

IQWiG-Berichte – Nr. 666

# **Olaparib (Ovarialkarzinom) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
(Zulassungserweiterung /  
Ablauf Befristung)**

## **Dossierbewertung**

Auftrag: A18-36  
Version: 1.0  
Stand: 13.09.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Olaparib (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

05.06.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-36

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Monika Nothacker, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Berlin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Vanessa Voelskow
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Thomas Kaiser
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdiger
- Dorothea Sow
- Carolin Weigel

**Schlagwörter:** Olaparib, Ovarialtumoren, Nutzenbewertung, NCT00753545, NCT01874353

**Keywords:** Olaparib, Ovarian Neoplasms, Benefit Assessment, NCT00753545, NCT01874353

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xv</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: BRCAwt / m, serös / nicht serös (gesamtes Anwendungsgebiet)</b> .....	<b>15</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet).....	15
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)..	15
2.3.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet).....	15
2.3.1.2.1 Beschreibung des Studiendesigns der Studien 19 und SOLO2 .....	15
2.3.1.2.2 In den Studien 19 und SOLO2 untersuchte Populationen .....	24
2.3.1.2.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien 19 und SOLO2 .....	24
2.3.1.2.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung in den Studien 19 und SOLO2 ...	25
2.3.1.2.5 Patientencharakteristika und Studienverlauf.....	27
2.3.1.2.6 Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Aussagesicherheit.....	33
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet).....	34
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet) .....	34
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet).....	35
2.3.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet).....	38
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet) .....	46
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet) .....	47

2.3.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet) .....	47
2.3.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet) .....	52
2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet) .....	53
<b>2.4</b>	<b>Teilfragestellungen 1a (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet: BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) und 1b (ursprüngliches Anwendungsgebiet: BRCAm, serös) .....</b>	<b>56</b>
<b>2.5</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung .....</b>	<b>58</b>
<b>2.6</b>	<b>Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers .....</b>	<b>60</b>
2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	60
2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) .....	60
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien .....	60
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	61
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	64
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	64
2.6.2.3.2	Studienpool .....	65
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	65
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	66
2.6.2.4.3	Ergebnisse .....	68
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	74
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	74
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	74
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	74
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	74
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	75
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	75
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	75

2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	75
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	76
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	76
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>77</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>77</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	77
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	77
3.1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	77
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	81
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>81</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	82
3.2.2	Verbrauch .....	82
3.2.3	Kosten.....	82
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	82
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	82
3.2.6	Versorgungsanteile .....	82
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>82</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>84</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>84</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>84</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>85</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>86</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>86</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>89</b>
<b>Anhang A – Fragestellung 1 (gesamtes Anwendungsgebiet).....</b>		<b>92</b>
A.1	Kaplan-Meier-Kurven .....	92
A.1.1	Studie 19 .....	92
A.1.2	Studie SOLO2.....	97
A.1.3	Metaanalyse des Gesamtüberlebens .....	103
A.2	Forest Plots der Metaanalysen .....	104
A.3	Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....	107
A.3.1	Studie 19 .....	107

A.3.2 – Studie SOLO2.....	112
<b>Anhang B – Teilfragestellungen 1a (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet) und 1b (ursprüngliches Anwendungsgebiet) .....</b>	<b>117</b>
B.1 – Ergebnisse.....	117
B.1.1 – Teilfragestellung 1a.....	117
B.1.2 – Teilfragestellung 1b .....	126
B.2 – Kaplan-Meier-Kurven.....	138
B.2.1 – Teilfragestellung 1a.....	138
B.2.2 – Teilfragestellung 1b .....	143
B.3 – Forest Plots der Metaanalysen zu Teilfragestellung 1b.....	150
<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>152</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib.....	5
Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib.....	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös).....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) .....	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös).....	19
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös).....	26
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) .....	28
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös).....	32
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) .....	33
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös).....	35
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) .....	36
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös).....	39
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös ).....	42
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös).....	48
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) .....	52
Tabelle 18: Datenverfügbarkeit je Fragestellung .....	57
Tabelle 19: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	59
Tabelle 20: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	84
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (Fortsetzung).....	85

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient .....	86
Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie 19).....	107
Tabelle 24: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 1$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie 19).....	109
Tabelle 25: Häufige UEs mit CTCAE Grad $\geq 3$ (im PT $\geq 2$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie 19).....	110
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs nach SOC und PT – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie 19).....	111
Tabelle 27: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie SOLO2) .....	112
Tabelle 28: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 1,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie SOLO2) .....	114
Tabelle 29: Häufige UEs mit CTCAE Grad $\geq 3$ (im PT $\geq 2$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie SOLO2) .....	115
Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 1$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie SOLO2) .....	116
Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) .....	117
Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) .....	119
Tabelle 33: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) .....	120
Tabelle 34: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös, Studie 19).....	121
Tabelle 35: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 1$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös, Studie 19).....	123
Tabelle 36: Häufige UEs mit CTCAE Grad $\geq 3$ (im PT $\geq 5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös, Studie 19) .....	124

Tabelle 37: Abbrüche wegen UEs nach SOC und PT – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös, Studie 19) .....	125
Tabelle 38: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) .....	126
Tabelle 39: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) .....	129
Tabelle 40: Ergebnisse (Endpunktkategorien, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) .....	132
Tabelle 41: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös, Studie 19) .....	134
Tabelle 42: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 2$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös, Studie 19) .....	136
Tabelle 43: Häufige UEs mit CTCAE Grad $\geq 3$ (im PT $\geq 5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös, Studie 19) .....	137

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung des gesamten und ursprünglichen Anwendungsgebiets .....	13
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	92
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	93
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	93
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	94
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Anämie (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	94
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	95
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Erbrechen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	95
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für myelodysplastisches Syndrom – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	96
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für akute myeloide Leukämie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	96
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Pneumonitis / strahlenbedingte Pneumonitis – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 ....	97
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016 .....	97
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016v .....	98
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016 .....	98

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016..... 99

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Anämie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016..... 99

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016..... 100

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Erbrechen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016..... 100

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für myelodysplastisches Syndrom – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016..... 101

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für akute myeloische Leukämie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016..... 101

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Pneumonitis / strahlenbedingte Pneumonitis – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016..... 102

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Ergebnis aus Metaanalyse – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)..... 103

Abbildung 23: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Gesamtüberleben; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)..... 104

Abbildung 24: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt SUEs; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)..... 104

Abbildung 25: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ); Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)..... 104

Abbildung 26: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)..... 105

Abbildung 27: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Anämie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ); Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)..... 105

Abbildung 28: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Übelkeit; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016) ..... 105

Abbildung 29: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Erbrechen; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016) ..... 106

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016..... 138

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 ..... 139

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016..... 139

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016..... 140

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 ..... 140

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Erbrechen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 ..... 141

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für myelodysplastisches Syndrom – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016..... 141

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für akute myeloische Leukämie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016..... 142

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Pneumonitis / strahlenbedingte Pneumonitis – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016.....	142
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016.....	143
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	144
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016.....	144
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016.....	145
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Anämie (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016.....	145
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	146
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Erbrechen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	146
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für myelodysplastisches Syndrom – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016.....	147
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für akute myeloische Leukämie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016.....	147
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für Pneumonitis / strahlenbedingte Pneumonitis – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016 .....	148
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Ergebnis aus Metaanalyse – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016) .....	149
Abbildung 50: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Gesamtüberleben; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016) .....	150

Abbildung 51: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt SUEs; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAM, serös) Teilpopulation BRCAM Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)..... 150

Abbildung 52: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ); Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAM, serös) Teilpopulation BRCAM Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)..... 150

Abbildung 53: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Anämie (CTCAE  $\geq 3$ ); Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAM, serös) Teilpopulation BRCAM Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)..... 151

Abbildung 54: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Übelkeit; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAM, serös) Teilpopulation BRCAM Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016) ..... 151

Abbildung 55: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Erbrechen; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAM, serös) Teilpopulation BRCAM Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016) ..... 151

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
BICR	Blinded independent central Review (verblindete unabhängige zentrale Überprüfung)
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
BRCAm	BRCA-mutiert
BRCAwt	BRCA-Wildtyp
BRCAwt / m	BRCA-Wildtyp oder BRCA-mutiert
BRCAwt/VUS	BRCAwt und BRCA-VUS
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomografie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen
EWB	Emotional Wellbeing (emotionales Wohlbefinden)
FACT-O	Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FWB	Functional Wellbeing (funktionales Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
gBRCA	Keimbahn-BRCA-Mutation
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimal important Difference (minimal wichtiger Unterschied)
MRT	Magnetresonanztomografie
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PET	Positronenemissionstomografie
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physical Wellbeing (physisches Wohlbefinden)
QS-OVAR	Qualitätssicherungserhebung zum Ovariakarzinom
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in solid Tumors

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
sBRCA	somatische BRCA-Mutation
tBRCA	BRCA-Mutation nachgewiesen im Tumor mit unbekanntem Keimbahn-Mutations-Status
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social Wellbeing (soziales Wohlbefinden)
TFST	Time to first subsequent Therapy (Zeit bis zur 1. Folgetherapie)
TSST	Time to second subsequent Therapy (Zeit bis zur 2. Folgetherapie)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VUS	Variante unklarer Signifikanz

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Hierbei handelt es sich um einen Auftrag zur Bewertung für 2 Verfahren, die auf Antrag des pU synchronisiert wurden. Eine Nutzenbewertung von Olaparib soll in dem ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet sowie in dem – neu zugelassenen – gesamten Anwendungsgebiet durchgeführt werden. Aufgrund der Synchronisierung soll zudem das durch die erweiterte Zulassung neu hinzugekommene Anwendungsgebiet Gegenstand der Bewertung sein.

Für das ursprüngliche Anwendungsgebiet hat der pU für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.06.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 27.11.2015 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.12.2018 aus. Aufgrund des jetzt erfolgten Auftrags zu Olaparib, der den Befristungsgegenstand umfasst, wurde die Befristung inzwischen mit Beschluss des G-BA vom 02.08.2018 aufgehoben.

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.06.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.06.2018 übermittelt. Hierbei handelt es sich um einen Auftrag zur Bewertung für 2 Verfahren, die auf Antrag des pU synchronisiert wurden.

- Der Wirkstoff Olaparib wurde erstmalig am 16.12.2014 als Orphan Drug zugelassen. In diesem ursprünglichen Anwendungsgebiet hatte der pU nach Zulassung für den zu bewertenden Wirkstoff zum 01.06.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 27.11.2015 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.12.2018 aus.
- Am 08.05.2018 erfolgte eine Zulassungserweiterung für Olaparib, der Orphan-Drug-Status wurde aufgehoben.

Die Bewertung erfolgt gemäß Auftrag des G-BA sowohl für das gesamte Anwendungsgebiet nach Zulassungserweiterung als auch für das mit Zulassungserweiterung neu hinzugekommene Anwendungsgebiet sowie für das ursprüngliche Anwendungsgebiet.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges [CR] oder partielles Ansprechen [PR]) im Vergleich mit Beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie (gesamtes Anwendungsgebiet).

Das ursprüngliche und das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet umfassen jeweils folgende Patientengruppen:

#### *Ursprüngliches Anwendungsgebiet*

Erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-mutierten (BRCA<sub>m</sub>) (Keimbahn und / oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (CR oder PR).

#### *Neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet*

Erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und / oder somatisch) high-grade – nicht serösen – epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms sowie Patientinnen mit einem

platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-Wildtyp (BRCAwt) (nicht BRCA-mutierten) – serösen oder nicht serösen – Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die jeweils auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen.

Da es sich bei dem ursprünglichen Anwendungsgebiet und dem neu hinzugekommenen Anwendungsgebiet um Teilmengen des gesamten Anwendungsgebiets handelt, ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung sowie die beiden Teilfragestellungen 1a und 1b.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	<b>Gesamtes Anwendungsgebiet</b> Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus und Histologie	Beobachtendes Abwarten
1a	<b>Neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet</b> Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-Wildtyp (nicht BRCA-mutierten) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> sowie Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade nicht serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus	Beobachtendes Abwarten
1b	<b>Ursprüngliches Anwendungsgebiet</b> Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/ oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup>	Beobachtendes Abwarten
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der Begriff Ovarialkarzinom wird in der vorliegenden Dossierbewertung zusammenfassend verwendet für das Ovarial-, Eileiter- und das primäre Peritonealkarzinom.

Der pU bearbeitet von den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen nur Fragestellung 1 (BRCAwt / m, serös / nicht serös – gesamtes Anwendungsgebiet).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird gemäß dem Auftrag des G-BA der Zusatznutzen von Olaparib zusätzlich zum gesamten Anwendungsgebiet auch im neu hinzugekommenen und im ursprünglichen Anwendungsgebiet bewertet. Hierfür werden zunächst die relevanten Studien für das gesamte Anwendungsgebiet bewertet. Dabei wird geprüft, ob diese Studien die Teilfragestellungen abdecken und wenn ja, ob sich für die Teilfragestellungen relevante Unterschiede im Vergleich zum Gesamtergebnis zeigen.

Der pU benennt das Beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## **Ergebnisse**

### **Fragestellung 1: BRCAwt / m, serös / nicht serös (gesamtes Anwendungsgebiet)**

#### ***Studienpool***

In die Nutzenbewertung werden die Studien 19 und SOLO2 eingeschlossen.

