterung (Zeitanalyse): 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 platinbasierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O)

Die statistische Auswertung erfolgte mittels logistischer Regression in drei Outcome-Kategorien ('Improved', 'No Change', 'Worsened') im Vergleich der beiden Behandlungsarme. Die Zeit bis zur Verschlechterung wurde mit einem Cox-Proportionalem-Hazard-Modell abgebildet, wobei die drei Stratifizierungsmerkmale der Randomisierung zur Adjustierung des Cox-Modells verwendet wurden.

- FACT-O-Verbesserung (Responderanalyse): Das adjustierte OR inklusive des dazugehörigen 95%-KI in einem logistischen Regressionsmodell wurde berechnet. Die Adjustierung berücksichtigte die Stratifizierungsvariablen ethnische Abstammung, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinbasierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung. Zusätzlich werden auch das unadjustierte RR sowie die unadjustierte RD mit dazugehörigem 95%-KI berechnet.
- FACT-O-Verschlechterung (Zeitanalyse): 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 platinbasierten Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung.

Sicherheit / Unerwünschte Nebenwirkungen

Da die Behandlungsdauer im Olaparib-Arm deutlich länger im Vergleich zu Placebo war (505,4 vs. 231,5 Tage), wurden nicht nur die naiven Raten RR, OR und RD, sondern zusätzlich das Inzidenzdichteverhältnis für UE und die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE analysiert.

Die Sicherheitsendpunkte sind im CSP (S. 62 sowie in Anhang B) präspezifiziert.

Für die unerwünschten Nebenwirkungen waren deskriptive Analysen geplant.

Studienpopulationen

Die Auswertung der Wirksamkeitsdaten erfolgte nach dem ITT-Ansatz für die beiden randomisierten Parallelgruppen (Olaparib vs. Placebo). Die primäre Analyse erfolgte auf Basis des FAS.

- Full Analysis Set (FAS): Alle Patientinnen, die entsprechend ihrer Randomisierung ihren Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Protokollabweichungen bleiben unberücksichtigt.
- Safety Analysis Set (SAS): Alle Patientinnen des FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Studienmedikation.

Im SAP (S. 6) waren insgesamt 7 verschiedene Analyse-Sets vorgesehen, die jedoch in der praktischen Umsetzung der Studie 19 keine Bedeutung hatten.

Eine Interimsanalyse war ursprünglich geplant, wurde jedoch dann aufgrund vorliegender (Sicherheits-)Daten anderer Studien zu Olaparib annulliert. Im Amendment 5 (November 2011) wurde eine Interimsanalyse eingeführt bei einer Todes-Fallzahl von 100. Eine zweite und letzte Analyse des Gesamtüberlebens sollte (nach Vorgaben der Zulassungsbehörden) erfolgen, wenn ungefähr 222 Patientinnen (85 % aller randomisierten Patientinnen) verstorben sind.

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen waren zur Ermittlung eines potenziellen Zensierungsbias und einem möglichen Zeit-Assessment-Bias geplant. Um eine symptomatische Progression beim PFS zu bewerten, erfolgte eine weitere Sensitivitätsanalyse mit einer Zensierung der RECIST-Progression (außer Tod).

Für den PFS wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Die Bewertung des Evaluation-Time-Bias erfolgte auf Basis des generalisierten Log-Rank-Tests für intervalldatierte Fehlzeiten.
- Zur Bewertung des Attrition-Bias (Bias infolge des Nichteinhaltens des Protokolls und des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie) wurde die primäre PFS-Analyse mit der Variation wiederholt, dass anstelle der zensierten Zeiten der Patientinnen, die direkt nach 2 oder mehr nichtbewertbaren Tumor-Assessments einen Progress oder Tod ohne Progress erlitten, die wahren PFS-Ereigniszeiten verwendet wurden. Eine unterstützende Analyse des PFS (supportive analysis) mit dem stratifizierten Log-Rank-Test wurde mit den bekannten drei Stratifizierungsmerkmalen durchgeführt). Es wurde eine explorative Analyse durchgeführt, die den BRCA-Status im Cox-Modell berücksichtigt.

Um die Robustheit der Daten zu prüfen, erfolgte weiterhin eine Sensitivitätsanalyse mit den Daten des zentralen Review-Komitees, um diese den Ergebnissen der allein durch Untersucher vor Ort erhobenen Daten gegenüber zu stellen.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen mit allen in Tabelle 1 gelisteten Subgruppen wurden für die Effektivitätsendpunkte durchgeführt.

Subgruppenmerkmale sind das Alter der Patientinnen (< 60 vs. ≥ 60 Jahre), die Anzahl vorheriger Chemotherapien (2 vs. ≥ 3 Chemotherapien), die ethnische Abstammung (jüdisch vs. nicht-jüdisch), die Zeit bis zur Progression nach vorletzter platinhaltiger Chemotherapie (6 bis 12 vs. > 12 Monate), das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR), die Anzahl der Behandlungszyklen während der letzten platinhaltigen Chemotherapie (< 6 vs. ≥ 6 Zyklen), die *BRCA*-Mutation (*sBRCA* vs. *gBRCA* vs. *tBRCA*) sowie Länder- und Zentrumseffekte.

Davon sind ethnische Abstammung (jüdisch versus nicht-jüdisch), die Zeit bis zur Progression nach vorletzter platinhaltiger Chemotherapie (6 bis 12 Monate versus >12 Monate) sowie das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) bereits Stratifizierungsmerkmale der Randomisierung.

Für den primären Endpunkt (PFS) wurde eine Subgruppenanalyse für den *BRCA*-Status (*gBRCA* und/oder *tBRCA*) durchgeführt, die nicht im CSP, aber im SAP (28.05.2011) prospektiv (noch vor Entblindung der Daten) festgelegt worden war (vgl. SAP, Appendix 12.1.9). Die Analyse des *BRCA*-Mutationsstatus schloss die Gensequenzvariationen (Keimbahn oder Tumor) und die Klassifikation der Sequenzvarianten mit ein, weil zu vermuten war, dass diese Variationen jeweils mit einem spezifischen Risiko für Brust- und Eierstockkrebs verbunden waren.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Allgemeine Angaben

Tabelle 17 weist allgemeine Angaben wie Behandlungs- und Beobachtungsdauer und Studienabbruch über die bewertungsrelevante Teilstichprobe der *BRCAm*-Patientinnen sowie in der Gesamtstichprobe aus.

Aus den Informationen zur bewertungsrelevanten Teilstichprobe der *BRCAm*-Patientinnen geht hervor, dass die Einnahme der Studienmedikation in beiden Behandlungsarmen meist aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen abgebrochen wurde. Eine Krankheitsverschlechterung, die zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führte, trat im Olaparib-Arm bei weniger Patientinnen als im Placebo-Arm auf (59,5 vs. 90,3 %). Protokollverletzungen kamen in beiden Armen etwa gleich häufig vor. Dieses Muster ist auch in der nicht-bewertungsrelevanten Gesamtstichprobe zu erkennen. Die Einverständniserklärung zogen mehr Patientinnen unter Olaparib als unter Placebo zurück (14,9 vs. 6,5 %).

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse zum DCO 26.11.2012 standen in der bewertungsrelevanten Teilstichprobe noch 18 Patientinnen (13,2 %) unter Therapie (Olaparib: n=15 (20,3 %); Placebo: n=3 (4,8 %)).

Tabelle 17: Abbruchgründe und Behandlungsdauer

Studie 19	Gesamtstichprobe (N=265)		BRCAm-Teilstichprobe (n=136)	
	Olaparib (n=136) n (%)	Placebo (n=128) ¹⁾ n (%)	Olaparib (n=74) n (%)	Placebo (n=62) n (%)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation aufgrund von	117 (86,0)	127 (99,2)	63 (85,1)	61 (98,4)
UE	7 (5,1)	2 (1,6)	6 (8,1)	0
Krankheitsverschlechterung ²⁾	91 (66,9)	116 (90,6)	44 (59,5)	56 (90,3)
Entscheidung des Arztes	1 (0,7)	0	n.e.	n.e.
Lost to Follow-up	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Tod	86 (63,2)	94 (73,4)	42 (58,3)	41 (66,1)
Protokollverletzung	3 (2,2)	1 (0,8)	0	1 (1,6)
Entzug der Einverständniserklärung	13 (9,6)	8 (6,3)	11 (14,9)	4 (6,5)
Andere Gründe	2 (1,5)	0	2 (2,7)	0
Laufende Behandlung mit der Studienmedikation (DCO 31.01.2014)	19 (14,0)	1 (0,8)	11 (14,9)	1 (1,6)
Laufende Beobachtung (DCO 31.01.2014)	20 (14,7)	24 (19,4)	15 (20,2)	14 (22,6)
Mittlere Behandlungsdauer (in Tagen)				
OS- und Safety-Interimsanalyse (DCO 26.11.2012)				
Median	263,5	141,0	337,0	139,5
(min-max)	(3-1349)	(34-1293)	(8-1331)	(34-1293)
4 Months Safety Update (DCO 31.01.2014)				
Mittelwert	511,6	210,1	337,0	139,5
(SD)	(530,26)	(246,65)		
(min-max)	(3-1780)	(34-1724)	(8-1759)	(34-1724)

¹⁾ Ein Patient erhielt die Studienmedikation nicht. ITT-Population für diesen Arm: n=129.

²⁾ „condition under investigation worsening“

Abkürzungen: n.e.: nicht erfasst; DCO: data cut-off; SD: Standardabweichung

Quellen: Dossier des pU (Modul 4A, S. 217f.) und CSR (S. 771).

Mortalität

Mortalität ist als Gesamtüberleben (OS) definiert und operationalisiert. Das Gesamtüberleben wurde planmäßig zum gleichen Zeitpunkt wie die Analyse zum primären Endpunkt (PFS, DCO 30.06.2010), weiterhin zum DCO 26.11.2012 (geplante Interimsanalyse und bisher letzte Erhebung) erfasst und ausgewertet. Die Ergebnisse dieser zweiten Analyse wurden im Dossier (Modul 4A) vorgelegt und werden auch hier herangezogen, weil mit diesen Daten der langfristige Verlauf besser erfasst wird.

In Tabelle 18 werden die Ergebnisse der Teilstichprobe der Patientinnen mit BRCA-Mutation (alle Zentren) sowie die Ergebnisse dieser Subgruppe ohne Zentren (n=11), in denen Patientinnen aus dem Placebo-Arm eine Folgebehandlung mit einem weiteren PARP-Inhibitor erhielten, (n=14), zum DCO 26.11.2012 dargestellt.

Im SAP war aufgrund der Mehrfachauswertungen des OS eine Absenkung des Signifikanzniveaus auf $p=0,03$ (zweiseitig) festgelegt¹¹. Da Daten nach Mehrfachauswertungen vorgelegt wurden, ist dieses Signifikanzniveau einzuhalten. Das Konfidenzniveau ist vom üblichen 95%-Wert entsprechend anzupassen (siehe Statistische Methoden).

Bei der BRCAm-Teilstichprobe (alle Zentren) zeigt sich ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für Olaparib (medianes Überleben: 34,9 vs. 31,9 Monate; HR: 0,73 (95%-KI: [0,45;1,17]); $p=0,192$). Das an das festgelegte Signifikanzniveau angepasste Konfidenzintervall liegt nicht vor.

Durch Ausschluss der 11 Zentren mit nachfolgender PARP-Inhibitor-Therapie verringert sich in der BRCAm-Teilstichprobe das mediane Überleben unter Placebo und ergibt einen statistisch nicht signifikanten Vorteil für Olaparib (medianes Überleben: 34,9 vs. 26,6 Monate; HR: 0,52 (95%-KI: [0,28;0,97]); $p=0,039$). Das an das festgelegte Signifikanzniveau angepasste Konfidenzintervall liegt nicht vor.

Die um die Patientinnen mit anschließender PARP-Inhibitor-Behandlung reduzierte Analyse war nicht geplant. Für die Analyse ohne die 11 Zentren, in denen die Möglichkeit zum Wechsel in eine nachfolgende Therapie mit einem PARP-Inhibitor bestand, verblieben lediglich 97 Patientinnen (71,3 % der BRCA-Teilstichprobe) im Analyse-Set (57 Patientinnen unter Olaparib, 40 Patientinnen unter Placebo). Da es sich bei der Teilstichprobe BRCAm (ohne Cross-Over-Patientinnen) um die dritte OS-Auswertung handelt (Post-hoc-Analyse), wäre eine über die geplante Adjustierung des Signifikanzniveaus und der Konfidenzintervalle hinausgehende Anpassung erforderlich gewesen.

Bezüglich der Gesamtstichprobe liegen die Ergebnisse der als Interimsanalyse geplanten Auswertung (58%ige Sterblichkeit) zum DCO 26.11.2012 vor (CSR [5], S. 116-117). Es zeigt sich ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für Olaparib ($n=77/138$, (56,6 %) gegenüber Placebo ($n=77/129$; 59,7 %) (medianes Überleben: 29,8 vs. 27,8 Monate; HR 0,88; $p=0,442$). Ein an das festgelegte Signifikanzniveau angepasste Konfidenzintervall liegt nicht vor.

Tabelle 18: Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben)

Studie 19	Olaparib	Placebo	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
BRCAm-Teilstichprobe			
Medianes Überleben (in Monaten)	34,9	31,9	HR=0,73 [0,45;1,17]
Anzahl der Ereignisse, n (%)	37 (50,0)	34 (54,8)	$p=0,192$
Anzahl der auswertbaren Fälle, n	74	62	

¹¹ CSR, S. 57: "In October 2012, the protocol was amended and the OS analysis at 60% maturity was classed as a subsequent interim analysis with a final analysis planned to occur at approximately 85% maturity. This amendment detailed the change to the multiplicity adjustment in order to continue controlling the overall alpha at 2.5% (1-sided); the significance level at the 40% interim analyses was as specified in Nov 2011 (p -value < 0.0005 1-sided), the significance level at the 60% analyses would be $p<0.015$ (1-sided) and at each subsequent analysis half the remaining alpha will be spent, unless it is the final analysis where all the remaining alpha will be spent."