#### ***Studiendesign***

##### *Studie 19*

Bei der Studie 19 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie vollständig oder partiell angesprochen hatten. Die Patientinnen wurden unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus eingeschlossen. Sie sollten zu Studienbeginn einen guten bis eingeschränkten Allgemeinzustand haben (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 bis 2).

In die Studie wurden insgesamt 265 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 136) oder mit Placebo (N = 129) zugeteilt. Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

##### *Studie SOLO2*

Auch bei der Studie SOLO2 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudien zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden im Gegensatz zur Studie 19 nur Patientinnen mit bekannter BRCA-Mutation eingeschlossen, und zusätzlich auch solche mit nicht seröser (endometrioider) Histologie. Einschlusskriterium bezüglich Allgemeinzustand der Patientinnen war in der Studie SOLO2 ein ECOG-PS zwischen 0 und 1.

In die Studie wurden insgesamt 295 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 196) oder mit Placebo (N = 99) zugeteilt. Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Für die Nutzenbewertung werden die Daten aus einer später gestarteten und dadurch separat untersuchten Kohorte in China zur Studie SOLO2 nicht berücksichtigt, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen insbesondere in Bezug auf Langzeiteffekte zu erwarten sind.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

### ***In den Studien 19 und SOLO2 untersuchte Populationen***

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib bei Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv unabhängig von BRCA-Mutationsstatus und Histologie (Fragestellung 1, gesamtes Anwendungsgebiet) werden jeweils die Gesamtpopulationen der Studien 19 und SOLO2 herangezogen. Die Gesamtpopulationen der beiden Studien bilden jedoch weder für sich allein genommen noch in Kombination die Zielpopulation aller Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv unabhängig von BRCA-Status und Histologie ab. Patientinnen mit nicht seröser Histologie und BRCA-Wildtyp wurden in den Studien nicht untersucht, Patientinnen mit nicht seröser Histologie und BRCA-Mutation nur in geringem Umfang.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien 19 und SOLO2***

Die eingeschlossenen Studien 19 und SOLO2 waren zwar nicht ausgelegt auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten. Die Studien sind dennoch mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet.

Als Annäherung an Beobachtendes Abwarten ist zu werten, dass in beiden Studien auch symptomorientiert und im Ermessen der Ärztin oder des Arztes über einen Behandlungsabbruch bzw. eine Weiterbehandlung nach Progress gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) – und damit folglich über den Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie – entschieden werden konnte. Zudem hatten die Patientinnen in beiden Studien die Möglichkeit zur Entblindung, um gemeinsam mit der Ärztin oder dem Arzt über Folgetherapien entscheiden zu können.

Eine eingeschränkte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten resultiert aus der unvollständigen Erhebung von Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität über das Behandlungsende hinaus. Damit liegen für die weitere Nachsorgestrategie nur unvollständig Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Darüber hinaus waren zur Diagnose einer Krankheitsprogression regelmäßige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren vorgesehen. Die S3-Leitlinie empfiehlt jedoch eine symptomorientierte Herangehensweise ohne regelmäßige Untersuchungsintervalle.

### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für Studie SOLO2 als niedrig eingestuft. Für Studie 19 wird es dagegen aufgrund hoher Anteile an Patientinnen in beiden Behandlungsarmen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung als hoch eingeschätzt. Auf endpunktspezifischer Ebene werden die Ergebnisse aller Endpunkte aus den beiden Studien 19 und SOLO2 bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie SOLO2 als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Davon unabhängig führen fragestellungsübergreifend die Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den beiden eingeschlossenen Studien insgesamt für alle Endpunkte zu einer niedrigen Aussagesicherheit.

Es können daher basierend auf den vorliegenden Daten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Darüber hinaus erlauben beide Studien keine Aussagen zu Patientinnen mit nicht seröser Histologie, da diese gar nicht (Patientinnen mit BRCA-Wildtyp) bzw. nur in sehr geringem Umfang (Patientinnen mit BRCA-Mutation) in die Studien eingeschlossen wurden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo. In der Studie 19 zeigt sich nach einer etwa 8-jährigen Beobachtungsdauer ein Überlebensvorteil für Olaparib von ungefähr 2 Monaten. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

### ***Morbidität***

#### *Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EuroQoL (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen [EQ-5D]))*

Der Gesundheitszustand wurde nur in der Studie SOLO2 erhoben, dort erfasst über die EQ-5D VAS. Der Erhebungszeitraum umfasste dabei auch einen Zeitraum nach Progression. Es zeigt sich in der Studie SOLO2 über einen Zeitraum von 24 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O) Gesamtscore*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien (Studie 19 und Studie SOLO2) über den Gesamtscore des Fragebogens FACT-O erfasst. Der Erhebungszeitraum war dabei zwischen den Studien unterschiedlich. Er umfasste in Studie SOLO2 auch einen Zeitraum nach Progression, während er in Studie 19 auf die Zeit bis zur Krankheitsprogression beschränkt war. Auswertungen über einen Zeitraum von 24 Monaten liegen nur für die Studie SOLO2 vor. Für die Studie 19 liegen Auswertungen über einen Zeitraum von 12 Monaten vor. Sowohl in der Studie 19 als auch in der Studie SOLO2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

*Schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Olaparib gegenüber Placebo. Beim Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ist dieser Unterschied in der Metaanalyse der Studien statistisch signifikant. Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs ist der Unterschied in der Metaanalyse der Studien jeweils nicht statistisch signifikant. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

### *Spezifische UEs*

*Anämie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Übelkeit und Erbrechen*

Die spezifischen UEs Übelkeit und Erbrechen werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da die in diese Endpunkte eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren. Von den Anämien werden nur solche mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für diese spezifischen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

*Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie und Pneumonitis*

Für die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie und Pneumonitis zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

### **Teilfragestellungen 1a (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet: BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) und 1b (ursprüngliches Anwendungsgebiet: BRCAm, serös)**

Bezogen auf die Teilfragestellungen 1a und 1b der vorliegenden Nutzenbewertung (Bewertung des neu hinzugekommenen sowie des ursprünglichen Anwendungsgebiets) ergeben sich aus der Bewertung des gesamten Anwendungsgebiets (Fragestellung 1) folgende Aussagen:

- Bei Patientinnen mit seröser Histologie zeigen sich keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation. In der vorliegenden Datensituation wird daher davon ausgegangen, dass keine relevante Interaktion durch den BRCA-Mutationsstatus vorliegt. Für Patientinnen mit seröser Histologie werden daher unabhängig vom Mutationsstatus die zuvor genannten Ergebnisse herangezogen.
- Für Patientinnen mit nicht seröser Histologie liegen keine relevanten Daten vor. Damit liegen auch keine Daten vor, anhand derer eine Übertragbarkeit der bei Patientinnen mit seröser Histologie beobachteten Ergebnisse möglich wäre. Für Patientinnen mit nicht seröser Histologie gibt es daher unabhängig vom Mutationsstatus keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergibt sich für das gesamte Anwendungsgebiet ein positiver Effekt beim Gesamtüberleben, dem verschiedene Nebenwirkungen (auch schwere) gegenüberstehen. Daten zu Nebenwirkungen, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Weiterversorgung, beispielsweise mit Folgetherapien, nach Krankheitsprogression liegen nur unvollständig vor.

Die großen Effekte bei den Nebenwirkungen relativieren den Zusatznutzen beim Gesamtüberleben, stellen ihn jedoch nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus mit seröser Histologie (gesamtes Anwendungsgebiet ohne Patientinnen mit nicht serösem Ovarialkarzinom) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Dieser Zusatznutzen gilt übergeordnet für alle Fragestellungen unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus für Patientinnen mit seröser Histologie, da die vorliegenden Daten keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation zeigen. Für Patientinnen mit nicht seröser Histologie liegen keine relevanten Daten vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib.

Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	<b>Gesamtes Anwendungsgebiet</b>		
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade <b>serösen</b> epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus <sup>c</sup> darunter: 1a Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines BRCA-Wildtyp (nicht BRCA-mutierten) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet) 1b Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/ oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> (ursprüngliches Anwendungsgebiet)	Beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade <b>nicht serösen</b> epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus darunter: 1a Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade nicht serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet)	Beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. c: Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 wurden in den eingeschlossenen Studien nur in geringem Umfang untersucht. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS $\geq 2$ übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges [CR] oder partielles Ansprechen [PR]) im Vergleich mit Beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Die Bewertung erfolgt gemäß Auftrag des G-BA sowohl für das oben genannte gesamte Anwendungsgebiet von Olaparib als auch für das ursprünglich zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib (Erstzulassung im Jahr 2014 als Orphan Drug) und das mit der Anwendungsgebietserweiterung 2018 neu hinzugekommene Anwendungsgebiet. Das ursprüngliche und das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet umfassen jeweils folgende Patientengruppen:

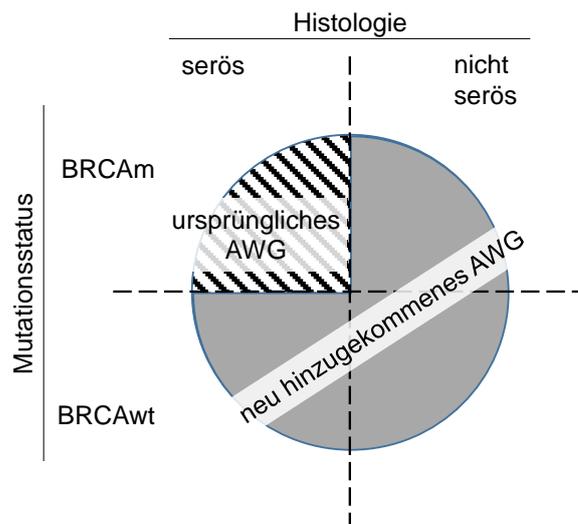
### Ursprüngliches Anwendungsgebiet

Erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-mutierten (Keimbahn und / oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (CR oder PR).

### Neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet

Erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und / oder somatisch) high-grade – nicht serösen – epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms sowie Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-Wildtyp (nicht BRCA-mutierten) – serösen oder nicht serösen – Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die jeweils auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen.

Abbildung 1 zeigt die Anwendungsgebiete schematisch.



AWG: Anwendungsgebiet; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp

Abbildung 1: Schematische Darstellung des gesamten und ursprünglichen Anwendungsgebiets

Da es sich bei dem ursprünglichen Anwendungsgebiet und dem neu hinzugekommenen Anwendungsgebiet um Teilmengen des gesamten Anwendungsgebiets handelt, ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung sowie die beiden Teilfragestellungen 1a und 1b.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	<b>Gesamtes Anwendungsgebiet</b> Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus und Histologie	Beobachtendes Abwarten
1a	<b>Neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet</b> Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-Wildtyp (nicht BRCA-mutierten) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> sowie Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade nicht serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus	Beobachtendes Abwarten
1b	<b>Ursprüngliches Anwendungsgebiet</b> Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/ oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup>	Beobachtendes Abwarten

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.  
 BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Unter BRCA-Mutation werden pathogene Mutationen des BRCA-1- und BRCA-2-Gens verstanden. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib bei Patientinnen mit Wildtyp

des BRCA-Gens werden auch Patientinnen mit einer BRCA-Mutation unklarer Signifikanz (BRCA-VUS) für die Tumorgenese berücksichtigt.

Der Begriff Ovarialkarzinom wird in der vorliegenden Dossierbewertung zusammenfassend verwendet für das Ovarial-, Eileiter- und das primäre Peritonealkarzinom.

Der pU bearbeitet von den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen nur Fragestellung 1 (BRCAwt / m, serös / nicht serös – gesamtes Anwendungsgebiet). In seinem Dossier gibt er an, die Teilpopulationen des neu hinzugekommenen Anwendungsgebiets und des ursprünglichen Anwendungsgebiets gemeinsam zu präsentieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolge aus medizinisch-wissenschaftlichen Erwägungen, die er nicht weiter erläutert, und unter Berücksichtigung der besonderen Verfahrens- und Zulassungskonstellation, für das gesamte neue Anwendungsgebiet. Für die Fragestellungen 1a und 1b liegen daher keine vollständig aufbereiteten Daten im Dossier des pU vor. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Gemäß dem Auftrag des G-BA wird der Zusatznutzen von Olaparib zusätzlich zum gesamten Anwendungsgebiet auch im neu hinzugekommenen und im ursprünglichen Anwendungsgebiet bewertet. Hierfür werden zunächst die relevanten Studien für das gesamte Anwendungsgebiet bewertet. Dabei wird geprüft, ob diese Studien die Teilfragestellungen abdecken und wenn ja, ob sich für die Teilfragestellungen relevante Unterschiede im Vergleich zum Gesamtergebnis zeigen.