Studie 19	Olaparib	Placebo	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
BRCAm-Teilstichprobe ohne Zentren, in denen Patientinnen des Placebo-Arms mit einer PARP-Inhibitor-Folgetherapie behandelt wurden			
Medianes Überleben, (in Monaten)	34,9	26,6	HR=0,52 [0,28;0,97] p=0,039
Anzahl der Ereignisse, n (%)	28	22	
Anzahl der auswertbaren Fälle, n	57	40	

Hinweis: Das Signifikanzniveau wurde für diese Interimsanalyse laut Studienplanung auf $p < 0,015$ (einseitiger Test) festgelegt. Das angegebene 95%-KI berücksichtigt nicht das festgelegte Signifikanzniveau.

FAS-Population, DCO: 26.11.2012

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; BRCAm: BRCA-Mutation

Quelle: CRS Errata List Edition (15.01.2015) [7]

Die Kaplan-Meier-Kurve für die BRCAm-Teilstichprobe (vgl. Abbildung 3) zeigt einen nach Behandlungsbeginn bestehenden Vorteil für Olaparib, der jedoch nach etwa 27 Behandlungsmonaten wieder verschwindet. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die geringe Fallzahl zu beachten, die sich im Studienverlauf – insbesondere nach Monat 36 – weiter deutlich minimierte und bei Woche 45 zu 0 gelaufen ist.

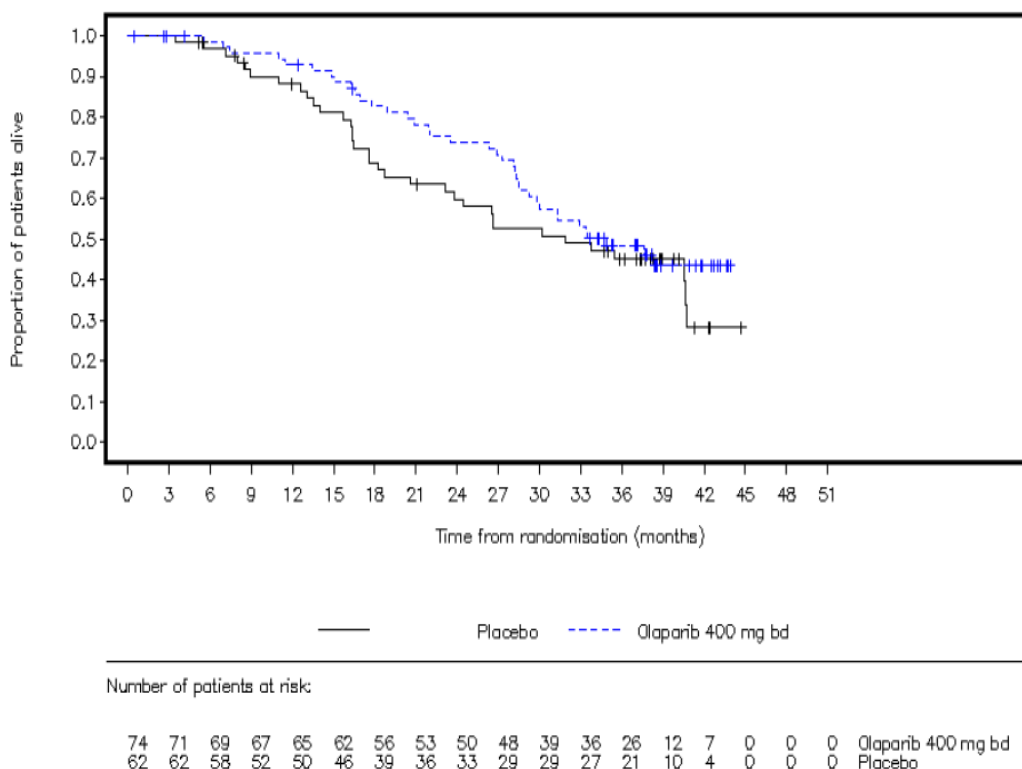


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der BRCAm-Stichprobe (FAS-Population, DCO: 26.11.2012 / Quelle: CRS Errata List Edition [7], S. 256)

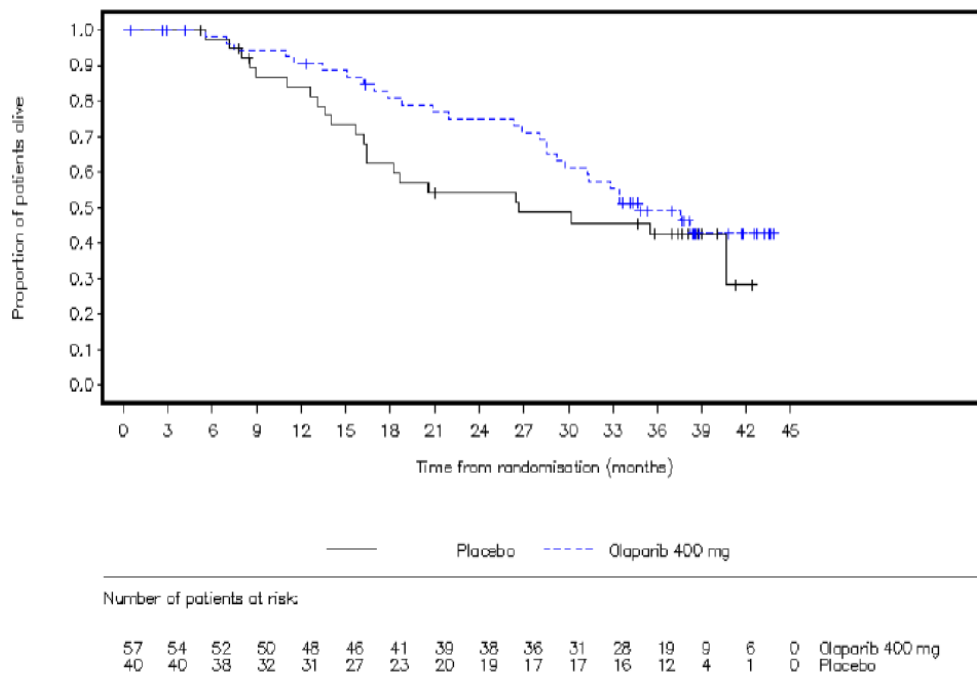


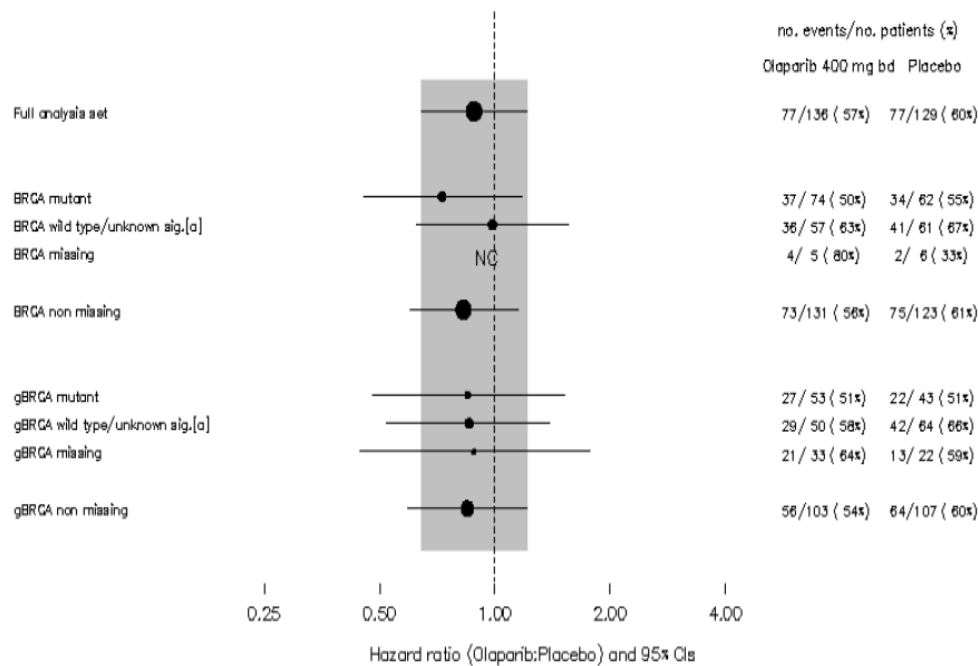
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der BRCAm-Stichprobe ohne Patientinnen aus Zentren mit PARP-Inhibitor-Folgetherapie (FAS-Population, DCO: 26.11.2012 / Quelle: Dossier, Modul 4A, S. 84)

Die Subgruppenanalyse identifizierte für die BRCAm-Stichprobe (wie auch für die nicht bewertungsrelevante Gesamtstichprobe [(vgl. Abbildung 5)] kein Merkmal mit relevantem Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Ein Interaktionstest in der BRCA-Population basierend auf dem relativen Risiko zeigte keine durch eines der Merkmale hervorgerufene Effektmodifikation, wobei die entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeiten – vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen für drei Merkmale (BRCA-Status [BRCA-Mutation in Keimbahn und/oder Tumor], Anzahl der Behandlungszyklen seit der letzten platinhaltigen Chemotherapie, ethnische Abstammung) nicht berechnet werden konnten (vgl. Dossier, Modul 4A, S. 111-115).

Ein Interaktionstest in der BRCAm-Population ohne Zentren mit nachfolgender PARP-Inhibitor-Therapie zeigte eine Effektmodifikation für das Merkmal „objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR)“ ($p=0,019$).

- Die Subgruppenanalysen ergaben bei einem partiellen Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie ein HR von 0,26 (95%-KI: [0,10;0,62]; $p=0,003$).
- Für die Subpopulation der Patientinnen mit komplettem Ansprechen nach der letzten platinhaltigen Chemotherapie ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Behandlungsarmen (HR: 1,07 (95%-KI: [0,47;2,48]); $p=0,871$).



NC – Not calculated. A hazard ratio of <1 favours olaparib. Dot size is proportional to the number of events in the group.
[a] BRCA wild type or BRCA mutation of unknown significance.

Monday, 9 December 2013

Abbildung 5: Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben – Gesamtstichprobe
(Quelle: CRS Errata List Edition [7], S. 254)

Die Subgruppenanalysen nach Zentren und Ländern wurde in der Post-hoc-Analyse vorgelegt. Sie sind aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht statistisch interpretierbar. Das gilt letztlich auch für deskriptiv erkennbare Auffälligkeiten.

Morbidität

Zur Morbidität liegt kein bewertungsrelevanter Endpunkt vor. Die vom pU hierzu eingereichten Ergebnisse zu Outcome-Parametern erfüllen aus den im Abschnitt 2.5 genannten Gründen nicht die Voraussetzungen der Patientenrelevanz oder sind nicht valide operationalisiert bzw. erhoben worden.

Da es sich beim Endpunkt PFS um den geplanten primären Endpunkt von Studie 19 handelte, werden seine Ergebnisse nachfolgend ergänzend dargestellt, ohne in die Nutzenbewertung einzugehen. Hierzu ist weiterhin anzumerken, dass der pU den Endpunkt PFS mit dem Endpunkt TFST koppelte. Diese Verbindung, aus der kein echter numerisch kombinierter Endpunkt hervorging und die nicht geplant war, wird in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die TFST geht aus den im Abschnitt 2.5.1 genannten Gründen nicht in die Nutzenbewertung ein und wird auch nicht ergänzend dargestellt, da sie kein primärer Endpunkt war.

Bis zum primären PFS-Datenschnitt (DCO 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 (Post-hoc-Analyse 2015). Im Falle einer Entblindung durfte die Studientherapie nicht mehr fortgesetzt werden.

Eine Progression gemäß RECIST im Verlauf der Studie erlebten in der Gesamtstichprobe 60 Patientinnen (Olaparib-Arm: 44,1 %) vs. 94 Patientinnen (Placebo-Arm; 72,9 %) (CSR Errata-List, S. 7). Von der ersten bewertbaren RECIST-Einschätzung bis zur Progression vergingen durchschnittlich in beiden Behandlungsarmen etwa 10 Wochen.

Tabelle 19 sind die Ergebnisse zum PFS zu entnehmen. Sowohl im Dossier als auch gegenüber der europäischen Zulassungsbehörde wurden die Daten zum primären DCO (30.06.2010) vorgelegt. Neben den Ergebnissen für die BRCAm-Population werden auch die Resultate für die Gesamtpopulation der Studie dargestellt.

Tabelle 19: Ergebnisse zur Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie 19	Olaparib	Placebo	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben (PFS)			
Teilstichprobe BRCAm			
Median (in Monaten)	11,2	4,3	0,18 [0,10;0,31]
Anzahl der Ereignisse, n (%)	26 (35,1)	46 (74,2)	p<0,00001
Anzahl der auswertbaren Fälle, n	74	62	
Gesamtstichprobe			
Median (in Monaten)	8,4	4,8	0,35 [0,25;0,54]
Anzahl der Ereignisse, n (%)	60 (44,1)	94 (72,9)	p<0,00001
Anzahl der auswertbaren Fälle, n	136	129	

FAS-Population; DCO 30.06.2010 (primärer DCO zum PFS)
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio

Der Effektschätzer zeigt einen signifikanten Vorteil für Olaparib gegenüber Placebo, was sich in einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 7 Monate in der BRCAm-Population und um 3,6 Monate in der Gesamtstichprobe darstellt.