Der pU benennt das Beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Fragestellung 1: BRCAwt / m, serös / nicht serös (gesamtes Anwendungsgebiet)

### 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Olaparib (Stand zum 15.03.2018)
- bibliografische Recherche zu Olaparib (letzte Suche am 03.04.2018)
- Suche in Studienregistern zu Olaparib (letzte Suche am 15.03.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Olaparib (letzte Suche am 13.06.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### 2.3.1.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
D0810C00019 (Studie 19 <sup>b</sup> )	ja	ja	nein
D0816C00002 (Studie SOLO2 <sup>b</sup> )	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
 b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

#### 2.3.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)

##### 2.3.1.2.1 Beschreibung des Studiendesigns der Studien 19 und SOLO2

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Studie 19	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv <sup>b</sup> eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen <sup>c</sup> haben, mit ECOG-PS ≤ 2	<b>Gesamtpopulation</b> Olaparib (N = 136) Placebo (N = 129)  Davon neben der Gesamtpopulation relevante Teilpopulationen: <b>BRCAm, serös</b> Olaparib (n = 74) Placebo (n = 62) <b>BRCAwt, serös</b> Olaparib (n = 57) Placebo (n = 61)	Screening: ≤ 28 Tage  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST <sup>d</sup> , Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung  Beobachtung <sup>e</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder finaler Überlebenszeitanalyse	82 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Estland, Frankreich, Israel, Kanada, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechien, Großbritannien, Ukraine und USA  08/2008–05/2016 <b>Datenschnitte<sup>f</sup>:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30.06.2010 (primäre Analyse)</li> <li>▪ Dezember 2011</li> <li>▪ 26.11.2012</li> <li>▪ 31.01.2014</li> <li>▪ 03.09.2015</li> <li>▪ 09.05.2016 (letzter Datenschnitt)</li> </ul>	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
SOLO2	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv <sup>b</sup> eines BRCA-mutierten high-grade serösen oder endometrioiden Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben <sup>g</sup> , mit ECOG-PS ≤ 1	<p><b>Hauptkohorte</b> Olaparib (N = 196) Placebo (N = 99)</p> <p>Darin enthaltene Teilpopulationen<sup>h</sup>: <b>BRCAm, serös</b> Olaparib (n = 183) Placebo (n = 86)</p> <p><b>BRCAm, nicht serös</b> Olaparib (n = 12) Placebo (n = 13)</p> <p><b>Chinesische Kohorte</b> Olaparib (N = 22) Placebo (N = 10)</p>	<p>Screening: ≤ 28 Tage</p> <p>Behandlung: bis zu einer Krankheitsprogression gemäß RECIST<sup>d</sup>, Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung</p> <p>Beobachtung<sup>e</sup>: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder finaler Überlebenszeitanalyse</p>	<p><b>Hauptkohorte</b> 119 Zentren in: Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Großbritannien, und USA</p> <p>08/2013–laufend <b>Datenschnitt:</b> 19.09.2016 (primäre Analyse<sup>i</sup>)</p> <p><b>Chinesische Kohorte</b> 13 Zentren in China</p> <p>04/2015–laufend <b>Datenschnitt:</b> 16.01.2017 (primäre Analyse<sup>i</sup>)</p>	<p>primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>j</sup>, UEs</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: definiert als Krankheitsprogression später als 6 Monate nach letzter Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie

c: vollständiges oder partielles Ansprechen gemäß RECIST 1.1 und / oder eine gegenüber dem letzten Wert vor Behandlungsbeginn mindestens 50-prozentige Reduktion des CA-125-Spiegels bestätigt nach 28 Tagen

d: Im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers konnten die Patientinnen weiter mit der Studienmedikation behandelt werden, so lange sie von der Behandlung profitierten und keine anderen Abbruchgründe vorlagen.

e: Die geplante endpunktspezifische Beobachtungsdauer ist in Tabelle 8 dargestellt.

f: davon für die Nutzenbewertung relevante Datenschnitte: 30.06.2010: primäre Analyse nach 153 Progressionsereignissen; 09.05.2016: letzter Datenschnitt nach Versterben von 79 % der Patientinnen

g: vollständiges oder partielles Ansprechen gemäß RECIST 1.1 oder keine Krankheitsanzeichen, wenn der Chemotherapie eine optimale zytoreduktive Operation vorausging und keinen Hinweis auf einen steigenden CA-125-Spiegel

h: fehlender histologischer Status für 1 Patientin im Olaparib-Arm

i: primäre Analyse nach 187 Progressionsereignissen (Hauptkohorte) bzw. 20 Progressionsereignissen (chinesische Kohorte)

j: Aufgrund der geringen Patientinnenzahlen wurden in der Kohorte in China Endpunkte dieser Endpunktkategorie nicht ausgewertet.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; CA-125: Cancer-Antigen-125; n: Teilpopulation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

Studie	Intervention	Vergleich
Studie 19	Olaparib 400 mg, oral, 2-mal täglich als Hartkapsel (Tagesgesamtdosis: 800 mg), mindestens 1 Stunde nach und 2 Stunden vor dem Essen	Placebo 400 mg, oral, 2 mal täglich als Hartkapsel (Tagesgesamtdosis: 800 mg), mindestens 1 Stunde nach und 2 Stunden vor dem Essen
	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Toxizität möglich <sup>a</sup> . Dosiserhöhungen nach vorheriger Reduktion waren nicht erlaubt	
	<b>Vorbehandlung</b>	
	<b>Erforderlich:</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 2 platinbasierte Chemotherapien (nicht notwendigerweise sequenziell)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vorletzte platinhaltige Chemotherapie ausschlaggebend für Definition als platinsensitiv mit Krankheitsprogression ≥ 6 Monate nach letzter Dosis der platinhaltigen Chemotherapie</li> <li>▫ letzte platinhaltige Chemotherapie mit ≥ 4 Zyklen und partiellem oder vollständigem Ansprechen; letzte Dosis innerhalb 8 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>	
	<b>Nicht erlaubt:</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PARP-Inhibitoren</li> </ul>	
	<b>Begleitbehandlung</b>	
	<b>Erlaubt:</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide sowie Bisphosphonate bei Knochenerkrankungen, jeweils in stabiler Dosis bei Start der Einnahme mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▪ palliative Radiotherapie für bereits zuvor bestehende kleine Bereiche schmerzhafter Knochenmetastasen, die nicht mit lokalen oder systemischen Analgetika behandelt werden können, so lange kein Hinweis auf Krankheitsprogression</li> <li>▪ Antiemetika, Antidiarrhoika (nicht routinemäßig prophylaktisch)</li> <li>▪ Warfarin, subkutanes Heparin</li> </ul>	
	<b>Nicht erlaubt:</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Chemotherapien, Immuntherapie, Hormontherapie (Hormonersatztherapie ist akzeptabel) oder andere neuartige Mittel</li> <li>▪ G-CSF / GM-CSF und Erythropoietin-Prophylaxe im 1. Behandlungszyklus</li> <li>▪ potente CYP3A4-Inhibitoren beziehungsweise -Induktoren, sowie Medikamente, pflanzliche Präparate oder Lebensmittel (bspw. Grapefruitsaft, Sternfrucht) mit bekannter CYP3A4-Enzymaktivität</li> </ul>	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
SOLO2	Olaparib 300 mg, oral, 2-mal täglich als Filmtablette (Tagesgesamtdosis: 600 mg), zur gleichen Tageszeit, in 12 Stunden Abstand	Placebo 300 mg, oral, 2-mal täglich als Filmtablette (Tagesgesamtdosis: 600 mg), zur gleichen Tageszeit, in 12 Stunden Abstand
Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Toxizität möglich <sup>a</sup>		
<b>Vorbereitung</b>		
<b>Erforderlich:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 2 platinbasierte Chemotherapien (nicht notwendigerweise sequenziell)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vorletzte platinhaltige Chemotherapie ausschlaggebend für Definition als platinsensitiv mit Krankheitsprogression ≥ 6 Monate nach letzter Dosis der platinhaltigen Chemotherapie</li> <li>▫ letzte platinhaltige Chemotherapie mit ≥ 4 Zyklen und partiellem oder vollständigem Ansprechen; letzte Dosis innerhalb 8 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Nicht erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PARP-Inhibitoren</li> <li>▪ Bevacizumab begleitend zur letzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b>		
<b>Erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide zur Symptomkontrolle bei Hirnmetastasen sowie Bisphosphonate oder Denosumab bei Knochenerkrankungen, jeweils in stabiler Dosis bei Start der Einnahme mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▪ palliative Radiotherapie zur Schmerzbehandlung von bereits bei Studienbeginn bestehenden Knochenmetastasen, so lange kein Hinweis auf Krankheitsprogression</li> <li>▪ Antiemetika, Antidiarrhoika</li> <li>▪ G-CSF bei febriler Neutropenie</li> <li>▪ Warfarin, subkutanes Heparin</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Chemotherapie, andere Krebstherapie, Immuntherapie, Hormontherapie (Hormonersatztherapie akzeptabel), Radiotherapie, biologische Therapie oder andere neuartige Wirkstoffe und Prüfpräparate</li> <li>▪ potente CYP3A4-Inhibitoren beziehungsweise -Induktoren, sowie Medikamente, pflanzliche Präparate oder Lebensmittel mit bekannter CYP3A4-Enzymaktivität</li> </ul>		
<p>a: Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichungen zu den Anforderungen der Fachinformationen vorgenommen.                      CYP: Cytochrom P450; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase;                      RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

### Studie 19

Bei der Studie 19 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie vollständig oder partiell angesprochen hatten. Die Patientinnen wurden unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus eingeschlossen. Allerdings wurde dieser nach dem primären Datenschnitt bei den Patientinnen bestimmt, da sich aus einer Subgruppenanalyse nach bei Studieneinschluss bereits bekannter

BRCA-Keimbahn-Mutation Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit je nach Mutationsstatus für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) ergeben hatten.

Die Patientinnen sollten zu Studienbeginn einen guten bis eingeschränkten Allgemeinzustand haben (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 bis 2). Eine vorangehende zytoreduktive Operation war kein Ausschlusskriterium.

In die Studie wurden insgesamt 265 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 136) oder mit Placebo (N = 129) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate / > 12 Monate), dem objektiven Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR oder PR) und nach jüdischer Abstammung (ja / nein; aufgrund einer in dieser Population erhöhten BRCA-Mutationsprävalenz).

Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Im Ermessen der Ärztin oder des Arztes konnten die Patientinnen jedoch auch nach einem Krankheitsprogress gemäß RECIST mit der Studienmedikation behandelt werden so lange sie aus Sicht der Ärztin bzw. des Arztes von der Behandlung profitierten und keine anderen Abbruchkriterien vorlagen. Der CA-125-Spiegel wurde zwar regelhaft erhoben, ein erhöhter CA-125-Spiegel war aber kein Abbruchkriterium.

Nach Therapieabbruch lag die Entscheidung über Folgetherapien im Ermessen der Ärztin oder des Arztes. Zur Entscheidung über Folgetherapien nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST konnten Patientin und Ärztin bzw. Arzt individuell auf Anfrage beim Sponsor entblindet werden, sofern essenziell für den Schutz der Patientinnen. Ein Wechsel vom Placeboarm nach Progression der Erkrankung zu einer Behandlung mit Olaparib war nicht erlaubt. Olaparib war jedoch zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in einigen Studienzentren bereits verfügbar, sodass es dennoch dazu kam, dass einige Patientinnen aus dem Placeboarm als Folgetherapie Olaparib erhielten.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

### ***Datenschnitte***

In der Studie 19 wurden 6 Datenschnitte ausgewertet:

- 1. Datenschnitt: 30.06.2010: primäre Analyse nach 153 Progressionsereignissen
- 2. Datenschnitt (Dezember 2011): geplante Zwischenanalyse nach Versterben von 38 % der Patientinnen
- 3. Datenschnitt (26.11.2012): geplante Zwischenanalyse nach Versterben von 58 % der Patientinnen
- 4. Datenschnitt (31.01.2014): Zusatzanalysen erstellt für die Nutzenbewertung bei Marktzugang in Deutschland
- 5. Datenschnitt (03.09.2015): explorative Zwischenanalyse nach Versterben von 77 % der Patientinnen
- 6. Datenschnitt: 09.05.2016: letzter Datenschnitt nach Versterben von 79 % der Patientinnen

Der primäre PFS-Datenschnitt war geplant. Als finaler Datenschnitt war eine Auswertung des Gesamtüberlebens nach Versterben von etwa 85 % der Patientinnen geplant, der vorliegende 6. Datenschnitt fand nach Versterben von 79 % der Patientinnen statt. Für die Nutzenbewertung liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte außer der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils Daten zum letzten Datenschnitt vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind ausschließlich Daten zum 1. Datenschnitt verfügbar, da diese lediglich 1-mal ausgewertet und deren Erhebung anschließend basierend auf den Ergebnissen der Auswertung abgebrochen wurde.

Zusammenfassend werden für die Nutzenbewertung jeweils diejenigen Datenschnitte herangezogen, zu denen die eingeschlossenen Endpunkte letztmalig ausgewertet wurden. Für alle patientenrelevanten Endpunkte außer der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist dies der 6. Datenschnitt, für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der 1. Datenschnitt.

### **Studie SOLO2**

Auch bei der Studie SOLO2 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudien zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden im Gegensatz zur Studie 19 nur Patientinnen mit bekannter BRCA-Mutation eingeschlossen, und zusätzlich auch solche mit nicht seröser (endometrioider) Histologie. Eingeschlossen wurden also erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade serösen oder nicht serösen Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen hatten. Einschlusskriterium bezüglich Allgemeinzustand der Patientinnen war in der Studie SOLO2 ein ECOG-PS zwischen 0 und 1. Eine vorangehende zytoreduktive Operation vor der letzten platinhaltigen Chemotherapie war erlaubt solange sie vor Ende dieses Chemotherapiezyklus abgeschlossen war.

In die Studie wurden insgesamt 295 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 196) oder mit Placebo (N = 99) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie (vollständig / partiell) und nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate / > 12 Monate).

In China gab es eine später gestartete und dadurch separat untersuchte Kohorte (chinesische Kohorte) mit gleichem Studienprotokoll. Die Kohorte in China umfasst 32 Patientinnen, die Studiendauer betrug bis zum vorliegenden Datenschnitt (16.01.2017) etwa 1,8 Jahre. Für die Nutzenbewertung werden die Daten aus der Kohorte in China nicht berücksichtigt, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen insbesondere in Bezug auf Langzeiteffekte zu erwarten sind.

Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST, Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes konnten die Patientinnen jedoch auch nach einem Krankheitsprogress gemäß RECIST mit der Studienmedikation behandelt werden so lange sie von der Behandlung aus Sicht der Ärztin bzw. des Arztes profitierten und keine anderen Abbruchkriterien vorlagen. Der CA-125-Spiegel wurde zwar regelmäßig erhoben, ein erhöhter CA-125-Spiegel war aber kein Abbruchkriterium.

Wie in der Studie 19 lag nach Therapieabbruch die Entscheidung über Folgetherapien im Ermessen der Ärztin oder des Arztes. Zur Entscheidung über Folgetherapien nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST mit kommerziell verfügbarem Olaparib oder mit einem Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase-(PARP)-Inhibitor im Rahmen einer anderen Studie konnten Patientin und Ärztin bzw. Arzt entblindet werden. Ein Wechsel vom Placeboarm nach Progression der Erkrankung zu einer Behandlung mit Olaparib war nicht erlaubt. Olaparib war jedoch – wie auch während der Durchführung von Studie 19 – in einigen Studienzentren verfügbar, sodass es dennoch dazu kam, dass einige Patientinnen aus dem Placeboarm als Folgetherapie Olaparib erhielten.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

### ***Datenschnitt Studie SOLO2***

Für die Studie SOLO2 liegt bisher 1 Datenschnitt vor:

- 19.09.2016: primäre Analyse nach 187 Progressionsereignissen

Dieser Datenschnitt war geplant, und für die Nutzenbewertung liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten daraus vor.

### **2.3.1.2.2 In den Studien 19 und SOLO2 untersuchte Populationen**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib bei Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv unabhängig von BRCA-Status und Histologie (Fragestellung 1, gesamtes Anwendungsgebiet) werden jeweils die Gesamtpopulationen der Studien 19 und SOLO2 herangezogen. Die Gesamtpopulationen der beiden Studien bilden jedoch weder für sich allein genommen noch in Kombination die Zielpopulation aller Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv unabhängig von BRCA-Status und Histologie ab. Patientinnen mit nicht seröser Histologie und BRCA-Wildtyp wurden in den Studien nicht untersucht, Patientinnen mit nicht seröser Histologie und BRCA-Mutation nur in geringem Umfang. Limitationen, die sich daraus für die Ableitung des Zusatznutzens ergeben, werden im Abschnitt 2.3.3.2 beschrieben.

### **2.3.1.2.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien 19 und SOLO2**

#### **Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das Beobachtende Abwarten operationalisiert als eine Nachsorgestrategie bis zum Versterben der Patientinnen, die sowohl Rezidivdiagnostik gemäß S3-Leitlinie [3] als auch gegebenenfalls dessen Therapie umfasst. Die S3-Leitlinie empfiehlt dazu im Kern eine symptomorientierte Herangehensweise ohne regelmäßige Untersuchungsintervalle. Von einer routinemäßigen apparativen Diagnostik und Markerbestimmung wird bei symptomfreien Patientinnen abgeraten. Stattdessen wird eine körperliche und gynäkologische Untersuchung empfohlen. Ist dennoch bei asymptomatischen Patientinnen ein erhöhter CA-125-Spiegel gemessen worden, soll dieser nicht ausschlaggebend für die Diagnose eines Rezidivs sein, sondern in Absprache mit der Patientin über weitere Diagnostik entschieden werden. Die Absprache mit der Patientin wird generell bei der Betreuung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom als eines der wichtigsten Elemente angesehen, auch bei der Entscheidung über Folgetherapien. Als bildgebende Verfahren beispielsweise nach symptomatisch begründetem Rezidivverdacht sind der Leitlinie nach Computertomografie (CT), Positronenemissionstomografie (PET), PET/CT und Magnetresonanztomografie (MRT) etabliert.

#### **Umsetzung des Beobachtenden Abwartens in den Studien 19 und SOLO2**

Die eingeschlossenen Studien 19 und SOLO2 waren zwar nicht ausgelegt auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten. Die Studien sind dennoch mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet.

Als Annäherung an Beobachtendes Abwarten ist zu werten, dass in beiden Studien auch symptomorientiert und im Ermessen der Ärztin oder des Arztes über einen Behandlungsabbruch bzw. eine Weiterbehandlung nach Progress gemäß RECIST – und damit folglich über den Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie – entschieden werden konnte. Zudem hatten die Patientinnen in beiden Studien die Möglichkeit zur Entblindung, um gemeinsam mit der Ärztin oder dem Arzt über Folgetherapien entscheiden zu können.

Eine eingeschränkte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten resultiert aus der unvollständigen Erhebung von Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität über das Behandlungsende hinaus. Damit liegen für die weitere Nachsorgestrategie nur unvollständig Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Dass Informationen über die Auswirkungen von Folgetherapien nicht hinreichend erfasst wurden, ist gerade deshalb kritisch zu sehen, weil sich die Weiterversorgung von Patientinnen mit Folgetherapien zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet. Bei den Patientinnen im Placeboarm zeigte sich in beiden Studien im Median nach etwa 5 Monaten eine Krankheitsprogression. Damit galt der Tumor der Patientinnen als platinresistent und sie erhielten dadurch etwa doppelt so häufig eine nicht platinhaltige Chemotherapie als Folgetherapie als Patientinnen im Olaparib-Arm. Dahingegen galten Patientinnen im Olaparib-Arm aufgrund der längeren Zeit bis zur Krankheitsprogression mehrheitlich auch bei der Entscheidung über Folgetherapien weiterhin als platin sensitiv (Rezidiv > 6 Monate nach der letzten platinhaltigen Chemotherapie) und erhielten dementsprechend in Relation zur Gesamtzahl verordneter Folgetherapien deutlich häufiger eine platinhaltige Chemotherapie als Folgebehandlung. Inwiefern sich dieser systematische Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Weiterversorgung mit Folgetherapien auch in den Ergebnissen zu Nebenwirkungen, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln würde, ist unklar.

Eine weitere Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten in den Studien ist, dass zur Diagnose einer Krankheitsprogression regelmäßige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren vorgesehen waren. Die S3-Leitlinie empfiehlt jedoch eine symptomorientierte Herangehensweise ohne regelmäßige Untersuchungsintervalle [3]. In den Studienunterlagen ist nicht beschrieben, inwieweit die in den beiden Studien regelmäßig durchgeführten körperlichen Untersuchungen auch gynäkologische Untersuchungen umfassten.

Zusammenfassend werden die Studien 19 und SOLO2 zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Mängel in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Aussagesicherheit der Studien deutlich eingeschränkt. Es können daher basierend auf den vorliegenden Daten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

#### **2.3.1.2.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung in den Studien 19 und SOLO2**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

<b>Studie</b> <b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
<b>Studie 19</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder finaler Überlebenszeitanalyse
Morbidität	keine patientenrelevante Endpunkte erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O)	bis zur Krankheitsprogression <sup>a</sup>
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
<b>Studie SOLO2</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, oder finaler Überlebenszeitanalyse
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	über insgesamt 24 Monate oder bis zum Datenschnitt der primären Analyse
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O)	über insgesamt 24 Monate oder bis zum Datenschnitt der primären Analyse
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
myelodysplastisches Syndrom / akute myeloische Leukämie / weitere Neubildungen	unbegrenzte Beobachtung über das Behandlungsende hinaus
a: Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mit Amendement 4 des Protokolls (02.11.2010) basierend auf den Ergebnissen des primären Datenschnitts nicht länger als notwendig erachtet. EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Die Beobachtungszeiten der in den Studien 19 und SOLO2 jeweils erhobenen Endpunkte sind abgesehen vom Endpunkt Gesamtüberleben und einzelner spezifischer UEs aus Studie SOLO2 systematisch verkürzt sowie teils ergebnisgesteuert abgebrochen oder ungleich lang je nach Behandlungsarm über den Progress hinaus beobachtet worden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es jedoch erforderlich, dass alle Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### **Studie 19**

In der Studie 19 waren die Beobachtungszeiten für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen bereits systematisch verkürzt geplant, da die Erhebung der beiden Endpunkte lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) beziehungsweise bis zur Krankheitsprogression vorgesehen war. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde zusätzlich nach dem primären PFS-Datenschnitt mit Verabschiedung des Protokoll-Amendements 4 ergebnisgesteuert abgebrochen.

### **Studie SOLO2**

In der Studie SOLO2 wurden nur die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie und neue primäre Malignome neben dem Gesamtüberleben unbegrenzt beobachtet. Die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie SOLO2 zwar bis 24 Monate nach Studienbeginn oder bis zum primären PFS-Datenschnitt beobachtet und damit einen unbekanntem Zeitraum über das Behandlungsende hinaus. Da das Behandlungsende jedoch in der Regel durch Progress bedingt war, war die Erhebung aufgrund der im Olaparib-Arm im Median deutlich später auftretenden Krankheitsprogression (Olaparib: 19,1 Monate; Placebo: 5,5 Monate) ungleich lang je nach Behandlungsarm.

#### **2.3.1.2.5 Patientencharakteristika und Studienverlauf**

##### **Patientencharakteristika**

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

Studie Charakteristika Kategorie	Studie 19		SOLO2	
	Olaparib	Placebo <sup>a</sup>	Olaparib	Placebo <sup>a</sup>
	N <sup>b</sup> = 136	N <sup>b</sup> = 129	N <sup>b</sup> = 196	N <sup>b</sup> = 99
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (11)	59 (10)	57 (9)	57 (9)
Ethnie, n (%)				
weiß	130 (96)	126 (98)	173 (88)	91 (92)
nicht weiß	6 (4) <sup>c</sup>	3 (2) <sup>c</sup>	23 (12) <sup>c</sup>	8 (8) <sup>c</sup>
Region, n (%)				
Europa	95 (70) <sup>c, d</sup>	89 (69) <sup>c, d</sup>	114 (58) <sup>c</sup>	62 (63) <sup>c</sup>
andere	41 (30) <sup>c</sup>	40 (31) <sup>c</sup>	82 (42) <sup>c</sup>	37 (37) <sup>c</sup>
BRCA-Status, n (%)				
BRCAm	74 (54,4) <sup>e</sup>	62 (48,1) <sup>e</sup>	195 (99,5) <sup>f</sup>	99 (100) <sup>f</sup>
BRCAwt/VUS	57 (41,9) <sup>g</sup>	61 (47,3) <sup>g</sup>	0 (0)	0 (0)
fehlend	5 (3,7) <sup>c</sup>	6 (4,7) <sup>c</sup>	1 (0,5)	0 (0)
Art der BRCA-Mutation, n (%)				
gBRCA	53 (72) <sup>c, e, h</sup>	43 (69) <sup>c, e, h</sup>	193 (98) <sup>c, f</sup>	99 (100) <sup>c, f</sup>
sBRCA	8 (11) <sup>e, h</sup>	10 (16) <sup>e, h</sup>	0 (0) <sup>f</sup>	0 (0) <sup>f</sup>
tBRCA	13 (18) <sup>e, h</sup>	9 (15) <sup>e, h</sup>	2 (1) <sup>f</sup>	0 (0) <sup>f</sup>
fehlend	0 (0) <sup>h</sup>	0 (0) <sup>h</sup>	1 (1)	0 (0)
Histologie, n (%)				
serös	136 (100)	129 (100)	183 (93,4)	86 (86,9)
nicht serös <sup>i</sup>	0 (0)	0 (0)	12 (6,1)	13 (13,1)
fehlend	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
primäre Tumorlokalisation, n (%)				
Ovarien	119 (87,5)	109 (84,5)	162 (82,7)	86 (86,9)
Eileiter	3 (2,2)	3 (2,3)	13 (6,6)	4 (4,0)
primäres Peritoneum	14 (10,3)	16 (12,4)	18 (9,2)	9 (9,1)
andere	0 (0)	1 (0,8)	2 (1,0)	0 (0)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Krankheitsdauer [Monate], MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl vorangehender Chemotherapien, n (%)				
2	60 (44,1)	63 (48,8)	108 (55,1)	60 (60,6)
≥ 3	76 (55,9)	66 (51,2)	87 (44,4)	39 (39,4)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Studie 19		SOLO2	
	Olaparib	Placebo <sup>a</sup>	Olaparib	Placebo <sup>a</sup>
	N <sup>b</sup> = 136	N <sup>b</sup> = 129	N <sup>b</sup> = 196	N <sup>b</sup> = 99
Anzahl vorangehender platinhaltiger Chemotherapien, n (%)				
2	76 (55,9)	84 <sup>l</sup> (65,1)	110 (56,1)	62 (62,6)
3	42 (30,9)	28 (21,7)	60 (30,6)	20 (20,2)
≥ 4	18 (13,2) <sup>c</sup>	17 (13,2) <sup>c</sup>	25 (12,8) <sup>c</sup>	17 (17,2) <sup>c</sup>
unbekannt	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
FIGO-Stadium bei Diagnose, n (%)				
Stadium I <sup>k</sup>	3 (2,2) <sup>c</sup>	4 (3,1) <sup>c</sup>	6 (3,1) <sup>c</sup>	2 (2,0) <sup>c</sup>
Stadium II <sup>l</sup>	11 (8,1) <sup>c</sup>	8 (6,2) <sup>c</sup>	17 (8,7) <sup>c</sup>	6 (6,1) <sup>c</sup>
Stadium III <sup>m</sup>	103 (75,7) <sup>c</sup>	98 (76,0) <sup>c</sup>	142 (72,4) <sup>c</sup>	79 (79,8) <sup>c</sup>
Stadium IV	17 (12,5)	17 (13,2)	29 (14,8)	12 (12,1)
unbekannt	2 (1,5)	2 (1,6)	2 (1,0)	0 (0)
Tumorgrad, n (%)				
G1 (gut differenziert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
G2 (mäßig differenziert)	36 (26,5)	34 (26,4)	16 (8,2)	6 (6,1)
G3 (gering differenziert)	97 (71,3)	89 (69,0)	167 (85,2)	85 (85,9)
G4 (undifferenziert)	2 (1,5)	4 (3,1)	5 (2,6)	3 (3,0)
GX (nicht beurteilbar)	1 (0,7)	2 (1,6)	7 (3,6)	5 (5,1)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)				
0	110 (80,9)	95 (73,6)	162 (82,7)	77 (77,8)
1	23 (16,9)	30 (23,3)	32 (16,3)	22 (22,2)
2	1 (0,7)	2 (1,6)	0 (0)	0 (0)
unbekannt	2 (1,5)	2 (1,6)	2 (1,0)	0 (0)
Zeit bis Progression nach vorletzter platinhaltiger Chemotherapie, n (%)				
> 6–12 Monate	53 (39,0)	54 (41,9)	79 (40,3)	40 (40,4)
> 12 Monate	83 (61,0)	75 (58,1)	117 (59,7)	59 (59,6)
objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie, n (%)				
CR	57 (41,9)	63 (48,8)	91 (46,4)	47 (47,5)
PR	79 (58,1)	66 (51,2)	105 (53,6)	52 (52,5)
vorangehende <sup>n</sup> zytoreduktive Operation, n (%)				
ja	44 (32,4)	40 (31,0)	18 (9,2)	10 (10,1)
nein	92 (67,6) <sup>c</sup>	89 (69,0) <sup>c</sup>	178 (90,8)	89 (89,9)
Therapieabbruch, n (%)	117 (86,0) <sup>c</sup>	127 (98,4) <sup>c</sup>	112 (57,1) <sup>c</sup>	86 (86,9) <sup>c</sup>
Studienabbruch <sup>o</sup> , n (%)	97 (71,3) <sup>c</sup>	103 (79,8) <sup>c</sup>	55 (28,1) <sup>c</sup>	37 (37,4) <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) (Fortsetzung)