Die Sensitivitätsanalysen zeigten die Robustheit des ermittelten Schätzers.

Subgruppenanalysen für die Randomisierungsmerkmale konnten mit der BRCAm-Population nicht durchgeführt werden, weil die Zellbesetzungen/Fallzahlen zu gering waren.

Durch Interaktionstests (Dossier, Modul 4A, S. 111-120) wurde festgestellt, dass keines der Subgruppenmerkmale einen modifizierenden Effekt auf das PFS in der BRCAm-Teilstichprobe hat. Allerdings konnten die Daten für drei der sieben Subgruppenmerkmale aufgrund der ge-

ringen Anzahl an Ereignissen nicht ausgewertet werden (ethnische Abstammung, Anzahl der Behandlungszyklen der letzten platinhaltigen Chemotherapie, BRCA-Mutationsstatus).

Die Subgruppenanalysen nach Zentren und Ländern wurde in der Post-hoc-Analyse vorgelegt. Sie sind aufgrund der kleinen Fallzahlen statistisch nicht interpretierbar. Das gilt letztlich auch für deskriptiv erkennbare Auffälligkeiten.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit einem krankheitsspezifischen Instrument, dem *Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian* (FACT-O), im dreimonatlichen Abstand bis zum Eintreten der Progression erhoben. Aus diesem Instrument sind zwei weitere Endpunkte abgeleitet. Diese umfassen die Identifizierung der Symptome mit dem aus acht symptombezogenen Items des FACT-O gebildeten *FACT/NCCN Ovarian Symptom Index* (FOSI) sowie die Darstellung von drei eher physisch ausgerichteten Skalen des FACT-O in Form eines *Trial Outcome Index* (TOI).

Somit können die Ergebnisse der drei Lebensqualitätsparameter nicht als voneinander unabhängig betrachtet werden. Eine Adjustierung für Mehrfachauswertung fand nicht statt. Zudem sind bei der Interpretation der Ergebnisse die in Tabelle 15 dargelegten Einschränkungen der Güte des FACT-O und der aus ihm abgeleiteten beiden anderen Instrumente zu berücksichtigen. Außerdem beeinträchtigen die geringen Fallzahlen, die auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen sind und die ihr gegenüber verringerte Rücklaufquote, sowie die Art der Berechnung (Ereignisse zur Verbesserung oder Verschlechterung anstelle von Skalenwerten) die Aussagekraft der Ergebnisse.

Die patientenbezogene Erhebung des FACT-O fand von der Screening-Phase (Baseline) bis zum Zeitpunkt des Progresses gemäß RECIST-Kriterien, des Todes oder des Ausscheidens aus der Studie statt.

Hohe Werte auf der Skala des FACT-O (von 0 bis 156), auf der Skala des TOI (von 0 bis 100) und auf der Skala des FOSI (von 0 bis 32) zeigen eine hohe Lebensqualität an. Subskalenwerte des FACT-O werden mit der Begründung im Dossier (Modul 4A) nicht berichtet, dass die Subskalen nicht validiert seien. Allerdings war im SAP (S. 21) die Berechnung von Subskalenwerten geplant.

Für die statistische Auswertung FACT-O, FOSI und TOI wurde nicht jeweils die Änderung des Gesamtwertes verwendet, sondern

- a) der Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung als Responder-Analyse sowie
- b) die Zeit bis zur Verschlechterung als Zeitanalyse.

Für beide Analysen waren nicht validierte Cut-off-Werte zur Feststellung einer klinisch bedeutsamen Veränderung verwendet.

Im Dossier (Modul 4A) wird unter Bezugnahme auf die Post-hoc-Analyse angegeben, dass die Rücklaufquote der FACT-O-Fragebögen innerhalb der BRCAm-Population durchschnittlich über alle Erfassungszeitpunkte 87,5 % im Olaparib-Arm und 82,6 % im Placebo-Arm (Quelle: Post-hoc-Analyse) betrug. Diese Angaben weichen vom CSR (S. 425f.) ab, wonach die über

alle Erhebungszeitpunkte gemittelte Rücklaufquote im Olaparib-Arm und im Placebo-Arm jeweils bei ca. 68 % lag.

Beiden Behandlungsarme weisen ähnliche Quoten hinsichtlich der Anzahl der erhaltenen und der auswertbaren Fragebögen auf (CSR [5], S. 425f).

Die Teilnahmequoten verringerten sich erwartungsgemäß mit zunehmender Behandlungsdauer. Während an Tag 225 im Placebo-Arm nur noch 16 Fragebögen auswertbar waren, waren dies im Olaparib-Arm noch 42. Die zeitliche Imbalance zwischen beiden Behandlungsarmen hielt sich über alle 16 erfassten Erhebungszeitpunkte. Der pU hat dieses Phänomen nicht interpretiert. Etwa aus der Schwere und Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen (vgl. Abschnitt 3.4) lässt es sich nicht erklären.

- Zum FACT-O-Gesamtwert lagen zu Baseline auswertbare Daten für 116 Patientinnen (unter Olaparib 63, unter Placebo 53) vor; an Tag 225 lediglich noch für 36 Patientinnen (unter Olaparib 27, unter Placebo 9).
- Für den FOSI lagen zu Baseline auswertbare Daten für 122 Patientinnen (unter Olaparib 66, unter Placebo 56) vor; an Tag 225 lediglich noch für 37 Patientinnen (unter Olaparib 28, unter Placebo 9).
- Für den TOI lagen zu Baseline auswertbare Daten für 117 Patientinnen (unter Olaparib 64, unter Placebo 52) vor; an Tag 225 lediglich noch für 36 Patientinnen (unter Olaparib 27, unter Placebo 9).

Dabei galten Daten als auswertbar, wenn je Skala mindestens 50 % aller Items beantwortet waren.

Unklar ist, wie häufig fehlende Werte zu den Messzeitpunkten und insgesamt auftraten und in wie vielen Fällen die für den Fall fehlender Werte vorgesehene Imputation durch die o. g. Methode des Ersetzens durch den Subskalen-Mittelwert erfolgte.

Zu Baseline unterschieden sich die Behandlungsgruppen der BRCAm-Population in den Scores der drei Endpunkte zur Lebensqualität nicht voneinander (vgl. Dossier, Modul 4A, S. 98).

In der Studie haben sich – nach den vom pU vorgegebenen relevanten Änderungsgrenzen – etwa gleich viele Patientinnen verbessert wie verschlechtert (vgl. Tabelle 20). Für die meisten Patientinnen blieb die Lebensqualität während der Beobachtungszeit unverändert. Dies war sowohl in der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe als auch in der Gesamtstichprobe zu beobachten.

Tabelle 20: Ergebnisse zur Lebensqualität: Responderanalyse zum FACT-O, FOSI und TOI in der Gesamtstichprobe und BRCAM-Teilstichprobe

Studie 19	Gesamtstichprobe		BRCAM-Teilstichprobe	
	Olaparib n (%)	Placebo n (%)	Olaparib n (%)	Placebo n (%)
Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O)				
ausgewertete Fälle	114	111	63	53
verbessert ¹⁾	24 (21,1)	21 (18,9)	17 (27,0)	11 (20,8)
keine Änderung ²⁾	68 (59,6)	63 (56,8)	35 (55,6)	26 (49,1)
verschlechtert ³⁾	20 (17,5)	24 (21,6)	10 (15,9)	14 (26,4)
nicht bewertbar	2 (1,8)	3 (2,7)	1 (1,6)	2 (3,8)
FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI)				
ausgewertete Fälle	117	115	66	56
verbessert ¹⁾	20 (17,1)	17 (14,8)	14 (21,2)	9 (16,1)
keine Änderung ²⁾	74 (63,2)	74 (64,3)	39 (59,1)	36 (64,3)
verschlechtert ³⁾	20 (17,1)	21 (18,3)	11 (16,7)	9 (16,1)
nicht bewertbar	3 (2,6)	3 (2,6)	2 (3,0)	2 (3,6)
Trial Outcome Index (TOI)				
ausgewertete Fälle	115	111	64	53
verbessert ¹⁾	23 (20,0)	20 (18,0)	16 (25,0)	10 (18,9)
keine Änderung ²⁾	72 (62,6)	67 (60,4)	38 (59,4)	30 (56,6)
verschlechtert ³⁾	16 (13,9)	20 (18,0)	7 (10,9)	10 (18,9)
nicht bewertbar	4 (3,5)	4 (3,6)	3 (4,7)	3 (5,7)

Die Patientinnen wurden gebeten, auf einer 5-stufigen Likert-Skala die Veränderungen ihres Gesundheitszustands über die letzten 7 Tage in jedem der jeweils erfassten Items anzugeben.

¹⁾ Das beste Ansprechen von „verbessert“ war definiert als „Verbesserung“ in zwei Visiten, die mindestens 21 Tage auseinander gelegen haben müssen. Dabei durfte keine „Verschlechterung“ dazwischen stattgefunden haben.

²⁾ „Keine Änderung“ war definiert als zwei Visiten mit „keine Änderung“ oder zwei Visiten, wovon eine „keine Änderung“ und eine „Verbesserung“ aufwies. Zwischen den Visiten mussten 21 Tage ohne dazwischenliegende Visite mit „Verschlechterung“ liegen. „Keine Änderung“ war definiert als Änderungswert des jeweiligen Gesamtskalenwertes von - 7 Punkten (TOI), - 3 Punkten im FOSI und - 9 Punkten im FACT-O, aber weniger als +7 Punkte im TOI, + 3 Punkten im FOSI und + 9 Punkten im FACT-O .

³⁾ „Verschlechtert“ ist definiert als „Verschlechterung“ ohne „Verbesserung“ oder „keine Änderung“ innerhalb von 21 Tagen. „Verschlechterung“ ist definiert als Änderung der jeweiligen Gesamtscores gegenüber Baseline von weniger oder gleich von - 7 Punkten im TOI, - 3 Punkten im FOSI und - 9 Punkten im FACT-O.

FAS-Population; DCO 30.06.2010

Quellen: CSR [5], S. 126ff. sowie S. 1630ff.; EPAR, S. 111

Verbesserung der Lebensqualität

Bezogen auf die bewertungsrelevante BRCAM-Stichprobe erreichten 27,0 % der Patientinnen im Olaparib-Arm und 20,8 % der Patientinnen mit Placebo-Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen am FACT-O. Eine Verbesserung im TOI erreichten 25,0 % der Patientinnen im Olaparib-Arm und 18,9 % der Patientinnen mit Placebo-Therapie. Die Verbesserungen im FOSI stellen sich als 21,2 % unter Olaparib und 16,1 % unter Placebo dar. Alle Änderungen waren im Vergleich beider Behandlungsarme statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse entsprechen denen in der nicht bewertungsrelevanten Gesamtstichprobe. Die Ereignisraten und Resultate der Analyse sind nachfolgend in Tabelle 21 dargestellt.

Der pU legt für die BRCAM-Stichprobe im Dossier (Modul 4A, S. 99) neben dem Effektmaß Odds Ratio (OR) auch die Risikodifferenz (RD) und das relative Risiko (RR) vor.

Tabelle 21: Ergebnisse zur Lebensqualität: Verbesserung – Responderanalyse

Studie 19	Olaparib	Placebo	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O)			
Teilstichprobe BRCAM (n=136)			
Ereignisse, n	17	11	OR=1,38 [0,58;3,39]; p=0,469
Auswertbare Fälle, n	63	53	RR=1,30 [0,67;2,53]; p=0,439
			RD=0,06 [-0,09; 0,22]; p=0,430
Gesamtstichprobe [n=265]			
Ereignisse, n	24	21	OR=1,17 [0,60;2,27]; p=0,648
Auswertbare Fälle, n	114	111	
FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI)			
Teilstichprobe BRCAM (n=136)			
Ereignisse, n	16	10	OR=1,41 [0,56;3,70]; p=0,472
Auswertbare Fälle, n	64	53	RR=1,32 [0,66;2,67]; p=0,432
			RD=0,06 [-0,09;0,21]; p=0,421
Gesamtstichprobe [n=265]			
Ereignisse, n	20	17	OR=1,22 [0,60;2,51]; p=0,585
Auswertbare Fälle, n	117	115	
Trial Outcome Index (TOI)			
Teilstichprobe BRCAM (n=136)			
Ereignisse, n	14	9	OR=1,37 [0,56;3,46]; p=0,492
Auswertbare Fälle, n	66	56	RR=1,32 [0,62;2,82]; p=0,473
			RD=0,05 [-0,09;0,19]; p=0,465
Gesamtstichprobe (n=265)			
Ereignisse, n	23	20	OR=1,14 [0,58;2,24]; p=0,699
Auswertbare Fälle, n	115	111	

FAS-Population; DCO 30.06.2010

Analyse: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit folgenden Faktoren: Behandlungsgruppe, ethnische Herkunft, Platinsensitivität und Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie

Abkürzungen: RD: Risikodifferenz; RR: relative Risiko; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Quelle: CSR [5], S. 127

Verschlechterung der Lebensqualität

Tabelle 22 weist die Resultate der geplanten Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der drei Endpunkte der Lebensqualität aus. Demnach unterscheidet sich die Zeit bis zur Verschlechterung in keinem der Endpunkte zwischen Olaparib- und Placebo-Arm statistisch bedeutsam.