<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3)</p> <p>b: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: einschließlich Russland und Israel</p> <p>e: entweder basierend auf Messung mittels Tests der Unternehmen Myriad bzw. Foundation Medicine oder basierend auf den Angaben im Prüfbogen zu Studienbeginn</p> <p>f: bestätigt mittels lokaler Messung oder mittels Test des Unternehmens Myriad</p> <p>g: davon insgesamt 3,8 % der Patientinnen mit Variante einer BRCA-Mutation unklarer Signifikanz (Olaparib: 2,3 %; Placebo: 1,5 %)</p> <p>h: Werte basierend auf der Anzahl randomisierter Patientinnen mit BRCA-Mutation (Olaparib: 74 Patientinnen vs. Placebo: 62 Patientinnen)</p> <p>i: hauptsächlich endometrioid (Olaparib: 4,6 %; Placebo: 8,1 %), ansonsten gemischt epithelial (Olaparib: 1,5 %; Placebo: 4,0 %) sowie 1 Patientin im Placeboarm mit gleichzeitiger Angabe von serös, papilliferum und endometrioid</p> <p>j: Diskrepanz zwischen Tabellen in Studienunterlagen, da für 1 Patientin zunächst fälschlicherweise kein Eintrag erfolgte</p> <p>k: zusammengesetzt aus den Stadien I, IA, IB und IC (in der Studie 19 gab es nur Stadium IB und IC)</p> <p>l: zusammengesetzt aus den Stadien II, IIA, IIB, IIC</p> <p>m: zusammengesetzt aus den Stadien III, IIIA, IIIB, IIIC</p> <p>n: Vorangehend bedeutet für Studie SOLO2, dass die zytoreduktive Operation nach dem letzten Progress und vor Randomisierung war.</p> <p>o: einschließlich Studienabbruch aufgrund von Tod</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; BRCAwt/VUS: BRCA-Wildtyp und BRCA-Mutation unklarer Signifikanz; CR: vollständiges Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; gBRCA: Keimbahn-BRCA-Mutation; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sBRCA: somatische BRCA-Mutation; SD: Standardabweichung; vs.: versus; tBRCA: BRCA-Mutation nachgewiesen im Tumor mit unbekanntem Keimbahn-Mutations-Status</p>
---

Zwischen den Studien 19 und SOLO2 bestehen wie bereits beschrieben aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien Abweichungen insbesondere hinsichtlich des BRCA-Mutationsstatus und Histologie. Während in Studie 19 etwa die Hälfte der Patientinnen den Status BRCAwt/VUS hatte, lag in Studie SOLO2 bei nahezu allen Patientinnen eine bekannte BRCA-Mutation vor. Auch im Merkmal Art der BRCA-Mutation unterscheiden sich die Studien. Während in Studie 19 auch zumindest ein geringer Anteil an Patientinnen eine erwiesenermaßen rein somatische BRCA-Mutation (sBRCA) hatte (d. h. Mutation im Tumor ohne Keimbahnmutation), waren in Studie SOLO2 nahezu ausschließlich Patientinnen mit einer BRCA-Mutation ausgehend von der Keimbahn (gBRCA). Außerdem wurden in Studie 19 ausschließlich Patientinnen mit seröser Histologie eingeschlossen. In Studie SOLO2 hatte zwar auch die deutliche Mehrheit eine seröse Histologie, jedoch gab es zudem einen wenn auch sehr geringen Anteil an Patientinnen mit nicht seröser Histologie in den beiden Behandlungsarmen. Patientinnen mit einer klarzelligen Histologie wurden in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.

Die Charakteristika der Gesamtpopulationen der beiden Studien 19 und SOLO2 sind im Übrigen zwischen den beiden Armen Olaparib und Placebo jeweils hinreichend vergleichbar. Einzig auffälliger Unterschied ist, dass im Hinblick auf den Tumorgrad in Studie 19 etwa 3-mal so viele Patientinnen einen um 1 Stufe besser differenzierten (G2 statt G3) Tumor hatten als in Studie SOLO2. Die Angabe des Anteils an Patientinnen mit vorangehender zytoreduktiver Operation ist zwischen den beiden Studien nicht vergleichbar, da sich die Angabe in Studie SOLO2 auf den Zeitraum nach dem letzten Progress und vor Randomisierung bezieht, während für Studie 19 keine Einschränkung gemacht wurde.

Die Patientinnen in beiden Studien waren im Mittel etwa 58 Jahre alt. Nahezu alle Patientinnen waren weiß, mehrheitlich aus Europa, hatten bei Diagnose einen Tumor des Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique-(FIGO)-Stadiums III und einen ECOG-PS von 0 oder 1. Für Patientinnen mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2 oder höher) lassen sich aus den beiden Studien daher keine Aussagen ableiten.

### **Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte, sofern verfügbar. Da UEs – bis auf einzelne Ausnahmen – in beiden Studien planmäßig bis 30 Tage nach Behandlungsende beobachtet wurden, ist für deren mediane Beobachtungszeit näherungsweise die Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod angegeben.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

Studie	Olaparib	Placebo <sup>a</sup>
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>Studie 19<sup>b</sup></b>	N = 136	N = 129
Behandlungsdauer [Tage]		
Median [Min; Max]	263,5 [3; 2609]	141,0 [34; 2553]
Mittelwert (SD)	610,1 (751,05)	216,5 (293,21)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		k. A.
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben	
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen <sup>c</sup>		
Median [Min; Max]	8,6 [k. A.; k. A.]	4,6 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<b>Studie SOLO2</b>	N = 196	N = 99
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	84,1 [1; 151]	24,3 [4; 137]
Mittelwert (SD)	75,6 (42,65)	39,0 (35,10)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	25,3 [k. A.; k. A.]	25,1 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
UEs / SUEs <sup>c</sup>		k. A.
Median [Min; Max]	19,4 [k. A.; k. A.]	5,6 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
myelodysplastisches Syndrom / akute myeloische Leukämie / weitere Neubildungen	k. A.	k. A.
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) b: Datenschnitt 09.05.2016 c: Näherungsweise ist hier die Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod angegeben, da diese Endpunkte bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch beobachtet wurden. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Sowohl zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien 19 und SOLO2 als auch zwischen den Studien bestehen abgesehen vom Endpunkt Gesamtüberleben Unterschiede in

den Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Gesamtpopulation. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind in beiden Studien auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression zurückzuführen, sowie in geringerem Umfang wegen Tod und in Studie SOLO2 zusätzlich aufgrund von Patientenentscheidung.

Auch zwischen den Studien unterscheidet sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Dies ist hauptsächlich auf eine in Studie 19 im Olaparib-Arm im Median um etwa 11 Monate früher eintretende Krankheitsprogression zurückzuführen, mit der die Behandlung sowie die Beobachtung der meisten Endpunkte planmäßig endete.

Im Dossier des pU liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern einzelner Endpunkte vor. Es wird aber angenommen, dass für diese Endpunkte zwischen den Armen ein ähnlich großer Unterschied in der Beobachtungsdauer wie in der Behandlungsdauer besteht, wenn diese nicht wie das Gesamtüberleben unbegrenzt beobachtet wurden (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 8).

### 2.3.1.2.6 Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Aussagesicherheit

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
Studie 19	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	hoch
SOLO2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: hoher Anteil an Patientinnen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung in der gesamten Studienpopulation (Olaparib: 35,3 %, Placebo: 24,0 %)  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für Studie SOLO2 als niedrig eingestuft. Für Studie 19 wird es dagegen aufgrund hoher Anteile an Patientinnen in beiden Behandlungsarmen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung als hoch eingeschätzt. Dies entspricht für die Studie SOLO2 der Einschätzung des pU, das Verzerrungspotenzial der Studie 19 bewertet der pU mit niedrig.

Davon unabhängig ist die Aussagesicherheit beider Studien eingeschränkt, da in beiden Studien fragestellungsübergreifend die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur

eingeschränkt erfolgt ist (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3). Darüber hinaus erlauben beide Studien keine Aussagen zu Patientinnen mit nicht seröser Histologie, da diese gar nicht (Patientinnen mit BRCA-Wildtyp) bzw. nur in sehr geringem Umfang (Patientinnen mit BRCA-Mutation) in die Studien eingeschlossen wurden.

## **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)**

### **2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O) Gesamtscore
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - myelodysplastisches Syndrom
  - akute myeloische Leukämie
  - Pneumonitis
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom und akute Leukämie wurden in der Studie SOLO2 unbegrenzt über das Behandlungsende hinaus beobachtet. Allerdings liegen nur für den Zeitraum der Behandlung zuzüglich 30 Tage Ereigniszeitanalysen vor, welche zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O Gesamtscore)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Myelodysplastisches Syndrom (PT)	Akute myeloische Leukämie (PT)	Pneumonitis <sup>a</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>b</sup>
Studie 19	ja	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
SOLO2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: zusammengesetzt aus den PTs Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis  
 b: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Übelkeit (PT, UE), Erbrechen (PT, UE).  
 c: Endpunkt nicht erhoben

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

### 2.3.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O Gesamtscore)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Myelodysplastisches Syndrom (PT)	Akute myeloische Leukämie (PT)	Pneumonitis <sup>a</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>b</sup>
Studie 19	H <sup>c</sup>	H <sup>d, e</sup>	– <sup>f</sup>	H <sup>d, g</sup>	H <sup>d, h</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d, h</sup>	H <sup>d, h</sup>	H <sup>d, h</sup>	H <sup>d, h</sup>	H <sup>d, h</sup>
SOLO2	N	H <sup>e, i</sup>	H <sup>j</sup>	H <sup>j</sup>	H <sup>k</sup>	N	H <sup>k</sup>	H <sup>k</sup>	H <sup>k</sup>	H <sup>k</sup>	H <sup>k</sup>

a: zusammengesetzt aus den PTs Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis  
 b: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Übelkeit (PT, UE), Erbrechen (PT, UE).  
 c: hoher Anteil an Patientinnen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung in der gesamten Studienpopulation (Olaparib: 35,3 %, Placebo: 24,0 %)  
 d: aufgrund des endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials  
 e: Patientinnen im Interventionsarm konnten nach einem Progress im Ermessen der Ärztin oder des Arztes außerhalb des Zulassungsstatus weiterhin Olaparib bekommen. Anzahl der Patientinnen und Dauer dieser Weiterbehandlung sind nicht bekannt.  
 f: Endpunkt nicht erhoben  
 g: mehr als 10 % fehlende und dadurch nicht berücksichtigte Patientinnen zu Baseline in der gesamten Studienpopulation; im Studienverlauf stark unterschiedliche Rücklaufquoten; ergebnisgesteuerter Abbruch der Endpunkterhebung  
 h: großer Unterschied in der medianen Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen dem Interventionsarm (8,6 Monate) und dem Kontrollarm (4,6 Monate)  
 i: hoher Anteil an Patientinnen im Placeboarm, die nach einem Progress auf einen PARP-Inhibitor wechselten (22,2 % als 1. Folgetherapie)  
 j: unterschiedliche Anteile an verwertbaren Daten zu den Erhebungszeitpunkten mit Differenzen bis zu ca. 35 %  
 k: großer Unterschied in der medianen Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen dem Interventionsarm (19,4 Monate) und dem Kontrollarm (5,6 Monate)

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; H: hoch; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die Ergebnisse aller Endpunkte aus den beiden Studien 19 und SOLO2 sind bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie SOLO2 potenziell hoch verzerrt. Dies wird im Folgenden begründet.

### **Studie 19**

Für die Studie 19 ergibt sich für alle Endpunkte bereits allein aufgrund des endpunktübergreifenden hohen Verzerrungspotenzials ein hohes Verzerrungspotenzial. Zusätzlich ist das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben potenziell verzerrt, da Patientinnen im Interventionsarm nach einem Progress im Ermessen der Ärztin oder des Arztes außerhalb des Zulassungsstatus weiterhin Olaparib bekommen konnten. Die Anzahl der Patientinnen und die Dauer dieser Weiterbehandlung sind dabei nicht bekannt. Die Ergebnisse des FACT-O Gesamtscore sind zum einen potenziell hoch verzerrt, da bereits zu Studienbeginn mehr als 10 % an Werten von Patientinnen fehlen und diese dadurch in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus kam es im Studienverlauf zu stark unterschiedlichen Rücklaufquoten. Zum anderen wurde die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach dem primären PFS-Datenschnitt ergebnisgesteuert abgebrochen. Für die Ergebnisse zu allen UEs außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs führt neben dem Verzerrungspotenzial auf Studienebene die deutlich unterschiedliche mediane Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen den Behandlungsarmen (Olaparib: 8,6 Monate vs. Placebo: 4,6 Monate) zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

### **Studie SOLO2**

Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie SOLO2 zum einen – wie in Studie 19 – potenziell hoch verzerrt, da Patientinnen im Interventionsarm nach einem Progress im Ermessen der Ärztin oder des Arztes außerhalb des Zulassungsstatus weiterhin Olaparib bekommen konnten. Die Anzahl der Patientinnen und die Dauer dieser Weiterbehandlung sind auch hier nicht bekannt. Zum anderen gab es in der Studie SOLO2 einen hohen Anteil an Patientinnen im Placeboarm, die nach einem Progress auf einen PARP-Inhibitor wechselten (22,2 % als 1. Folgetherapie). Die Ergebnisse für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind aufgrund unterschiedlicher Anteile an verwertbaren Daten zu den Erhebungszeitpunkten mit Differenzen bis zu ca. 35 % potenziell hoch verzerrt. Für die Ergebnisse aller UEs außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs resultiert die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials aus den deutlichen Unterschieden in der medianen Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen den Behandlungsarmen (Olaparib: 19,4 Monate vs. Placebo: 5,6 Monate).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte als niedrig bewertet.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Zusammenfassend ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse aller Endpunkte zum einen basierend auf den Ergebnissen zum Verzerrungspotenzial für die beiden Studien 19 und SOLO2 – abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UEs aus Studie SOLO2 – aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials niedrig. Zum anderen führen fragestellungsübergreifend die Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe

Abschnitt 2.3.1.2.3) in den beiden eingeschlossenen Studien insgesamt für alle Endpunkte zu einer niedrigen Aussagesicherheit.

Auf Basis der verfügbaren Daten können somit für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### **2.3.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)**

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Olaparib mit Placebo bei Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms unabhängig von BRCA-Mutationsstatus und Histologie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven befinden sich soweit verfügbar in Anhang A.1. Die Forest Plots zu den berechneten Metaanalysen finden sich im Anhang A.2. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang A.3 dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

Endpunktkategorie	Olaparib		Placebo <sup>a</sup>		Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	29,8 [k. A.] 98 (72,1)	129	27,8 [k. A.] 112 (86,8)	0,73 [0,55; 0,95]; 0,021 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	196	n. e. 45 (23,0)	99	n. e. 27 (27,3)	0,80 [0,50; 1,31]; 0,427 <sup>e</sup>
Gesamt					0,74 [0,59; 0,94] <sup>f</sup> ; 0,011 <sup>g</sup>
<b>Nebenwirkungen<sup>h</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	0,1 [k. A.] 132 (97,1)	128	0,3 [k. A.] 119 (93,0)	–
SOLO2 <sup>d</sup>	195	0,1 [k. A.] 192 (98,5)	99	0,2 [k. A.] 94 (94,9)	–
SUEs					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	67,9 [k. A.] 31 (21,8)	128	42,0 [k. A.] 11 (8,6)	1,61 [0,79; 3,46]; 0,218 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 35 (17,9)	99	n. e. 8 (8,1)	1,64 [0,79; 3,84]; 0,234 <sup>e</sup>
Gesamt					1,62 [0,94; 2,81]; 0,083 <sup>i</sup>
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	22,9 [k. A.] 59 (43,4)	128	n. e. 28 (21,9)	1,88 [1,20; 3,01]; 0,013 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 72 (36,9)	99	n. e. 18 (18,2)	1,92 [1,17; 3,33]; 0,012 <sup>e</sup>
Gesamt					1,90 [1,34; 2,68]; < 0,001 <sup>i</sup>
Abbruch wegen UEs					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 8 (5,9)	128	n. e. 2 (1,6)	1,96 [0,44; 13,68]; 0,528 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 21 (10,8)	99	n. e. 2 (2,0)	3,71; [1,07; 23,40]; 0,063 <sup>e</sup>
Gesamt					2,79 [0,89; 8,80]; 0,080 <sup>i</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Olaparib		Placebo <sup>a</sup>		Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 8 (5,9)	128	n. e. 1 (0,8)	6,43 [1,14; 120,22]; 0,032 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 38 (19,5)	99	n. e. 2 (2,0)	9,18 [2,81; 56,51]; < 0,001 <sup>e</sup>
Gesamt					8,27 [2,34; 29,20]; 0,001 <sup>i</sup>
<b>Übelkeit</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	0,3 [k. A.] 96 (70,6)	128	n. e. 46 (35,9)	2,81 [1,98; 4,04]; < 0,001 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	0,3 [k. A.] 148 (75,9)	99	n. e. 33 (33,3)	3,51 [2,43; 5,21]; < 0,001 <sup>e</sup>
Gesamt					3,12 [2,40; 4,04]; < 0,001 <sup>i</sup>
<b>Erbrechen</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 48 (35,3)	128	n. e. 18 (14,1)	2,44 [1,44; 4,32]; < 0,001 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 73 (37,4)	99	n. e. 19 (19,2)	1,87 [1,15; 3,19]; 0,019 <sup>e</sup>
Gesamt					2,12 [1,46; 3,07]; < 0,001 <sup>i</sup>
<b>myelodysplastisches Syndrom</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 0 (0)	128	n. e. 1 (0,8)	n. b.
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 1 (0,5) <sup>j</sup>	99	n. e. 0 (0) <sup>j</sup>	n. b.
<b>akute myeloische Leukämie</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 0 (0)	128	n. e. 0 (0)	n. b.
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 1 (0,5) <sup>j</sup>	99	n. e. 0 (0) <sup>j</sup>	n. b.
<b>Pneumonitis</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	136	n. e. 1 (0,7)	128	n. e. 1 (0,8)	0,91 [0,04; 23,06]; 0,919 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 3 (1,5) <sup>k</sup>	99	n. e. 0 (0)	n. b.

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) (Fortsetzung)

<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3)</p> <p>b: Datenschnitt 09.05.2016</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen durch den pU adjustiert für jüdische Abstammung (ja / nein), Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (&gt; 6–12 Monate vs. &gt; 12 Monate) und objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR)</p> <p>d: Datenschnitt 19.09.2016</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (&gt; 6–12 Monate vs. &gt; 12 Monate)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI, adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (&gt; 6–12 Monate vs. &gt; 12 Monate), stratifiziert nach Studie</p> <p>g: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>h: UEs mit 30 Tagen Nachbeobachtung nach Abbruch der Behandlung, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung</p> <p>i: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode)</p> <p>j: &gt; 30 Tage nach Behandlungsende hatten ein myelodysplastisches Syndrom 0 (Olaparib) vs. 3 weitere Patientinnen (Placebo) und eine akute myeloische Leukämie 1 Patientin (Olaparib) vs. 1 Patientin (Placebo)</p> <p>k: einschließlich 1 Patientin mit strahlenbedingter Pneumonitis</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; CR: Complete Response; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PR: Partial Response; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
---

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös )

Endpunktkategorie Endpunkt Subskalen Studie	Olaparib			Placebo <sup>a</sup>			Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung nach 12 bzw 24 Monaten MW <sup>c</sup> (SE)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung nach 12 bzw. 24 Monaten MW <sup>c</sup> (SE)	
<b>Morbidity</b>							
Gesundheitszustand EQ-5D VAS <sup>d</sup> über 24 Monate							
Studie 19	Endpunkt nicht erhoben						
SOLO2 <sup>e</sup> (Beobachtung über Progression hinaus)	186	75,6 (17,63)	0,23 (0,90)	96	77,2 (15,62)	-5,00 (1,36)	5,23 [2,02; 8,44]; 0,002 Hedges' g: 0,40 [0,15; 0,65]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
FACT-O Gesamtscore <sup>d</sup> über 24 Monate							
Studie 19 <sup>f</sup>	k. A.						
SOLO2 <sup>e</sup> (Beobachtung über Progression hinaus)	182	114,43 (19,31)	-4,26 (0,89)	93	116,56 (17,24)	-6,13 (1,34)	1,86 [-1,31; 5,04]; 0,249
über 12 Monate							
Studie 19 <sup>f</sup> (Beobachtung bis Progression)	112	121,89 (17,32)	-2,89 (1,04)	108	119,73 (17,41)	-2,74 (1,10)	-0,15 [-3,13; 2,83]; 0,922
FACT-O Subskalen <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)							
körperliches Wohlbefinden							
Studie 19 <sup>f</sup>	116 <sup>g</sup>	23,93 (3,73)	k. A.	116 <sup>g</sup>	23,24 (4,00)	k. A.	k. A.
SOLO2 <sup>e</sup>	keine verwertbaren Daten						
soziales Wohlbefinden							
Studie 19 <sup>f</sup>	117 <sup>g</sup>	23,12 (4,63)	k. A.	116 <sup>g</sup>	21,89 (5,28)	k. A.	k. A.
SOLO2 <sup>e</sup>	keine verwertbaren Daten						
emotionales Wohlbefinden							
Studie 19 <sup>f</sup>	116 <sup>g</sup>	17,18 (4,90)	k. A.	114 <sup>g</sup>	16,34 (4,01)	k. A.	k. A.
SOLO2 <sup>e</sup>	keine verwertbaren Daten						

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös ) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subskalen Studie	Olaparib			Placebo			Olaparib vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung nach 12 bzw 24 Monaten MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung nach 12 bzw. 24 Monaten MW <sup>b</sup> (SE)	
funktionales Wohlbefinden							
Studie 19 <sup>f</sup>	117 <sup>g</sup>	19,48 (5,33)	k. A.	114 <sup>g</sup>	19,87 (5,39)	k. A.	k. A.
SOLO2 <sup>e</sup>	keine verwertbaren Daten						
zusätzliche Anliegen							
Studie 19 <sup>f</sup>	116 <sup>g</sup>	38,20 (4,84)	k. A.	112 <sup>g</sup>	38,01 (4,69)	k. A.	k. A.
SOLO2 <sup>e</sup>	keine verwertbaren Daten						
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) b: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. c: MMRM adjustiert für Baselinewert und Baseline/Visite-Interaktion d: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention. e: Datenschnitt 19.09.2016 f: Datenschnitt 30.06.2010 g: Anzahl der Patientinnen, die einen Baselinewert hatten BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und der eingeschränkten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – wie in den Abschnitten 2.3.1.2.3 und 2.3.2.2 dargelegt – für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich stark unterschiedliche absolute Risiken zwischen den Studien 19 und SOLO2 (Studie 19: etwa 45 % vs. Studie SOLO2: etwa 80 % nach etwa 2,8 Jahren). Diese deuten ohne Weiteres auf relevante Unterschiede zwischen den Studien hin. Mögliche Gründe für solche Unterschiede sind unter anderem: 1) Art der Mutation, 2) Unterschiede in der Weiterversorgung mit Folgetherapien, 3) Zeit der Durchführung, 4) regionale Unterschiede sowie weitere nicht erhobene und deshalb unbekanntere versorgungsrelevante Parameter. Aufgrund der jedoch ansonsten homogenen

Datenlage werden im vorliegenden Fall die Daten der 2 Studien dennoch metaanalytisch zusammengefasst und die Ergebnisse bei fehlender Heterogenität zur Bestimmung der Effektstärke herangezogen.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo. In der Studie 19 zeigt sich nach einer etwa 8-jährigen Beobachtungsdauer ein Überlebensvorteil für Olaparib von ungefähr 2 Monaten. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Studien 19 und SOLO2 zwar nicht metaanalytisch zusammenfasst, aber in der Gesamtschau der beiden Gesamtpopulationen sowie der Population der Patientinnen mit BRCA-Mutation der Studie 19 einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

## **Morbidität**

### ***Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)***

Der Gesundheitszustand wurde nur in der Studie SOLO2 erhoben, dort erfasst über die EQ-5D VAS. Der Erhebungszeitraum umfasste dabei auch einen Zeitraum nach Progression. Es zeigt sich in der Studie SOLO2 über einen Zeitraum von 24 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der allerdings die Zeit bis zur 1. Verschlechterung beziehungsweise Verbesserung mit einer nicht validierten Minimal important Difference (MID) zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht, wie aus einem Abgleich mit den Modul 5-Unterlagen hervorgeht.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien (Studie 19 und Studie SOLO2) über den Gesamtscore des Fragebogens FACT-O erfasst. Der Erhebungszeitraum war dabei zwischen den Studien unterschiedlich. Er umfasste in Studie SOLO2 auch einen Zeitraum nach Progression, während er in Studie 19 auf die Zeit bis zur Krankheitsprogression beschränkt war. Auswertungen über einen Zeitraum von 24 Monaten liegen nur für die Studie SOLO2 vor. Für die Studie 19 liegen Auswertungen über einen Zeitraum von 12 Monaten vor. Sowohl in der Studie 19 als auch in der Studie SOLO2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der allerdings für beide Studien die Zeit bis zur 1. Verschlechterung beziehungsweise Verbesserung mit einer nicht validierten MID zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht, wie aus einem Abgleich mit den Modul 5-Unterlagen hervorgeht.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), SUEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Olaparib gegenüber Placebo. Beim Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ist dieser Unterschied in der Metaanalyse der Studien statistisch signifikant. Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs ist der Unterschied in der Metaanalyse der Studien jeweils nicht statistisch signifikant. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der unter Betrachtung der zwischen den Behandlungsarmen vergleichbaren Lebensqualität für die Endpunkte zu Nebenwirkungen zusammengefasst keinen Zusatznutzen für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten ableitet.