Tabelle 22: Ergebnisse zur Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung (Zeitanalyse)

Studie 19	Olaparib	Placebo	HR [95%-KI] p-Wert
Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O)			
Teilstichprobe BRCAm (n=136)			
Median (Monate)	3,2	4,4	1,04 [0,65;1,69]; p=0,869
Ereignisse, n	39	31	
Auswertbare Fälle, n	63	53	
Gesamtstichprobe [n=265]			
Median (Monate)	2,8	4,6	1,16 [0,83;1,64]; p=0,391
Ereignisse, n	72	63	
Auswertbare Fälle, n	114	111	
FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI)			
Teilstichprobe BRCAm (n=136)			
Median (Monate)	2,8	3,7	1,15 [0,74;1,81]; p=0,530
Ereignisse, n	45	35	
Auswertbare Fälle, n	66	56	
Gesamtstichprobe (n=265)			
Median (Monate)	2,8	3,7	1,22 [0,88;1,71]; p=0,228
Ereignisse, n	77	67	
Auswertbare Fälle, n	117	115	
Trial Outcome Index (TOI)			
Teilstichprobe BRCAm (n=136)			
Median (Monate)	5,7	3,7	0,80 [0,48;1,34]; p=0,395
Ereignisse, n	33	29	
Auswertbare Fälle, n	64	53	
Gesamtstichprobe (n=265)			
Median (Monate)	3,8	4,6	1,08 [0,75;1,56]; p=0,681
Ereignisse, n	64	56	
Auswertbare Fälle, n	115	111	

Analyse: Cox-Proportional-Hazard-Modell; mediane Zeit bis zur Verschlechterung basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer.

FAS-Population; DCO 30.06.2010

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; BRCAm: BRCA-Mutation

Quelle: CSR [5], S. 127, S. 778, S. 1637ff.

Die Ergebnisse sind auch deshalb mit Vorsicht zu interpretieren, weil die gewählte Analyse-methode (Überlebenszeitanalyse) bei zu großen Zeitabständen fragwürdig ist und die Propor-

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Olaparib

tionalität der Risiken über die Zeit nicht gegeben scheint: Aus den Abbildungen 6 bis 8 geht hervor, dass sich die Überlebenszeitkurven der beiden Behandlungsgruppen im Zeitverlauf kreuzen.

In Abbildung 6 sind die Resultate der Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-O (Gesamtwert) für bewertungsrelevante BRCAm-Teilstichprobe dargestellt. Es zeigt sich im zeitlichen Verlauf kein Vorteil für Olaparib gegenüber Placebo. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist durch die geringe Fallzahl eingeschränkt.

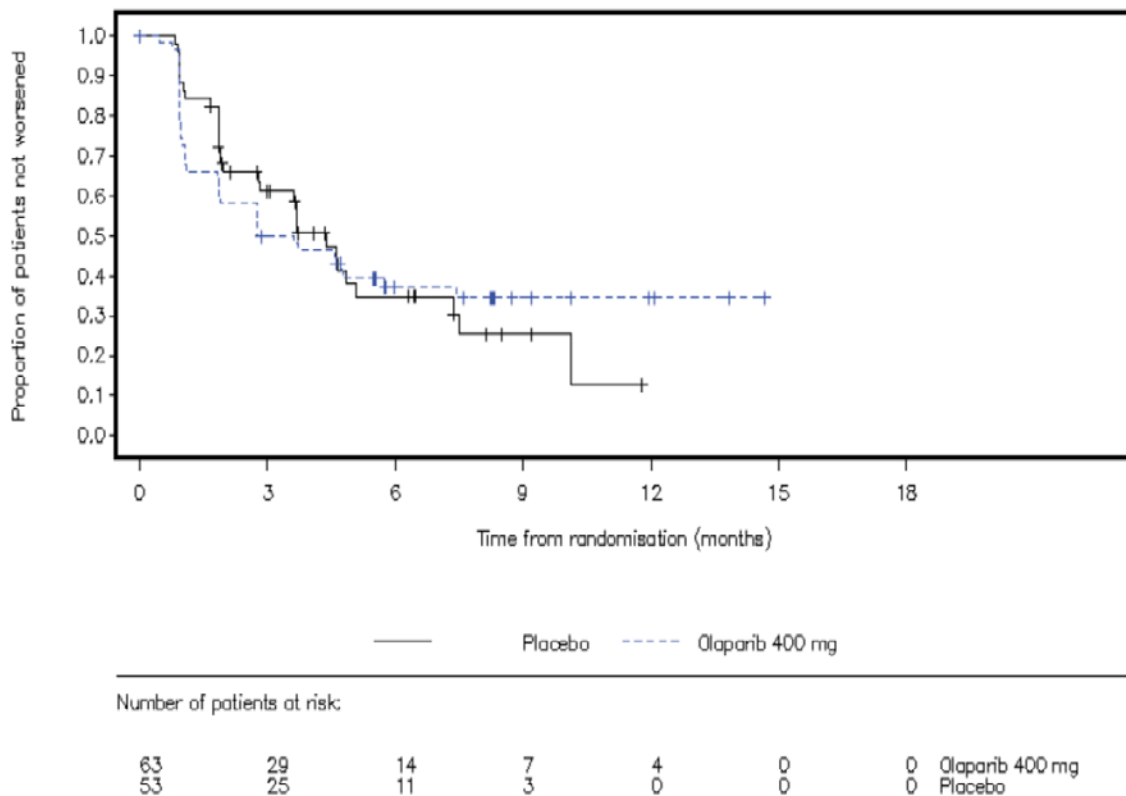


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse: FACT-O – Zeit bis zur Verschlechterung in der BRCAm-Teilstichprobe (Quelle: CSR [5], S. 2368)

Abbildung 7 stellt die Resultate der Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI der BRCAm-Teilstichprobe dar. Es zeigt sich im zeitlichen Verlauf kein Vorteil für Olaparib gegenüber Placebo. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist durch die geringe Fallzahl eingeschränkt.

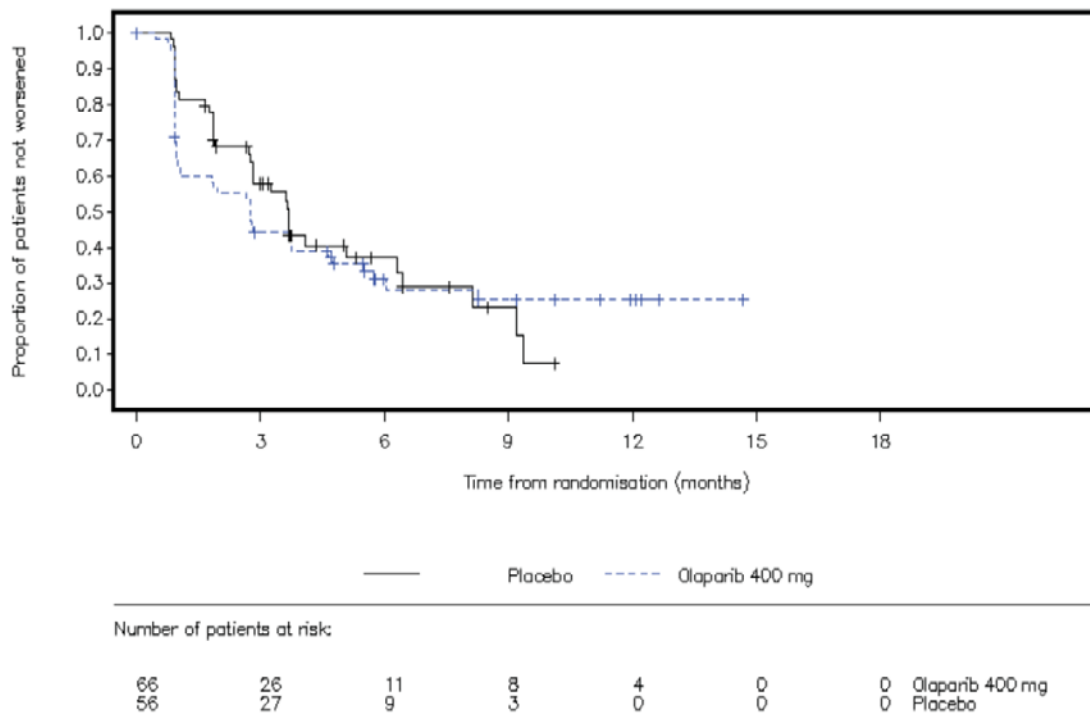


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse: FOSI – Zeit bis zur Verschlechterung in der BRCAm-Teilstichprobe

In Abbildung 8 werden die Resultate der Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des TOI für die BRCAm-Teilstichprobe dargestellt. Es zeigt sich im zeitlichen Verlauf kein Vorteil für Olaparib gegenüber Placebo. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist durch die geringe Fallzahl eingeschränkt.

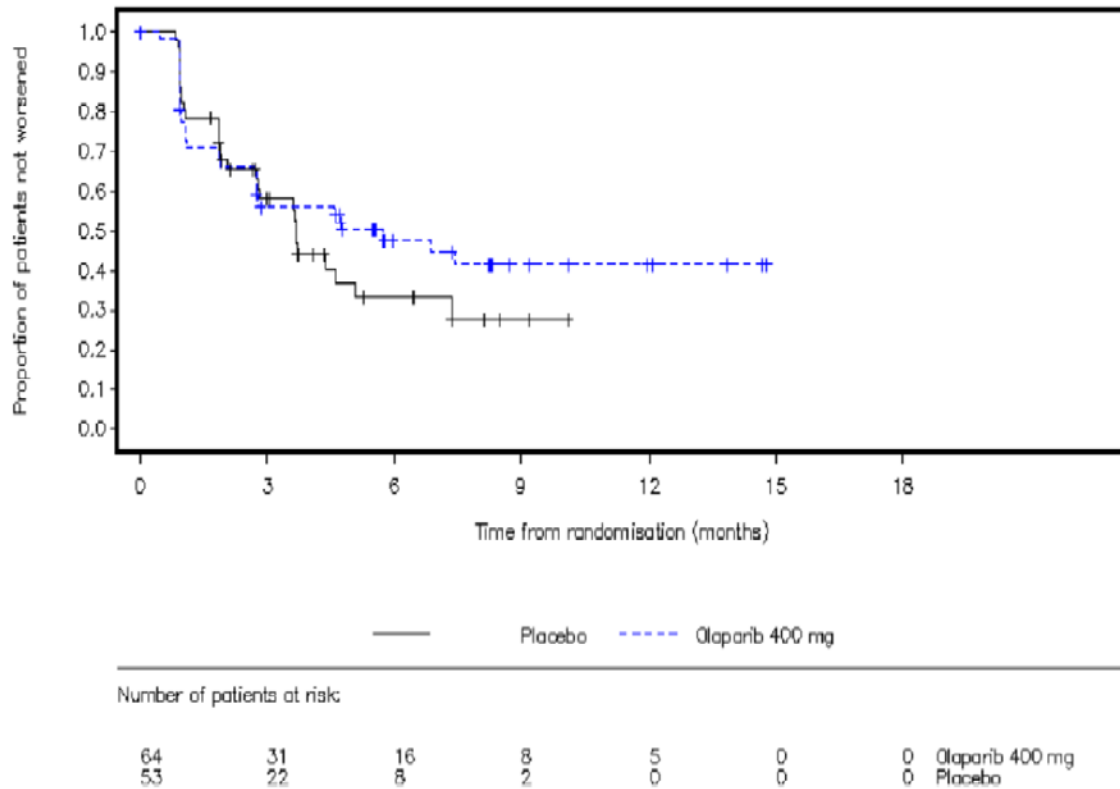


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse: TOI – Zeit bis zur Verschlechterung in der BRCAm-Teilstichprobe (Quelle: CSR [5], S. 128)

Die Testung auf Effektmodifikationen der Subgruppenmerkmale bei FACT-O, TOI und FOSI erfolgte analog zu den anderen Outcome-Parametern in der BRCAm-Teilstichprobe mit Interaktionstests (vgl. Dossier, Modul 4A, S. 111-120).

Dabei ergaben sich folgende signifikanten Effektmodifikationen:

- a) auf „FACT-O – Zeit bis zur Verschlechterung“ durch das Patientinnenalter,
- b) auf die Verbesserung des FOSI (Responderanalyse) durch die Platinsensitivität,
- c) auf „FOSI – Zeit bis zur Verschlechterung“ durch das Patientinnenalter.

Allerdings konnten keine Ergebnisse für jeweils mindestens zwei der sieben Subgruppenmerkmale berechnet werden (geringe Fallzahlen). Mit weiteren Analysen der Merkmalsstufen/Kategorien der Subgruppenmerkmale zu a), b) und c) konnten keine Effektmodifikationen identifiziert werden.

Die Subgruppenanalysen nach Zentren und Ländern wurde in der Post-hoc-Analyse vorgelegt. Sie sind aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht statistisch interpretierbar. Das gilt letztlich auch für deskriptiv erkennbare Auffälligkeiten.

Sicherheit

In Tabelle 23 sind die aggregierten Daten der Nebenwirkungen und ihre statistischen Analyseergebnisse der Studie 19 dargestellt (vgl. Post-hoc-Analyse, S. 869-870, sowie Safety Analyse). Die Grundlage der Auswertung bildete das SAS. Der bisher letzte Zeitpunkt der Datenauswertung war der 31.01.2014.

Die mittlere Dosis-Adherence unterschied sich zwischen beiden Behandlungsarmen leicht (Olaparib: 84,4 %; Placebo 96,6 %) (EPAR [25], S. 163).

Neben dem üblichen deskriptiven Vergleich der Behandlungsarme wurden auch das Inzidenzratenverhältnis und das Inzidenzdichteverhältnis berechnet, da die Behandlungszeiten im Olaparib-Arm höher waren als im Placebo-Arm (mittlere Behandlungszeit unter Olaparib: 511,6 Tage, Placebo: 210,1 Tage). Diese Analysen waren nicht geplant. Mit dem Inzidenzratenverhältnis und dem Inzidenzdichteverhältnis ist es möglich, unterschiedlich lange Behandlungszeiten in beiden Behandlungsarmen auszugleichen. Weiterhin wurde die Zeit bis zum patientenbezogenen Auftreten des ersten UE ermittelt.