#### ***Spezifische UEs***

##### ***Anämie (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Übelkeit und Erbrechen***

Die spezifischen UEs Übelkeit und Erbrechen werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da die in diese Endpunkte eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren. Von den Anämien werden nur solche mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für diese spezifischen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Dabei zeigt sich für Übelkeit in der Studie 19 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studienbeginn (> 6 bis 12 Monate / > 12 Monate). Da sich in der Studie SOLO2 jedoch keine

solche Effektmodifikation zeigt, werden zur Ableitung des Zusatznutzens die Daten der Gesamtpopulationen herangezogen.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zur Ableitung des Zusatznutzens keine spezifischen UEs heranzieht.

#### *Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie und Pneumonitis*

Für die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie und Pneumonitis zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zur Ableitung des Zusatznutzens keine spezifischen UEs heranzieht.

#### **2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)**

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65, ≥ 65)
- Region (Europa, Rest der Welt), vorliegend nur für Studie SOLO2
- Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studienbeginn (> 6 bis 12 Monate, > 12 Monate)
- zytoreduktive Operation nach letzter Progression (ja, nein), vorliegend nur für Studie SOLO2
- Anzahl vorangehender Chemotherapien (2, ≥ 3), vorliegend nur für Studie 19
- Anzahl vorangehender platinhaltiger Chemotherapien (2, 3, ≥ 4), vorliegend nur für Studie SOLO2
- objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studienbeginn (CR, PR)
- BRCA-Status (BRCAm, BRCAwt/VUS), vorliegend nur für Studie 19
- BRCA-Status (gBRCA, sBRCA, BRCA-Mutation nachgewiesen im Tumor mit unbekanntem Keimbahn-Mutations-Status [tBRCA], BRCAwt/VUS), vorliegend nur für Studie 19

Für das Merkmal BRCA-Mutationsstatus (BRCAm, BRCAwt/VUS) legt der pU keinen Interaktionstest zur Studie 19 vor, sondern leitet ohne auf Interaktion nach diesem Merkmal getestet zu haben einen Zusatznutzen übergeordnet für das gesamte Anwendungsgebiet

unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus ab. In der vorliegenden Dossierbewertung wurden die Ergebnisse auf relevante Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation überprüft. Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation wurden kaum eingeschlossen, die Subgruppenanalysen zu dem Merkmal BRCA-Status (gBRCA, sBRCA, tBRCA, BRCAwt/VUS) sind deshalb nicht aussagekräftig.

Für eine Reihe weiterer Subgruppenmerkmale – wie insbesondere auch für das Merkmal Region – sind nur für 1 Studie Subgruppenanalysen verfügbar (siehe oben). Da der pU zur Auswertung der Endpunkte FACT-O und EQ-5D VAS die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung heranzieht, fehlen für diese Endpunkte Subgruppenanalysen für die Auswertungen der mittleren Änderung von Studienbeginn über 12 bzw. 24 Monate.

Da für Studie 19 keine Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Region (Europa / Rest der Welt) vorliegt, können für diese regional unterschiedliche Effekte nicht ausgeschlossen werden. Diese Unklarheit besteht insbesondere, da im Studienprotokoll keine Vorgabe für die Entscheidung über Folgetherapien oder andere versorgungsrelevante Parameter gemacht wurde.

Der pU führt zudem alle vorliegenden Interaktionstests für jede Studie separat durch. Eine Methodik für studienübergreifende Aussagen legt der pU nicht vor. Für die vorliegende Bewertung werden daher eigene Interaktionstests auf Metaebene der beiden Studien mittels Q-Test durchgeführt, wenn in beiden Studien jeweils eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation vorliegt.

Gemäß der oben beschriebenen Methodik wurde keine relevante Effektmodifikation identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

#### **2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Olaparib vs. Placebo<sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Studie 19: Median: 29,8 vs. 27,8 HR: 0,73 [0,55; 0,95] p = 0,021 Studie SOLO2: Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,50; 1,31] p = 0,427 Gesamt: HR: 0,74 [0,59; 0,94] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Morbidität</b>		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>d</sup>		
über 24 Monate (Beobachtung über Progression hinaus)	Studie SOLO2: MW: 0,23 vs. -5,00 MD: 5,23 [2,02; 8,44] p = 0,002 Hedges' g: 0,40 [0,15; 0,65] <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-O Gesamtscore		
über 24 Monate (Beobachtung über Progression hinaus)	Studie SOLO2: MW: -4,26 vs. -6,13 MD: 1,86 [-1,31; 5,04] p = 0,249	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
über 12 Monate (Beobachtung bis Progression)	Studie 19 MW: -2,89 vs. -2,74 MD: -0,15 [-3,13; 2,83] p = 0,922	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	Studie 19: Median: 67,9 vs. 42,0 HR: 1,61 [0,79; 3,46] p = 0,218 Studie SOLO2: Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,64 [0,79; 3,84] p = 0,234 Gesamt: HR: 1,62 [0,94; 2,81] p = 0,083	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Studie 19: Median: 22,9 vs. n. e. HR: 1,88 [1,20; 3,01] p = 0,013 Studie SOLO2: Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,92 [1,17; 3,33] p = 0,012 Gesamt: HR: 1,90 [1,34; 2,68] HR: 0,53 [0,37; 0,74] <sup>f</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	Studie 19: Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,96 [0,44; 13,68] p = 0,528 Studie SOLO2: Median: n. e. vs. n. e. HR: 3,71; [1,07; 23,40] p = 0,063 Gesamt: HR: 2,79 [0,89; 8,80] p = 0,080	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
spezifische UEs		
Anämie (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Studie 19: Median: n. e. vs. n. e. HR: 6,43 [1,14; 120,22] p = 0,032 SOLO2: Median: n. e. vs. n. e. HR: 9,18 [2,81; 56,51] p < 0,001 Gesamt: HR: 8,27 [2,34; 29,20] HR: 0,12 [0,03; 0,43] <sup>f</sup> p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Übelkeit	Studie 19: Median: 0,3 vs. n. e. HR: 2,81 [1,98; 4,04] p < 0,001 Studie SOLO2: Median: 0,3 vs. n. e. HR: 3,51 [2,43; 5,21] p < 0,001 Gesamt: HR: 3,12 [2,40; 4,04] HR: 0,32 [0,25; 0,42] <sup>f</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
Erbrechen	Studie 19: Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,44 [1,44; 4,32] p < 0,001 Studie SOLO2: Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,87 [1,15; 3,19] p = 0,019 Gesamt: HR: 2,12 [1,46; 3,07] HR: 0,47 [0,33; 0,69] <sup>f</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
myelodysplastisches Syndrom	Studie 19: Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b. Studie SOLO2: Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
akute myeloische Leukämie	Studie 19: Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b. Studie SOLO2: Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis	Studie 19: Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,91 [0,04; 23,06] p = 0,919 Studie SOLO2: Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) (Fortsetzung)

<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3)</p> <p>b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>d: Endpunkt in der Studie 19 nicht erhoben</p> <p>e: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>f: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; MW: Änderung nach 24 Monaten; MD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
---

### 2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	
	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ darunter Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>
	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übelkeit, Erbrechen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: jeweils beträchtlich</li> </ul>
<p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der Gesamtschau ergibt sich für das gesamte Anwendungsgebiet ein positiver Effekt beim Gesamtüberleben, dem verschiedene Nebenwirkungen (auch schwere) gegenüberstehen. Daten zu Nebenwirkungen, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Weiterversorgung, beispielsweise mit Folgetherapien, nach Krankheitsprogression liegen nur unvollständig vor.

Die großen Effekte bei den Nebenwirkungen relativieren den Zusatznutzen beim Gesamtüberleben, stellen ihn jedoch nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus mit seröser Histologie (gesamtes Anwendungsgebiet ohne Patientinnen mit nicht serösem Ovarialkarzinom) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Dieser Zusatznutzen gilt übergeordnet für alle Fragestellungen unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus für Patientinnen mit seröser Histologie, da die vorliegenden Daten keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation zeigen. Für Patientinnen mit nicht seröser Histologie liegen keine relevanten Daten vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)**

#### **Studie SOLO2**

AstraZeneca. Olaparib treatment in BRCA mutated ovarian cancer patients after complete or partial response to platinum chemotherapy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 15.03.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874353>.

AstraZeneca. A phase III randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in platinum sensitive relapsed BRCA mutated ovarian cancer patients who are in complete or partial response following platinum based chemotherapy: study D0816C00002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

AstraZeneca. A phase III randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in platinum sensitive relapsed BRCA mutated ovarian cancer patients who are in complete or partial response following platinum based chemotherapy: study D0816C00002; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

AstraZeneca. A phase III randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in platinum sensitive relapsed BRCA mutated ovarian cancer patients who are in complete or partial response following platinum based chemotherapy: China cohort; study D0816C00002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

AstraZeneca. A phase III randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in platinum sensitive relapsed BRCA mutated ovarian cancer patients who are in complete or partial response following platinum based chemotherapy: study D0816C00002; clinical study report; section 11 figures [unveröffentlicht]. 2016.

Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM et al. Correction: "Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial" (Lancet Oncol 2017; 18(9): 1274-1284). Lancet Oncol 2017; 18(9): e510.

Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18(9): 1274-1284.

### **Studie 19**

AstraZeneca. Assessment of efficacy of AZD2281 in platinum sensitive relapsed serous ovarian cancer: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 16.03.2018]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00753545?term=D0810C00019&rank=1>.

AstraZeneca. 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: study D0810C00019; clinical study report; edition 3 [unveröffentlicht]. 2013.

AstraZeneca. 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: study D0810C00019; clinical study report addendum 3 [unveröffentlicht]. 2016.

AstraZeneca. 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: study D0810C00019; post-hoc analyses for benefit assessment pursuant to section 35a of the German Social Code Book V (SGB V) [unveröffentlicht]. 2015.

AstraZeneca. 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: study D0810C00019; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Dougherty BA, Lai Z, Hodgson DR, Orr MCM, Hawryluk M, Sun J et al. Biological and clinical evidence for somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 as predictive markers for olaparib response in highgrade serous ovarian cancers in the maintenance setting. Oncotarget 2017; 8(27): 43653-43661.

Hettle R, Borrill J, Suri G, Wulff J. Estimating health-state utility values for patients with recurrent ovarian cancer using Functional Assessment of Cancer Therapy: general mapping algorithms. Clinicoecon Outcomes Res 2015; 7: 615-627.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1382-1392.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Correction: "Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial" (*Lancet Oncol* 2014; 15(8): 852-861). *Lancet Oncol* 2015; 16(4): e158.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 852-861.

Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer* 2016; 115(11): 1313-1320.

Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1579-1589.

Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer* 2016; 122(12): 1844-1852.

### **Studie 19 und Studie SOLO2**

AstraZeneca. Studies D0810C00019 and D0816C00002: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

## **2.4 Teilfragestellungen 1a (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet: BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) und 1b (ursprüngliches Anwendungsgebiet: BRCAm, serös)**

Bezogen auf die Teilfragestellungen 1a und 1b der vorliegenden Nutzenbewertung (Bewertung des ursprünglichen sowie des neu hinzugekommenen Anwendungsgebiets) ergeben sich aus der Bewertung des gesamten Anwendungsgebiets (Fragestellung 1) folgende Aussagen:

- Bei Patientinnen mit seröser Histologie zeigen sich keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation. In der vorliegenden Datensituation wird daher davon ausgegangen, dass keine relevante Interaktion durch den BRCA-Mutationsstatus vorliegt.
- Für Patientinnen mit nicht seröser Histologie liegen keine relevanten Daten vor. Damit liegen auch keine Daten vor, anhand derer eine Übertragbarkeit der bei Patientinnen mit seröser Histologie beobachteten Ergebnisse möglich wäre.