Da diese weiterführenden Analysen nicht geplant waren, werden sie in der Nutzenbewertung lediglich unterstützend herangezogen. Für ausschlaggebend wird dabei das Inzidenzdichteverhältnis gehalten, ergänzend dazu die Analysen für die Zeit bis zum patientenbezogenen Auftreten des ersten UE.

Tabelle 23: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase

Studie 19	Gesamtstichprobe (N=264)			BRCAm-Teilstichprobe (n=136)		
	Olaparib (n=136) n (%)	Placebo (n=128) n (%)	Effektschätzer ¹⁾ [95%-KI] p-Wert	Olaparib (n=74) n (%)	Placebo (n=62) n (%)	Effektschätzer ¹⁾ [95%-KI] p-Wert
Patientinnen mit mindestens einem...						
UE	132 (97,1)	119 (93,0)	k.A.	72 (97,3)	58 (93,5)	OR: 2,48 [0,44;14,04] p=0,304 RR:1,04 [0,96;1,12] p=0,308 RD: 0,04 [-0,03;0,11] p=0,304 IDV: 1,64 [1,16;2,32] p=0,005

Studie 19 Patientinnen mit mindestens einem...	Gesamtstichprobe (N=264)			BRCAm-Teilstichprobe (n=136)		
	Olaparib (n=136) n (%)	Placebo (n=128) n (%)	Effektschätzer ¹⁾ [95%-KI] p-Wert	Olaparib (n=74) n (%)	Placebo (n=62) n (%)	Effektschätzer ¹⁾ [95%-KI] p-Wert
UE des NCI-CTCAE- Grades ≥ 3	56 (41,2)	28 (21,9)	k.A.	29 (39,2)	11 (17,7)	OR: 2,99 [1,34;6,66] p=0,007 RR: 2,21 [1,20;4,05] p=0,010 RD: 0,21 [0,07;0,36] p=0,004 IDV: 1,21 [0,61;2,43] p=0,586
SUE (einschließ- lich Tod)	25 (18,4)	11 (8,6)	k.A.	16 (21,6)	6 (9,7)	OR: 2,57 [0,94;7,05] p=0,066 RR: 2,23 [0,93;5,36] p=0,072 RD: 0,12 [0,00;0,24] p=0,050 IDV: 1,20 [0,47;3,08] p=0,699
UE, das zum Abbruch der Studienmedika- tion führte	6 (4,4)	2 (1,6)	k.A.	5 (6,8)	0	n.b.
UE, das zum Tod führte	1 (0,7)	0		1 (1,4)	0	n.b.
UE mit NCI-CTCAE Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit ≥ 5 %						
Anämie	7 (5,1)	1 (0,8)	k.A.	4 (5,4)	1 (1,6)	OR: 3,49 [0,38-32,03] p=0,270 RR: 3,35 [0,38-29,21] p=0,274 RD: 0,04 [-0,02-0,10] p=0,218 IDV: 1,56 [0,17; 14,0] p=0,691
Fatigue	11 (8,1)	4 (3,1)	k.A.	6 (8,1)	1 (1,6)	OR: 5,38 [0,63;45,98] p=0,124 RR: 5,03 [0,62;40,64] p=0,130 RD: 0,06 [-0,00;0,13] p=0,068 IDV: 2,47 [0,30;20,5] p=0,403

¹⁾ Gemäß SAP waren keine statistischen Auswertungen für aggregierte Formen von UE geplant; sie wurden für die Gesamtstichprobe auch nicht durchgeführt.

Safety Analysis Set; DCO: 31.01.2014

Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; IDV: Inzidenzverhältnis; n.b.: nicht berechenbar; BRCAm: BRCA-Mutation; k.A.: keine Angabe.

Quellen: Daten aus CSR Safety Update tables and figures [4]; Effektschätzer aus Post-hoc-Analyse [9]

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Olaparib

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 24 weist die am häufigsten (Inzidenz $\geq 10\%$) vorkommenden UE in der BRCAm-Teilstichprobe und das Ergebnis ihres statistischen Vergleichs zwischen Olaparib- und Placebo-Gruppe aus. Die entsprechenden Resultate für die Gesamtstichprobe sind Tabelle 25 zu entnehmen.

Übelkeit und Fatigue traten bei den meisten Patientinnen mit UE auf. Ausgedrückt in Organ-systemklassen waren das Blut- und lymphatische System und das gastrointestinale System am meisten betroffen.

In der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe traten von den 26 erfassten UE 20 UE häufiger in der Olaparib- als in der Placebo-Gruppe auf. Erbrechen, Übelkeit und Anämie unter Olaparib waren dabei um das Drei-, Vier- und Fünffache gegenüber Placebo erhöht. Bei den meisten anderen UE lagen die Raten unter Olaparib-Behandlung um das Doppelte über Placebo-Therapie.

Am häufigsten kamen in beiden Behandlungsarmen in der BRCAm-Teilstichprobe und in der Gesamtstichprobe Übelkeit, Fatigue und Erbrechen vor.

Tabelle 24: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ – BRCAm-Teilstichprobe

Studie 19 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	BRCAm-Teilstichprobe (n=136)	
	Olaparib (n=74) n (%)	Placebo (n=62) n (%)
Übelkeit	54 (73,0)	20 (32,3)
Fatigue	40 (54,1)	23 (37,1)
Erbrechen	27 (36,5)	5 (8,1)
Diarrhoe	22 (29,7)	12 (19,4)
Anämie	19 (25,7)	3 (4,8)
Bauchschmerzen	17 (23,0)	18 (29,0)
Rückenschmerzen	15 (20,3)	9 (14,5)
Konstipation	15 (20,3)	7 (11,3)
Oberbauchschmerzen	14 (18,9)	5 (8,1)
verringertes Appetit	14 (18,9)	6 (9,7)
Dysgeusie	14 (18,9)	4 (6,5)
Kopfschmerz	14 (18,9)	11 (17,7)
Dyspepsie	13 (17,6)	4 (6,5)
Arthralgie	12 (16,2)	10 (16,1)
Asthenie	12 (16,2)	8 (12,9)

Studie 19 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	BRCAm-Teilstichprobe (n=136)	
	Olaparib (n=74) n (%)	Placebo (n=62) n (%)
Schwindelanfälle	12 (16,2)	3 (4,8)
Infektion der oberen Atemwege	12 (16,2)	6 (9,7)
Husten	11 (14,9)	7 (11,3)
Nasopharyngitis	11 (14,9)	4 (6,5)
Blähung	9 (12,2)	6 (9,7)
Periphere Neuropathie	9 (12,2)	1 (1,6)
Harnwegsinfekt	9 (12,2)	4 (6,5)
Depression	8 (10,8)	6 (9,7)
Pyrexia	8 (10,8)	1 (1,6)
Hitzewallungen	4 (5,4)	11 (17,7)
Abdominalschmerz im unteren Bereich	3 (4,1)	7 (11,3)

SAS-Population; DCO: 31.01.2014 (DCO for NDA – New Drug Application)

Quelle: 4-Month Safety Update Drug Substance Olaparib (AZD2281) [4]

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Tabelle 25: UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie 19 - Gesamtstichprobe

Studie 19 MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	Gesamtstichprobe (N=264)	
	Olaparib (n=136) n (%)	Placebo (n=128) n (%)
Übelkeit	96 (70,6)	46 (35,9)
Fatigue	71 (52,2)	50 (39,1)
Erbrechen	47 (34,6)	18 (14,1)
Diarrhoe	37 (27,2)	31 (24,2)
Bauchschmerzen	34 (25,0)	34 (26,6)
Anämie	29 (21,3)	7 (5,5)
Konstipation	29 (21,3)	14 (10,9)
Kopfschmerz	29 (21,3)	17 (13,3)
Verringerter Appetit	28 (20,6)	17 (13,3)
Oberbauchschmerzen	24 (17,6)	11 (8,6)
Arthralgie	24 (17,6)	18 (14,1)

Studie 19 MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	Gesamtstichprobe (N=264)	
	Olaparib (n=136) n (%)	Placebo (n=128) n (%)
Asthenie	12 (16,2)	8 (12,9)
Schwindelanfälle	12 (16,2)	3 (4,8)
Infektion der oberen Atemwege	12 (16,2)	6 (9,7)
Husten	11 (14,9)	7 (11,3)
Nasopharyngitis	11 (14,9)	4 (6,5)
Blähung	9 (12,2)	6 (9,7)
Periphere Neuropathie	9 (12,2)	1 (1,6)
Harnwegsinfekt	9 (12,2)	4 (6,5)
Depression	8 (10,8)	6 (9,7)
Pyrexia	8 (10,8)	1 (1,6)
Hitzewallungen	4 (5,4)	11 (17,7)
Abdominalschmerz im unteren Bereich	3 (4,1)	7 (11,3)

SAS-Population; DCO: 31.01.2014 (DCO for NDA – New Drug Application)

Quelle: 4-Month Safety Update

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE)

In der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe wiesen in der Olaparib-Gruppe 72 Patientinnen (97,3 %) und in der Placebo-Gruppe 58 Patientinnen (93,5 %) mindestens ein UE auf (4-Month Safety Update Drug [4], S. 25). Die Effekte für UE-Unterschiede zwischen den zwei Therapie-Armen waren statistisch nicht signifikant (OR: 1,04 (95%-KI: [0,96;1,12]); p=0,308).

Bezogen auf die Gesamtstichprobe wiesen in der Olaparib-Gruppe 132 Patientinnen (97,1 %) und in der Placebo-Gruppe 119 Patientinnen (93,0 %) mindestens ein UE auf (4-Month Safety Update Drug [4], S. 19).

In der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe ergab das Inzidenzdichteverhältnis (IDV) sowie die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Olaparib. Die Inzidenzdichte betrug im Olaparib-Arm 12,2 und im Placebo-Arm 7,4 Patientinnen mit UE pro Patientenjahr. Dieser Unterschied war bei Berechnung des Inzidenzdichteverhältnisses statistisch signifikant zuungunsten von Olaparib (IDV: 1,64 (95%-KI: [1,16;2,32]); p=0,005). 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). Als HR=1,76 (95%-KI: [1,23;2,51]; p=0,002) wurde ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib ermittelt.

UE des CTCAE-Grades 3 oder höher

In der BRCAM-Stichprobe waren mehr Patientinnen von einem CTCAE Grad ≥ 3 in der Olaparib-Gruppe (39,2 %) betroffen als in der Placebo-Gruppe (17,7 %). Anhand der Effektmaße RR, OR und RD mit den Ereignishäufigkeiten für die UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 fällt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Olaparib aus (OR: 2,99 (95%-KI: [1,34;6,66]); $p=0,007$).

Dieses Verhältnis der Häufigkeiten der UE von einem CTCAE Grad ≥ 3 beider Behandlungsarme bildet sich auch in der Gesamtstichprobe ab (Olaparib-Gruppe: 41,2 %; Placebo-Gruppe: 21,9 %) (vgl. Study 19 Safety Update, Table 11.3.2.1.d).

In der bewertungsrelevanten BRCAM-Stichprobe traten zwei UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % auf: Anämie und Fatigue. Für beide UE ergaben sich allerdings anhand der Effektmaße – RR, OR und RD – keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen (Dossier, Modul 4A).

Die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 war im Placebo-Arm länger als im Olaparib-Arm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR: 2,03 (95%-KI: [1,07;3,83]); $p=0,0293$). Bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauer mit Hilfe der Inzidenzdichten zeigte sich eine zwischen den beiden Studien-Armen vergleichbare Rate pro Patientenjahr. Das Inzidenzdichteverhältnis war statistisch nicht signifikant (IDV: 1,21 (95%-KI: [0,61;2,43]); $p=0,586$).

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.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Die naiven Auswertungen der SUE weisen in der bewertungsrelevanten BRCAM-Population einen höheren Anteil von SUE im Olaparib-Arm ($n=16$; 21,6 %) gegenüber dem Placebo-Arm ($n=6$; 9,7 %) (Safety Update [4]: S. 43ff.). Die Risikodifferenz war statistisch signifikant (RD: 0,12 (95%-KI: [0,00;0,24]); $p=0,0496$); RR und OR zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

In der Gesamtpopulation fällt das Verhältnis der SUE zwischen beiden Behandlungsarmen ebenfalls zuungunsten von Olaparib auf ($n=25$ (18,4 %) vs. $n=11$ (8,6 %)).

Hinsichtlich des Inzidenzdichteverhältnisses und der Zeit bis zum Auftreten eines SUE ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

In der bewertungsrelevanten Teilstichprobe fanden Behandlungsabbrüche aufgrund von UE häufiger im Olaparib-Arm als im Placebo-Arm statt ($n=5$ vs. $n=0$).

Auch in der Gesamtstichprobe fanden Behandlungsabbrüche aufgrund von UE häufiger im Olaparib-Arm als im Placebo-Arm statt ($n=6$ vs. $n=2$).

Zum Tod führende UE

Zum Tod führte ein UE im Olaparib-Arm in der BRCAm-Teilstichprobe. Der Placebo-Arm blieb ereignisfrei. In der Gesamtstichprobe lagen die gleichen absoluten Häufigkeiten vor.

Weitere sicherheitsrelevante Aspekte

Von Unterbrechungen der Studienmedikation waren im Olaparib-Arm der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe mehr Patientinnen als unter Placebo betroffen (n=30 [40,5 %] vs. n=13 [21,0 %]) (Safety Follow up, DCO 31.01.2014; Table 11.3.1.2.c).

Auch Dosisreduktionen erfuhr in der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe mehr Patientinnen im Olaparib-Arm (n=31 [41,9 %]) als in der Placebo-Gruppe (n=14 [22,6 %]).

Bei Dosismodifikationen zeichnete sich ein ähnliches Bild wie bei Dosisreduktionen ab: unter Olaparib waren 40 Patientinnen (54,1 %) von mindestens einer Modifikation betroffen, während dies unter Placebo bei 22 Patientinnen der Fall war (35,5 %).

Subgruppenanalysen zu den Sicherheitsendpunkten

Die Subgruppenanalysen nach Zentren und Ländern wurde in der Post-hoc-Analyse vorgelegt. Sie sind aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht statistisch interpretierbar. Das gilt letztlich auch für deskriptiv erkennbare Auffälligkeiten. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind oben in den Abschnitten zu den einzelnen Sicherheitsendpunkten dargestellt.

2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Studie 19 insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen für die Zielpopulation ab. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt (Dossier, Modul 1, S. 18-19):

„In der Zusammenschau der Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Schwere der unheilbaren Erkrankung ergibt sich gegenüber „Beobachtung“, im Einklang mit § 5, Abs. 7 AMNutzenV, aufgrund:

- *einer für die betroffenen Frauen weit mehr als moderaten Verlängerung der Überlebenszeit,*
 - *einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und*
 - *einer spürbaren Linderung der Erkrankung,*
- ein beträchtlicher Zusatznutzen.*

Dieser setzt sich aus den patientenrelevanten Endpunkten wie folgt zusammen:

Die meisten neueren Studien beim rezidierten Ovarialkarzinom, die innovative Therapien untersucht haben, erzielten gute Ergebnisse beim PFS, jedoch waren die Unterschiede beim Gesamtüberleben relativ gering. Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens durch Olaparib um 8,3 Monate im Vergleich zum Standard ohne Erhaltungstherapie bedeutet einen bisher nicht erreichten erheblichen Zugewinn der Überlebenszeit für die Patientinnen.

Ebenso signifikant und klinisch relevant verlängerte die Olaparib-Therapie um 6,9 bzw. 9,4 Monate die Zeit bis zum radiologisch bestätigten sowie bis zum klinisch bestätigten Progress. Für die betroffenen Patientinnen bedeutet dies eine anhaltende Tumorremission, damit eine entsprechend verlängerte rezidivfreie Zeitspanne sowie eine deutliche Verzögerung der nächsten systemischen Chemotherapie, die mit Belastungen durch schwere Nebenwirkungen verbunden ist. Auch über diese Folgetherapie hinaus bleibt der positive Effekt von Olaparib bestehen, denn auch der Zeitraum bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie zeigt sich signifikant um 8,6 Monate verlängert.

Für betroffene Frauen ergibt sich somit eine sehr deutliche Verzögerung des Krankheitsverlaufs, die auch in einer Verlängerung des Überlebens mündet. Zusammen mit der oralen Darreichungsform, der Möglichkeit der Therapie im häuslichen Kontext und der Integration in den Alltag, erfüllt dies das existenzielle Bedürfnis der betroffenen Patientinnen nach Verminderung und Verzögerung von Leid und Verlust an Selbstbestimmung.

Durch die sehr effektive Behandlung mit Olaparib in Bezug auf die patientenrelevante Zeitverlängerung bis zum Progress besteht in der Studie eine hohe Diskrepanz zwischen den mittleren Behandlungsdauern mit Olaparib (~ 1,4 Jahre) und Placebo (~ 0,6 Jahre). Die reine Betrachtung zu unerwünschten Ereignissen kann somit in starkem Maße zuungunsten von Olaparib verzerrt sein. Einige, aber nicht alle, der durchgeführten Analysen zeigten für jegliche UE und für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Olaparib. In den anderen UE-Kategorien traten keine signifikanten Unterschiede auf. Bei dem Vergleich eines wirksamen Arzneimittels mit einem nicht aktiven Komparator, sollte die Identifizierung von kausalen Zusammenhängen zum Sicherheitsprofil jedoch nicht allein an-

hand von p-Werten erfolgen, ohne dabei die klinische Relevanz zu berücksichtigen. Nur ein sehr geringer Anteil der Patientinnen (6,8 %) beendete die Olaparib-Therapie aufgrund von UE. Dieses zeigt deutlich, dass potentielle Nebenwirkungen gut behandelbar und für die Mehrheit der Patientinnen wenig belastend waren.

Gleiches spiegelt sich in den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, für die keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Olaparib und „Beobachtung“ bestanden. Jedoch war der Anteil an Patientinnen, die während der Behandlung mit Olaparib eine Verbesserung der Lebensqualität verzeichneten numerisch höher. Bezogen auf die Therapieziele der Erhaltungs-therapie ist hervorzuheben, dass die hier zuvor beschriebenen Verlängerungen im Gesamtüberleben und des rezidivfreien Intervalls nicht durch negative Einflüsse, z. B. durch Nebenwirkungen, auf die Lebensqualität gemindert werden und damit ebenso im Einklang mit dem Bedürfnis betroffener Frauen nach Verminderung und Verzögerung von Leid sind.

Tabelle 1-10: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber der „Beobachtung“

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Beträchtlich
Bestätigter Progress	Beträchtlich
Zweiter klinisch bestätigter Progress	Beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unter kontinuierlicher Behandlung mit Olaparib wurde weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung gemessen.
Unerwünschte Ereignisse	Unter kontinuierlicher Behandlung mit Olaparib wurde insgesamt kein vermehrtes Auftreten von UE gemessen.
Gesamtabwägung	Beträchtlich

Zusammenfassend lässt sich mit Olaparib als zielgerichtete Therapieoption aufgrund der klaren Überlegenheit bei den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität und Morbidität ein spürbarer Fortschritt für die Behandlung von Patientinnen erzielen, die von dieser schweren, bislang unheilbaren Krebserkrankung betroffen sind.“

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Olaparib

Olaparib (Lynparza®) ist in der Bundesrepublik Deutschland auf der Basis einer europäischen Zulassung für seltene Erkrankungen (*orphan drug*) zugelassen.

Die Teilpopulation mit BRCA-Mutation der Studie D0810C00019 (Studie 19) entspricht der deutschen Zulassung.

3.2 Design und Methodik der Studie D0810C00019

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1. Nur eine Teilstichprobe der Studienpopulation ist für die Nutzenbewertung relevant.

Die Studie weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf, was insbesondere auf die nicht adäquate Randomisierung und auf den nachträglichen Wechsel eines Teils der mit Placebo behandelten Patientinnen in eine nachfolgende PARP-Inhibitor-Therapie zurückzuführen ist.

Die Daten der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe sind darüber hinaus mit einer sehr hohen Ergebnisunsicherheit assoziiert, da die BRCA-Mutation nicht als Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung berücksichtigt wurde. Durch Analyse dieser selektiven Subgruppe kann die Gleichverteilung der Confounder zwischen den Behandlungsarmen nicht mehr als gegeben angenommen werden.

Patientenpopulation

Die bewertungsrelevante Population der Patientinnen mit BRCA-Mutation ist eine Teilstichprobe (Subgruppe) der Gesamtpopulation von Patientinnen mit fortgeschrittenem platin sensitiven Ovarialkarzinom nach Vorbehandlung mit platinhaltiger Chemotherapie. Hierbei handelt es sich um ein hochselektives Patientenkollektiv. Die Studie war zunächst nicht darauf ausgerichtet, dieses Kollektiv von Patientinnen mit einer BRCA-Mutation zu untersuchen, sondern war breiter angelegt. Insofern waren Rekrutierung, Screening und Randomisierung nicht spezifisch für diese bewertungsrelevante Population.

In der BRCAm-Teilstichprobe der Studie befanden sich lediglich 3 Patientinnen mit Eileiterkarzinom und 14 Patientinnen mit primärem Peritonealkarzinom. Die meisten Patientinnen waren an einem Ovarialkarzinom erkrankt.

In Deutschland liegt bei Diagnosestellung das mediane Alter der Patientinnen mit Ovarialkarzinom bei 69 Jahren; in der Studie lag es zu Studienbeginn bei 57 bzw. 55 Jahren (Olaparib vs. Placebo). Da die Zeit seit Diagnose für die Studie nicht bekannt ist, die meisten Patientinnen aber 3 und mehr Vortherapien erfahren haben, ist anzunehmen, dass das Diagnose-Alter der Studienpatientinnen um ca. 15 Jahre niedriger liegt als das der Patientinnen in Deutschland. Damit ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf Deutschland eingeschränkt.

Vergleichstherapie

Für Olaparib fand im Jahr 2014 beim Gemeinsamen Bundesausschuss eine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Für den Fall, dass Lynparza® die Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro überschreitet, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie „Beobachtung“ festgelegt. Insofern scheint ein Vergleich von Olaparib gegen Placebo gerechtfertigt.

Multizentrischer Charakter

Die an der Studie teilnehmenden Patientinnen wurden überwiegend in Industrieländern rekrutiert und entsprechen in ihrer ethnischen Zugehörigkeit denen in Deutschland. Insofern scheinen die Ergebnisse der Studie auf die deutsche Versorgungsbevölkerung grundsätzlich übertragbar. Einschränkungen der Übertragbarkeit, die aus anderen Studiencharakteristika resultieren, werden an anderer Stelle diskutiert.

Zwischenergebnisse zur Bewertung

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen; zur Nutzenbewertung wurden Zwischenergebnisse für das Gesamtüberleben und die Sicherheitsendpunkte vorgelegt. Alle weiteren Endpunkte sind abschließend erhoben und ausgewertet. Zum Datenschnitt am 31.01.2014 standen 20 Patientinnen der Gesamtstichprobe (n=265) noch unter Beobachtung; in der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilstichprobe waren es 7 Patientinnen von 128 Patientinnen des Safety Analysis Sets.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

„Erhaltungstherapie“ ist wie folgt definiert: „*Chemotherapy administered with the intent of reducing the risk of relapse in patients with cancer or leukaemia in remission*“ [36]. In der Studie (Gesamtstichprobe) dauerte die Behandlung durchschnittlich 206 Tage im Olaparib-Arm und 141 Tage im Placebo-Arm zum Zeitpunkt des primären DCO (30.06.2010) und durchschnittlich 511,6 Tage bzw. 210 Tage zum bisher letzten DCO (31.01.2104).

Patientenversorgung

Eine leitliniengerechte Versorgung von Patientinnen mit Ovarialkrebs gilt als positiver prognostischer Faktor [20]. In der Studie wurden keine Informationen über eine eventuelle operative First-Line-Therapie und deren Erfolg bei den eingeschlossenen Patientinnen berichtet. Außerdem fehlen Informationen über Art und Dosierung der spezifischen Medikation vorangegangener Therapien, so dass das absolute Niveau des Therapieerfolgs unter Olaparib (und Placebo) möglicherweise nicht auf die deutsche Versorgungsbevölkerung übertragbar ist. Möglicherweise ist auch die Häufigkeit der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen davon betroffen. Die in der deutschen S3-Leitlinie empfohlenen Therapiezyklen von sechs Wochen sind in der Studie teilweise erfüllt, insofern die Therapie fortlaufend erfolgte und der Therapieerfolg vierteljährlich kontrolliert wurde.

Methodische Aspekte

Neben den Aspekten, die ein hohes Verzerrungspotenzial der Studie begründen, ist weitere methodische Kritik für die Bewertung der Studienergebnisse bedeutsam:

- a) Die bewertungsrelevante BRCAm-Teilstichprobe stellt eine selektive Subgruppe der Studie dar. Der BRCA-Mutationsstatus war kein Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung. Es wurde nicht geprüft, ob die Patientinnen der BRCAm-Teilstichprobe denen der Gesamtstichprobe in allen erhobenen prädiktiven Merkmalen entsprechen. Dies wäre erforderlich, um das Ausmaß des Nachteils der fehlenden Randomisierung für die BRCAm-Teilstichprobe zumindest anhand der beobachteten Merkmale einzuschätzen. Die deskriptive Betrachtung der Behandlungsarme lässt auf eine ungleiche Verteilung einiger Faktoren schließen:
- In der BRCAm-Population wiesen mehr Patientinnen im Olaparib-Arm niedrigere Werte im ECOG-PS (besserer Gesundheitszustand) als in der Placebo-Gruppe auf (ECOG-PS „0“: 84 % vs. 72 %). Dies könnte die BRCAm-Populations-Ergebnisse zugunsten von Olaparib verzerrt haben.
 - Im Olaparib-Arm der BRCAm-Population zogen mehr Patientinnen als im Placebo-Arm ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie zurück (14,9 % vs. 6,5 %). Diese Dysbalance wurde vom pU nicht interpretiert.
 - Ein Vergleich der (erlaubten) gegebenen Begleittherapien zwischen beiden Behandlungsarmen in der Gesamtstichprobe lässt ein Ungleichgewicht erkennen. Inwiefern dadurch die Ergebnisse beeinflusst wurden, kann nicht beurteilt werden. Daten zur bewertungsrelevanten BRCAm-Population wurden vom pU nicht dargelegt.
- b) Die Studie war auf die Ermittlung des Effektes für progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt) bei Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Placebo ausgerichtet. Dem entsprach auch die Berechnung der Stichprobengröße (Powerberechnung). Insofern sind die Ergebnisse für Mortalität und andere Endpunkte nur mit verminderter Power interpretierbar. Für die bewertungsrelevante BRCAm-Teilstichprobe der Studie erfolgte keine Teststärke-Berechnung; es kann von einer zu geringen Power ausgegangen werden, aufgrund derer mögliche Effekte nicht detektiert werden könnten. Auch wurde nicht gezeigt, welche Teststärke der durch die Einschränkung auf Patientinnen mit BRCA-Mutation etwa um die Hälfte verminderten Population für mindestens einen bewertungsrelevanten Endpunkt erreicht werden konnte.
- c) Die Stratifizierungsmerkmale der Studie für die Blockrandomisierung (ethnische Abstammung, Zeit bis Auftreten eines Rezidivs/Progress nach der vorletzten Chemotherapie vor Randomisierung, Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss) wurden nicht begründet. Zwar kann davon ausgegangen werden, dass die drei Variablen wesentliche Prädiktoren darstellen. Allerdings ist weder die Notwendigkeit einer Blockrandomisierung noch die Auswahl der drei Merkmale begründet. Lediglich der Grund, eine Blockrandomisierung zu wählen, wurde angegeben („to minimise any imbalance in the number of patients assigned to each treatment group“; SAP [8], S. 43).
- d) Es wurden keine Korrelationstests für die Stratifizierungsvariablen, die in den Endpunkt-Analysen auch zur Adjustierung verwendet wurden, vorgelegt. Damit ist eine Einschätzung der adäquaten Auswahl der Stratifizierungsvariablen als Adjustierungsvariablen und ihr individueller Einfluss auf die Adjustierung und somit auf die Effektschätzer nicht möglich.

- e) Die Adäquanz der in den USA und teilweise in den Ländern der Studienzentren durchgeführten BRCA-Testung für die in Deutschland verfügbaren Tests wurde nicht gezeigt.
- f) Es ist unklar, unter welchen Umständen die Patientinnen mit der/n auf die Studienmedikation folgenden Therapie/n begonnen haben. Hierzu wurde im CSR lediglich ausgeführt, dass diese Entscheidung im Einvernehmen von Arzt und Patientin getroffen wurde. Vom pU wurden die Endpunkte „Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)“ und „Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)“ als bewertungsrelevant eingereicht. Diese waren weder inhaltlich noch prozessual standardisiert. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie getroffenen Therapieentscheidungen von denen in Deutschland – möglicherweise auch maßgeblich – abweichen.
- g) Ein wichtiger prognostischer Faktor für die Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist die Kompletresektion – auch im Vergleich zur Intervallsektion (Mahner et al., 2014 [35]; Horowitz et al., 2015 [31]). Während diese Studienergebnisse zum Stellenwert der operativen Behandlung innerhalb der höheren Krankheitsstufen widersprüchlich sind, besteht durch Studien belegter Konsens darüber, dass die Krankheitsprognose von der Vollständigkeit der Entfernung abhängig ist. Neben dem operativen Ergebnis ist auch die präoperative Tumorlast ein Merkmal mit signifikantem Einfluss auf die Prognose. Diese Prognosemerkmale wurden jedoch in dieser Studie nicht erfasst. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der für die bewertungsrelevante Teilstichprobe gebrochenen Randomisierung sowie für die Bewertung der Übertragbarkeit relevant. Darüber hinaus fehlen einige Merkmale zur Patientencharakterisierung, um die Übertragbarkeit auf Deutschland besser einschätzen zu können (z. B. Angaben zum sozioökonomischen Status [33], den Familienverhältnissen [bzw. Wohnumfeld, soziale Unterstützungsmöglichkeiten] [34], Angaben zur bisherigen Gesamtbehandlungsdauer vor Studienbeginn, Zeit seit Diagnose und zum Operationserfolg [23], sofern Operationen durchgeführt wurden).

3.3 Wirksamkeit

Mortalität

Der Endpunkt Mortalität weist innerhalb der Studie 19 ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

In der BRCAm-Teilstichprobe (n=136) zeigt sich ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für Olaparib (medianes Überleben: 34,9 vs. 31,9 Monate; HR: 0,73 (95%-KI: [0,45;1,17]); p=0,192). Etwa die Hälfte der Patientinnen war zur Erhebung des primären Endpunktes in beiden Behandlungsarmen verstorben.

Um den Einfluss der bei einigen Patientinnen im Placebo-Arm angewendeten PARP-Inhibitor-Folgetherapien auf das Gesamtüberleben auszuschließen, hat der pU eine zusätzliche Analyse zum OS in der BRCAm-Stichprobe vorgelegt, in der alle Studienzentren, in denen Patientinnen eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor erhalten hatten, ausgeschlossen wurden. Nach Ausschluss dieser 11 Studienzentren verblieben noch 97 Patientinnen (71,3 % der BRCA-Teilstichprobe) im Analyseset (57 Patientinnen unter Olaparib [77,0 %], 40 Patientinnen

unter Placebo [64,5 %]). Aus dieser nicht geplanten – nur für das Dossier dargestellten – Analyse resultiert ein statistisch nicht signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für Olaparib (medianes Überleben: 34,9 Monate) gegenüber Placebo (medianes Überleben: 26,6 Monate) (HR: 0,52 (95%-KI: [0,28;0,97]); $p=0,039$), wobei – wie im CSP festgelegt – ein für multiples Testen korrigiertes Signifikanzniveau von $p<0,015$ (einseitiger Test, bzw. $p<0,03$ zweiseitig) beachtet werden muss. Ein an das adaptierte α -Niveau angepasste Konfidenzintervall fehlt. Aufgrund der vorgenommenen Selektion der Patientinnen ist die Ergebnisunsicherheit dieser weiteren Analyse noch größer im Vergleich zu der schon eingeschränkten Validität der Analyse zum OS in der BRCAm-Stichprobe mit allen Zentren.

Kritisch ist anzumerken, dass der pU keine Sensitivitätsanalysen vorlegt, die das Ergebnis dieser Analyse untermauern und den gewählten Umgang mit der Problematik der Folgetherapien (Ausschluss der betroffenen Zentren) stützen.

Die Subgruppenauswertung ergab einen Hinweis auf einen modifizierenden Effekt eines der sieben untersuchten Merkmale. Dabei handelt es sich um das Merkmal „objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie“. Allerdings stellt der pU im Dossier mehrfach (v.a. Modul 4A, S. 136) die Aussagekraft der durchgeführten Analysen in der BRCAm-Teilstichprobe selbst in Frage.

Das Gesamtüberleben wurde planmäßig zum Zeitpunkt der Analyse des primären Endpunktes (PFS, DCO 30.06.2010), weiterhin zum DCO 26.11.2012 (geplante Interimsanalyse und bisher letzte Erhebung) erfasst und ausgewertet. Die Ergebnisse dieser zweiten Analyse wurden im Dossier (Modul 4A) vorgelegt und werden auch hier herangezogen, weil mit diesen Daten der langfristige Verlauf besser erfasst wird. Gleichwohl wurden Daten zur letzten Safety-Analyse (DCO 31.01.2014) erfasst, die zu einer (ungeplanten) Analyse im Sinne einer unterstützenden Auswertung der Ergebnisse vom DCO 26.11.2012 hätten herangezogen werden können. Dies erfolgte nicht.

Morbidität

Keiner der vom pU vorgelegten oder in der Studie 19 berichteten Endpunkte kann für die Nutzenbewertung akzeptiert werden. Die Ergebnisse zum primären Endpunkt (PFS) sind in dieser Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde bei den Patientinnen mit einem krankheitsspezifischen Instrument (Fragebogen FACT-O) erhoben, aus dem ein Endpunkt hervorging (Gesamtscore) und zwei weitere Endpunkte (Gesamtscores von TOI und FOSI) aus Subskalen ermittelt wurden.

Der FACT-O und die beiden weiteren mit ihm verbundenen Skalen weisen erhebliche Einschränkungen der psychometrischen Güte auf. Aufgrund fehlender Vorgaben – etwa durch ein Manual – oder durch empirische Erfassung der Erhebung in der Studie 19 fehlen weitere wichtige Informationen zur Ergebnisbewertung. Weiterhin weisen die vorgelegten Daten geringe Fallzahlen und Ereignisraten sowie methodische und inhaltliche Inkonsistenzen (insbesondere

die vom pU eingesetzte Imputationsregel) auf. Das Verzerrungspotenzial des mittels FACT-O (und abgeleiteter Instrumente) ermittelten Endpunktes „Lebensqualität“ muss als hoch eingeschätzt werden.

Die vorgelegten Ergebnisse zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den für die drei Endpunkte verwendeten Maßzahlen (Response auf Verbesserung und Zeit bis zur Verschlechterung) zwischen beiden Behandlungsarmen.

Die Subgruppenauswertung ergab keine Hinweise auf modifizierende Effekte eines oder mehrerer der sieben untersuchten Subgruppenmerkmale, wobei der pU im Dossier mehrfach (v. a. Modul 4A, S. 136) die Aussagekraft der durchgeführten Analysen in der BRCAM-Teilstichprobe selbst in Frage stellt.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen unter dem Vorbehalt einer geringen Güte des Erhebungsinstruments (FACT-O) und folglich auch der drei aus ihm hervorgegangenen Endpunkte (Veränderungen des FACT-O-Gesamtwertes, des FOSI und des TOI). Zudem limitieren geringe Fallzahlen und der geplante frühzeitige Abbruch der Erhebung die Aussagekraft.

In der Gesamtschau kann das Ausmaß des auf der Erhebung der Lebensqualität beruhenden Zusatznutzens von Olaparib gegenüber Placebo nicht sicher bestimmt werden.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Es liegen bewertungsrelevante Ergebnisse für Mortalität und Lebensqualität für die BRCAM-Teilstichprobe der Studie 19 vor, die jedoch mit einer hohen bis sehr hohen Ergebnisunsicherheit verbunden sind.

Bezüglich der Mortalität zeigte sich nach geplanter Interimsanalyse kein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib gegenüber Placebo.

Bezüglich Auswirkungen auf die Lebensqualität konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen festgestellt werden.

3.4 Sicherheit

Die Ergebnisse zur Sicherheit weisen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Gesamtstudie ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Die Datenauswertungen beziehen sich auf die verblindete Behandlungsphase. Geplant war eine deskriptive Datenauswertung.

Die statistische Auswertung führte zu folgenden Ergebnissen:

- UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 treten signifikant bei mehr Patientinnen im Olaparib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm auf (OR: 2,99 (95%-KI: [1,34;6,66]); $p=0,007$).

- Das Inzidenzdichteverhältnis (IDV), das die Anzahl der Ereignisse auf die Behandlungszeit je Person bezieht, ist bei „Patientinnen mit mindestens einem UE“ zuungunsten von Olaparib erhöht (IDV:1,64 (95%-KI: [1,16;2,32]); $p=0,005$). Alle anderen IDV-Auswertungen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen.

Nach deskriptiver Analyse ist festzuhalten:

- UE und SUE treten für mehr Patientinnen unter Olaparib mit einem höheren CTCAE-Grad auf. In der Gesamtschau sind die auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen von geringer bis moderater Schwere (unterhalb CTCAE-Grad 3) und führten nur in der Minderzahl der Fälle zu einer Reduktion oder Unterbrechung der Studienmedikation.
- Die häufigsten UE in der BRCAm-Population beziehen sich auf die hämatologische Toxizität von Olaparib, v. a. leichte und mäßige Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Bei sehr wenigen Patientinnen wurden das myelodysplastische Syndrom oder myeloische Leukämie festgestellt. Weiterhin trat Pneumonitis auf, wobei kein klares klinisches Muster erkennbar war.

Der pU argumentiert im Dossier (Modul 4A) unter Bezugnahme auf den durch Olaparib erreichten Zuwachs des PFS damit, dass daraus für die betroffenen Patientinnen eine deutliche Verzögerung der nächsten systemischen Chemotherapie resultiert, die mit Belastungen durch schwere Nebenwirkungen verbunden ist. Dabei ist unklar, wie stark diese Nebenwirkungen konkret sind. Diese hätten durch die Studie 19 (insbesondere im Placebo-Arm) erfasst werden können, was jedoch nicht erfolgte. Auf einer solchen Informationsbasis aufbauend, wäre eine Bewertung der durch Olaparib in der Studie 19 aufgetretenen UE möglich gewesen.

Der pU interpretiert dieses Ergebnis damit, dass man im Fall der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 davon ausgehen kann, 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 Chemotherapie maximal 8 Wochen zurücklag (vgl. Dossier, Modul 4A, S. 150). Eine sich anschließende Therapie mit Olaparib könnte möglicherweise die Schwere der UE zu Beginn der Therapie intensivieren. Dies passe zu der Beobachtung, dass UE 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 würden für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Häufigkeit von mindestens 5 % (Anämie und Fatigue) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Der Zulassung von Lynparza® ist der Hinweis zu entnehmen, dass die Patientinnen erst mit einer Olaparib-Einnahme beginnen sollten, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben.

Insgesamt ist die vorgelegte Datenlage aufgrund der geringen Fall- und Ereignisraten mit Vorsicht zu interpretieren. Ebenso fehlen längerfristige Beobachtungen der UE. Auch aufgrund des Sicherheitsprofils von Olaparib ist die Behandlung laut Zulassung als nicht in Kombination mit anderen onkologischen Arzneimitteln geeignet.

Es ist denkbar, dass sich zum Ende der Studie die Datenlage zum Endpunkt „Sicherheit“ verändert, was zu einer Spezifizierung der Nutzenbewertung zu diesem Endpunkt führen könnte.

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Olaparib

3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die Daten zur Sicherheit sollten planmäßig lediglich deskriptiv ausgewertet werden. Ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapiedauern in beiden Behandlungsarmen ergab sich, dass fast alle erfassten häufigen UE im Olaparib-Arm deutlich häufiger auftraten als im Placebo-Arm.

Die statistische Auswertung der Sicherheitsdaten ergab einen statistisch signifikanten Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo bei SUE sowie UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Alle anderen statistischen Auswertungen zeigten keine Unterschiede von Olaparib gegenüber Placebo. Bezüglich „jegliche UE“ liegt eine statistisch signifikant höhere Inzidenzdichte in der Olaparib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe vor.

Die deskriptive Analyse ist durch die kleinen Fallzahlen bzw. Ereignisraten limitiert. Gleichwohl treten – bei einer längeren durchschnittlichen Behandlungs- und Beobachtungszeit im Olaparib-Arm – die erfassten UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ deutlich häufiger unter Olaparib als unter Placebo auf. Dies betraf insbesondere Erbrechen, Anämie, Dyspepsie und Schwindelanfälle. Absolut am häufigsten traten Übelkeit, Fatigue und Erbrechen auf.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Olaparib (Lynparza®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19.08.2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib sollte nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder Peritonealkarzinom erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen) erfolgen.

5. Zusammenfassung der Bewertung

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

Die Nutzenbewertung von Olaparib basiert auf einer Teilstichprobe der zulassungsbegründenden Studie 19. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1. Die Studie ist noch nicht beendet, wobei die primäre Datenauswertung abgeschlossen ist.

Bewertungsrelevante Ergebnisse liegen für eine Subgruppe der Studie, Patientinnen mit einer BRCA-Mutation, vor. Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Olaparib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der bewertungsrelevanten Studienergebnisse¹⁾

Endpunkt	Effektstärke [95%-KI] p-Wert	Effekt
Mortalität		
Gesamtüberleben ²⁾		
BRCAM-Population (alle Studienzentren)	HR=0,73 [0,45;1,17]; p=0,1923)	↔
BRCAM-Population ohne Studienzentren, in denen Patientinnen eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor erhielten	HR=0,52 [0,28;0,97]; p=0,0393) <i>CAVE: festgelegtes Signifikanzniveau für diese Interimsanalyse: p<0,03</i>	↔
Morbidität		
<i>keine bewertungsrelevanten Daten</i>		
Lebensqualität		
Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O) – Gesamtscore ⁴⁾		
Verbesserung – Responderanalyse	OR=1,38 [0,58;3,39]; p=0,469	↔
Verschlechterung – Zeitanalyse	HR=1,04 [0,65;1,69]; p=0,869	↔
Trial Outcome Index (TOI) des FACT-O ⁴⁾		
Verbesserung – Responderanalyse	OR=1,41 [0,56;3,70]; p=0,472	↔
Verschlechterung – Zeitanalyse	HR=0,80 [0,48;1,34]; p=0,395	↔
FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI) des FACT-O ⁴⁾		
Verbesserung – Responderanalyse	OR=1,37 [0,56;3,46]; p=0,492	↔
Verschlechterung – Zeitanalyse	HR=1,15 [0,74;1,81]; p=0,530	↔

Endpunkt	Effektstärke [95%-KI] p-Wert	Effekt
Sicherheit		
Mindestens 1 UE ⁵⁾	OR=2,48 [0,44;14,04]; p=0,304 IDV=1,64 [1,16;2,32]; p=0,005	↔ ↓
Mindestens 1 SUE ⁵⁾	OR=2,57 [0,94;7,05]; p=0,066 IDV=1,20 [0,47;3,08]; p=0,699	↔ ↔
Therapieabbruch aufgrund SUE ⁵⁾	OR: nb ⁶⁾ IDV: nb	↔
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 ⁵⁾	OR=2,99 [1,34;6,66]; p=0,007 IDV=1,21 [0,61;2,43]; p=0,586	↓ ↔
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 und einer Häufigkeit von mindestens 5 % ⁵⁾		
• Anämie	OR=3,49 [0,38;32,03]; p=0,270 IDV=1,56 [0,17;14,0]; p=0,691	↔ ↔
• Fatigue	OR=5,38 [0,63;45,98] p=0,124 IDV=2,47 [0,30;20,5]; p=0,403	↔ ↔

¹⁾ Basierend auf den Ergebnissen der pivotalen Studie D0810C00019.

²⁾ Zeitpunkt der Interimsanalyse: DCO 26.11.2012.

³⁾ Der pU hatte festgelegt, dass bereits zur initialen Analyse des Gesamtüberlebens aufgrund der geplanten Mehrfachtestung das Signifikanzniveau auf $p < 0,0005$ (einseitiger Test) festgelegt wird (Revised Clinical Study Protocol Synopsis, CSR Appendix 12101, S. 324). Bei einer 60%-Sterblichkeit-Analyse sollte $p < 0,015$ (einseitiger Test) verwendet werden (CSR S. 57).

⁴⁾ Zeitpunkt der PFS-Primäranalyse: DCO 30.06.2010.

⁵⁾ Bisher letzter DCO: 31.01.2014.

⁶⁾ Olaparib: n=5; Placebo n=0

Abkürzungen: nb: nicht berechenbar; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: data cut-off; OR: Odds Ratio, HR: Hazard Ratio; IDV: Inzidenzdichteverhältnis

Referenzen

1. **Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR.** OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (17): 2039-45.
2. **AstraZeneca GmbH.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Olaparib (Lynparza). AstraZeneca GmbH, 2015 .
3. **AstraZeneca GmbH.** Lynparza 50 mg Hartkapseln. Fachinformation (Stand: 12/ 2014). 2014
4. **AstraZeneca Pharmaceuticals.** Olaparib Monotherapy as Maintenance Treatment of Patients with Platinum-Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer. 4-Month Safety Update. AstraZeneca Pharmaceuticals, 2014
5. **AstraZeneca Pharmaceuticals.** 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. AstraZeneca Pharmaceuticals, 2013
6. **AstraZeneca Pharmaceuticals.** 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. AstraZeneca Pharmaceuticals, 2014
7. **AstraZeneca Pharmaceuticals.** 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. AstraZeneca Pharmaceuticals, 2014
8. **AstraZeneca Pharmaceuticals.** 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. AstraZeneca Pharmaceuticals, 2011
9. **AstraZeneca Pharmaceuticals.** 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). AstraZeneca Pharmaceuticals, 2015
10. **Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, Gershenson DM.** Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol* 2001; 19 (6): 1809-17.
11. **Bast RC, Thigpen JT, Arbuck SG, Basen-Engquist K, Burke LB, Freedman R, Horning SJ, Ozols R, Rustin GJ, Spriggs D, Wenzel LB, Pazdur R.** Clinical trial endpoints in ovarian cancer: report of an FDA/ASCO/AACR Public Workshop. *Gynecol Oncol* 2007; 107 (2): 173-6.
12. **Beaumont J, Yount S, Lalla D, Lubeck D, Derynck M, Karlan B, Cella D.** Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) Symptom Index (FOSI) in a phase II clinical trial of pertuzumab in patients with advanced ovarian cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 16021.
13. **Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K.** Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer* 1989; 59 (4): 650-3.
14. **Blinman P, Gainford C, Donoghoe M, Martyn J, Blomfield P, Grant P, Kichenadasse G, Vaughan M, Brand A, Shannon C, Gebski V, Stockler M, Friedlander M.** 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.
15. **Bristow RE, Puri I, Chi DS.** Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112 (1): 265-74.
 16. **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.
 17. **Cantu MG, Buda A, Parma G, Rossi R, Floriani I, Bonazzi C, Dell'Anna T, Torri V, Colombo N.** Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1232-7.
 18. **Chen T, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Hollecsek B, Katalinic A, Luttmann S, Meyer M, Brenner H.** Survival of ovarian cancer patients in Germany in the early 21st century: a period analysis by age, histology, laterality, and stage. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22 (1): 59-67.
 19. **Chie WC, Greimel E.** Quality of Life of Patients with Ovarian Cancer. In: Farghaly S (Ed.): *Ovarian Cancer - Clinical and Therapeutic Perspectives*. Rijeka: InTech, 2012. S. 327-338.
 20. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe.** S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Leitlinienprogramm Onkologie (Vers.1.1). Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF-Registernummer: 032-035OL. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OL_Maligne_Ovarialtumoren_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-06_1.pdf, Zugriff am 19.06.2015.
 21. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45 (2): 228-47.
 22. **Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM.** The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88 (1): 144-53.
 23. **Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R.** Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD007565.
 24. **EORTC Quality of Life Department.** EORTC QLQ - OV28. Brüssel (BEL): EORTC Quality of Life Department 2007; http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/ov28_english_specimen.pdf, Zugriff am 27.07.2015.
 25. **European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).** CHMP assessment report: Lynparza (Olaparib). London (GBR): EMA 2014; (EMA/CHMP/789139/2014): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003726/WC500180154.pdf, Zugriff am 19.06.2015.
 26. **Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, Harter P, Pignata S, Pujade-Lauraine E, Sehouli J, Vergote I, Beale P, Bekkers R, Calvert P, Copeland L, Glasspool R, Gonzalez-Martin A, Katsaros D, Kim JW, Miller B, Provencher D, Rubinstein L, Atri M, Zeimet A, Bacon M, Kitchener H, Stuart GC.** Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (4): 771-5.
 27. **Galaal K, Naik R, Bristow RE, Patel A, Bryant A, Dickinson HO.** Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD007822.
 28. **Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ.** Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19 (14): 3312-22.

29. **Gutman S, Piper M, Grant M, Basch E, Oliansky D, Aronson N.** Progression-free survival: What does it mean for psychological well-being or quality of life? Methods Research Report. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality, 2013; AHRQ Publication No. 13-EHC074-EF. <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/463/1461/Progression-free-survival-QOL-methods-130410.pdf>, Zugriff am 07.08.2015.
30. **Harter P, Du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schroder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl HG, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J.** Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (12): 1702-10.
31. **Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, Hamilton CA, Krivak TC, Maxwell GL.** Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol* 2015; 33 (8): 937-43.
32. **Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U.** Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 366 (15): 1382-92.
33. **Lutgendorf SK, De Geest K, Bender D, Ahmed A, Goodheart MJ, Dahmouh L, Zimmerman MB, Penedo FJ, Lucci JA, III, Ganjei-Azar P, Thaker PH, Mendez L, Lubaroff DM, Slavich GM, Cole SW, Sood AK.** Social influences on clinical outcomes of patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (23): 2885-90.
34. **Mahdi H, Kumar S, Munkarah AR, Abdalamin M, Doherty M, Swensen R.** Prognostic impact of marital status on survival of women with epithelial ovarian cancer. *Psychooncology* 2013; 22 (1): 83-8.
35. **Mahner S, Wölber L, Hilpert F, Baumann K, Kommos S, De Gregorio N, Harter P, Trillsch F.** Innovationen in der medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinoms. *Gynäkologe* 2014; 47 (12): 942-50.
36. **Medical Dictionary.** Maintenance therapy [Definition]. In: McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine. The Free Dictionary [Online] 2015; <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/maintenance+therapy>, Zugriff am 13.08.2015.
37. **Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Liang SX, Wenzel L.** 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.
38. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer (TA91). London (GBR): NICE 2005; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta91/resources/guidance-paclitaxel-pegylated-liposomal-doxorubicin-hydrochloride-and-topotecan-for-secondline-or-subsequent-treatment-of-advanced-ovarian-cancer-pdf>, Zugriff am 19.06.2015.
39. **Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, Du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Fioriani I, Jayson G, Lamont A, Trope C.** Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361 (9375): 2099-106.
40. **Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, Bologna A, Weber B, Raspagliesi F, Panici PB, Cormio G, Sorio R, Cavazzini MG, Ferrandina G, Breda E, Murgia V, Sacco C, Ciniari S, Salutari V, Ricci C, Pisano C, Greggi S, Lauria R, Lorusso D, Marchetti C, Selvaggi L, Signoriello S, Piccirillo MC, Di Maio M, Perrone F.** 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; 15 (4): 396-405.

41. **Pokrzywinski R, Secord AA, Havrilesky LJ, Puls LE, Holloway RW, Lewandowski GS, Higgins RV, Nycum LR, Kohler MF, Revicki DA.** 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.
42. **Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland.** Eierstöcke - 3.17 . In: *Krebs in Deutschland 2009/2010* (9. Ausgabe). Berlin (GER): Robert Koch Institut 2013; http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c56_eierstoecke.pdf;jsessionid=8894A64D13C11E80374C4DFC8A7CBAFD.2_cid363?_blob=publicationFile, Zugriff am 29.06.2015.
43. **Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, Du Bois A, Kristensen G, Jakobsen A, Sagae S, Greven K, Parmar M, Friedlander M, Cervantes A, Vermorken J.** Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (2): 419-23.
44. **Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, Kristensen G, Mediola C, Coens C, Qian W, Parmar M, Swart A.** Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9747): 1155-63.
45. **Scottish Intercollegiate Guidelines network (SIGN).** Management of epithelial ovarian cancer (SIGN publication No. 135). Edinburgh (GBR): SIGN, 2013; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign135.pdf>, Zugriff am 19.06.2015.
46. **Sehouli J, Richter R, Braicu EI, Buhling KJ, Bahra M, Neuhaus P, Lichtenegger W, Fotopoulou C.** Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. *J Surg Oncol* 2010; 102 (6): 656-62.
47. **Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King MT, Wenzel L, Lee CK, Joly F, De Gregorio N, Arranz JA, Mirza MR, Sorio R, Freudensprung U, Sneller V, Hales G, Pujade-Lauraine E.** 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; 32 (13): 1309-16.
48. **ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, Broom C, Scarabelli C, Davidson N, Spaczynski M, Bolis G, Malmstrom H, Coleman R, Fields SC, Heron JF.** Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15 (6): 2183-93.
49. **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther S.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (3): 205-16.
50. **Williams C, Simera I, Bryant A.** Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD001034.
51. **Yost KJ, Eton DT.** Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. *Eval Health Prof* 2005; 28 (2): 172-91.

Anhang

Anlage 1: Evidenz- und Empfehlungsstärken der deutschen S-3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 1.1“

Evidenzgraduierung

(nach: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [45]*)

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Anlage 2: RECIST-Kriterien

Table 1. Overall responses for all possible combinations of tumor responses in target and nontarget lesions with or without the appearance of new lesions*

Target lesions	Nontarget lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	Incomplete response/SD	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Yes or no	PD
Any	PD	Yes or no	PD
Any	Any	Yes	PD

*CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; and PD = progressive disease. *See* text for more details.

Quelle: Therasse et al [49]