Aussagen zum Zusatznutzen für die Teilfragestellungen 1a und 1b lassen sich daher auf Basis der Bewertung des gesamten Anwendungsgebiets (Fragestellung 1 in Abschnitt 2.3) treffen. Hieraus ergibt sich

- für Teilfragestellung 1a (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet):
  - bei Patientinnen mit seröser Histologie und BRCA-Wildtyp ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
  - bei Patientinnen mit nicht seröser Histologie unabhängig vom Mutationsstatus kein Beleg für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
- für Teilfragestellung 1b (ursprüngliches Anwendungsgebiet):
  - bei Patientinnen mit seröser Histologie und BRCA-Mutation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nachfolgend sind ergänzend weitere Informationen zu den Teilfragestellungen 1a und 1b bezüglich der Datenverfügbarkeit und der Ergebnisse dargestellt.

### **Datenverfügbarkeit**

Für die Teilfragestellungen 1a und 1b sind auch die Studien 19 und SOLO2 relevant, wobei je nach Teilfragestellung lediglich Teilpopulationen der beiden Studien herangezogen werden. Die Datenverfügbarkeit je Anwendungsgebiet zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: Datenverfügbarkeit je Fragestellung

Fragestellung	Indikation	verfügbare Daten	
		Studie 19	Studie SOLO2
1	<b>Gesamtes Anwendungsgebiet</b>		
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade nicht serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus	–	–
1a	<b>Neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet</b>		
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-Wildtyp (nicht BRCA-mutierten) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup>	BRCAwt/VUS	–
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade nicht serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus	–	–
1b	<b>Ursprüngliches Anwendungsgebiet</b>		
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/ oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup>	BRCAm	Gesamtpopulation
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt/VUS: BRCA-Wildtyp und BRCA-Mutation unklarer Signifikanz			

**Teilfragestellung 1a (BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös)**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib bei Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines BRCA-wildtyp serösen Ovarialkarzinoms wird die Teilpopulation der Patientinnen mit Wildtyp des BRCA-Gens (nicht mutiertem BRCA-Gen) oder mit einer BRCA-Mutation unklarer Signifikanz (BRCAwt/VUS) aus Studie 19 herangezogen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines nicht serösen Ovarialkarzinoms unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus liegen keine relevanten Daten vor. Zwar wurden in Studie SOLO2 Patientinnen mit nicht seröser Histologie eingeschlossen. Allerdings war dies nur eine kleine Stichprobe von 25 Patientinnen (etwa 9 % der Gesamtpopulation der Studie SOLO2), die zudem unausgewogen verteilt ist (im Olaparib-Arm: 6,1 % der Patientinnen, im Vergleichsarm: 13,1 % der Patientinnen). Darüber hinaus sind die Daten zu dieser Subpopulation im Dossier des pU unvollständig.

### ***Teilfragestellung 1b***

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten serösen Ovarialkarzinoms ist aus Studie 19 die Teilpopulation der Patientinnen mit BRCA-Mutation relevant. Da in Studie SOLO2 wie bei Teilfragestellung 1a ausgeführt fast ausschließlich Patientinnen mit seröser Histologie waren (> 80 %) und nahezu alle Patientinnen eine bekannte BRCA-Mutation hatten, ist genauso wie für die übergeordnete Fragestellung 1 auch für Teilfragestellung 1b die Gesamtpopulation relevant.

### **Patientencharakteristika**

Angaben zu den Patientencharakteristika der jeweiligen Teilpopulationen finden sich in Anhang B in Tabelle 31 (Teilfragestellung 1a) und Tabelle 38 (Teilfragestellung 1b).

### **Ergebnisse**

Angaben zu den Ergebnissen in den jeweiligen Teilpopulationen finden sich in ebenfalls in Anhang B in Tabelle 32 und Tabelle 33 (Teilfragestellung 1a) sowie in Tabelle 39 und Tabelle 40 (Teilfragestellung 1b). Kaplan-Meier-Kurven dazu sind in den Anhängen B.2.1 (Teilfragestellung 1a) und B.2.2 (Teilfragestellung 1b) zu finden. Forest Plots für zu Teilfragestellung 1b selbst gerechneten Metaanalysen sind in Anhang B.3 dargestellt.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	<b>Gesamtes Anwendungsgebiet</b>		
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade <b>serösen</b> epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus <sup>c</sup> darunter: 1a Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines BRCA-Wildtyp (nicht BRCA-mutierten) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet) 1b Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/ oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> (ursprüngliches Anwendungsgebiet)	Beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade <b>nicht serösen</b> epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus darunter: 1a Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade nicht serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet)	Beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. c: Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 wurden in den eingeschlossenen Studien nur in geringem Umfang untersucht. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS $\geq 2$ übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen			

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Gesamtheit aller Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv unabhängig von BRCA-Mutationsstatus und Histologie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Zudem unterscheidet der pU nicht zwischen den Patientenpopulationen gemäß Fragestellungen dieser Nutzenbewertung.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

Der pU bewertet den Zusatznutzen von Olaparib übergeordnet für das gesamte Anwendungsgebiet (Fragestellung 1) und nicht darüber hinaus für das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet (Teilfragestellung 1a) und das ursprüngliche Anwendungsgebiet (Teilfragestellung 1b) separat. Die Ergebnisse zu den für die Teilfragestellungen 1a und 1b relevanten Patientenpopulationen stellt er begleitend dar. Die folgenden Kommentare beziehen sich deshalb, sofern nicht anders angegeben, auf das gesamte Anwendungsgebiet (Fragestellung 1).

### **2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt das Beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens liefert der pU nicht. Er führt die Auslegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtung“ aus der Beratung zur vorangegangenen Nutzenbewertung aus dem Jahr 2012 an [5]. Beobachtung ist dabei operationalisiert als keine regelhaft durchzuführenden konkreten Maßnahmen wie z. B. Kontrollen von Biomarkern. Die Behandlung soll patientenindividuell, symptomorientiert und nach Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des Arztes erfolgen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung findet sich eine Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studien 19 und SOLO2 in Abschnitt 2.3.1.2.3.

### **2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### ***Fragestellung***

Die Fragestellung des pU ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten im gesamten Anwendungsgebiet, das heißt bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (CR oder PR).

Der pU bewertet damit den Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht je Fragestellung dieser Nutzenbewertung, sondern lediglich übergeordnet für das gesamte Anwendungsgebiet (Fragestellung 1). Er argumentiert, dass

dieses Anwendungsgebiet das ursprüngliche Anwendungsgebiet (Teilfragestellung 1b) und das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet (Teilfragestellung 1a) vollumfänglich beinhaltet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolge aus medizinisch-wissenschaftlichen Erwägungen, die er nicht weiter erläutert, und unter Berücksichtigung der besonderen Verfahrens- und Zulassungskonstellation übergeordnet für das gesamte neue Anwendungsgebiet. Er erläutert, dass das Dossier Daten von Patientinnen unabhängig von einer BRCA-Mutation umfasse, sowie begleitend auch Daten von Patientinnen mit BRCA-Mutation. Die Bewertung soll auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) erfolgen.

Dieses Vorgehen des pU ist nicht ausreichend. Zwar umfasst das gesamte Anwendungsgebiet das ursprüngliche Anwendungsgebiet vollumfänglich, jedoch unterscheiden sich die Patientenpopulationen hinsichtlich BRCA-Mutationsstatus und Histologie. Es ist deshalb zu prüfen, ob Daten in ausreichender Menge für die untersuchten Teilpopulationen vorliegen und wenn ja, ob relevante Interaktionen zwischen den Teilpopulationen vorliegen.

### ***Einschlusskriterien***

Die vom pU im Modul 4 A angeführten Ein- und Ausschlusskriterien sind geeignet, fragestellungsübergreifend relevante Studien zu identifizieren. Da der pU nur das gesamte Anwendungsgebiet (Fragestellung 1) betrachtet, legt er auch nur für diese Fragestellung Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien fest. Das Vorgehen des pU führt nicht zu einem Ausschluss von relevanten Studien.

### **2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

### **Verzerrungsaspekte**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist methodisch sachgerecht. Der pU unterscheidet allerdings in seinem Dossier bei der Bewertung des Verzerrungspotenzial nicht die unterschiedlichen Fragestellungen. Für die Nutzenbewertung wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial unabhängig von den Fragestellungen bewertet. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird jeweils für die Ergebnisse in den einzelnen Fragestellungen bewertet.

### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

#### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, Detailinformationen zu Design und Methodik für alle zum gesamten Anwendungsgebiet relevanten Studien zu extrahieren und gemäß den Punkten 2b bis 14 des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements einschließlich CONSORT-Flow-Chart für den Patientenfluss zu beschreiben. Diese Angabe ist korrekt.

#### ***Patientencharakteristika***

Der pU führt die Merkmale auf, anhand derer er die Patientinnen in den eingeschlossenen Studien 19 und SOLO2 charakterisiert. Diese stellt er zu den für diese Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulationen dar. Zur Teilpopulation der Patientinnen mit nicht serösem Ovarialkarzinom aus Studie SOLO2 macht der pU keine Angabe. Die vom pU ausgewählten Merkmale gewährleisten eine weitgehende Charakterisierung der Populationen, sie wurden lediglich um die Angabe der Art des BRCA-Mutationsstatus (gBRCA vs. sBRCA vs. tBRCA vs. fehlend) sowie das FIGO-Stadium bei Diagnose ergänzt.

#### ***Endpunkte***

Der pU führt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) die von ihm betrachteten aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte auf und gibt an, deren Patientenrelevanz und Validität zu begründen.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 erläutert.

#### **Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

#### ***Metaanalysen***

Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.3 an, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der 2 identifizierten Studien – Studie 19, Studie SOLO2 sowie der Kohorte in China der Studie SOLO2 – nicht erfolgen sollte. Als Gründe gibt der pU einerseits methodische Aspekte von Metaanalysen bei wenigen Studien an. Des Weiteren führt er die unterschiedlichen Beobachtungszeiten sowie Unterschiede bei den Einschlusskriterien und bei den Baseline-

charakteristika der Studienpopulationen an. Demzufolge sind keine Angaben zu der Methodik zur Erstellung von Metaanalysen im Dossier enthalten. Dem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Zwar wird dem pU zugestimmt, dass die Verwendung der Kohorte in China der Studie SOLO2 aufgrund der Größe der Population und der kurzen Beobachtungsdauer nicht angemessen ist (siehe Tabelle 6). Jedoch sprechen die genannten Aspekte nicht dagegen, eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien 19 und SOLO2 durchzuführen. Da zu den relevanten Endpunkten zeitadjustierte Analysen (Effektmaß Hazard Ratio) vorliegen, sind die unterschiedlichen Beobachtungszeiten unter der Cox-Proportional-Hazards-Annahme zunächst metaanalytisch zusammenfassbar. Sofern heterogene Ergebnisse beobachtet werden, können Unterschiede in den Einschlusskriterien und in den Baselinecharakteristika der Studienpopulationen diskutiert werden.

Für Fragestellung 1 stellt der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben das Ergebnis einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien 19 und SOLO2 dar. In Teilfragestellung 1b findet sich das entsprechende Ergebnis in den Zusatzanalysen in Modul 5. Die metaanalytischen Berechnungen beruhen auf Auswertungen individueller Patientendaten (IPD). Angaben zu einer möglichen Heterogenität der Analysen macht der pU nicht. Die Ergebnisse der IPD-Analysen werden für die Bewertung herangezogen. Zur Untersuchung der Heterogenität werden eigene Berechnungen durchgeführt. Für alle weiteren in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte, werden, falls die entsprechenden Daten vorliegen, eigene Metaanalysen und Untersuchungen zur Heterogenität durchgeführt. Im Fall von 2 Studien wird dabei als pragmatische Lösung ein Modell mit festem Effekt und Gewichtung nach inverser Varianz verwendet, wenn keine schwerwiegenden Argumente gegen dieses Modell sprechen.

### ***Sensitivitätsanalysen***

Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4 an, bei Ergebnissen mit einem hohen Verzerrungspotenzial Sensitivitätsanalysen durchzuführen. Details dieser Analysen werden in diesem Abschnitt nicht beschrieben. Der pU stellt Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PFS und zu UEs dar. Da das PFS für die vorliegende Bewertung kein relevanter Endpunkt ist, werden diese Sensitivitätsanalysen nicht kommentiert. Die Sensitivitätsanalysen für die UEs sind Analysen mit dem Effektmaß Inzidenzdichteverhältnis. Diese stellen jedoch wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den jeweiligen Therapiarmen in den 2 Studien keine angemessene Auswertung dar und sind nicht geeignet, die Ergebnisse für das Effektmaß Hazard Ratio zu unterstützen oder infrage zu stellen.

### ***Subgruppen / Effektmodifikatoren***

Das Dossier enthält in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU führte jedoch Interaktionstests für jede Studie separat durch. Eine Methodik für studienübergreifende zusammenfassende Aussagen legt der pU nicht vor. Für die vorliegende Bewertung werden daher, bei Vorliegen von 2 für

eine Fragestellung relevanten Studien, eigene Interaktionstests mit dem Q-Test anhand der Daten beider Studien durchgeführt, wenn in beiden Studien jeweils eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation vorliegt.

Die vom pU vorgelegte Auswahl an Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 kommentiert.

### ***Indirekte Vergleiche***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### **2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der pU führt eine Suche für das gesamte Anwendungsgebiet (Fragestellung 1) durch. Da Fragestellung 1 die weiteren Fragestellungen vollumfänglich beinhaltet, ist die Informationsbeschaffung adäquat.

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

#### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse für alle Fragestellungen sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde neben den eingeschlossenen Studien 19 und SOLO2 keine zusätzliche geeignete Studie identifiziert.

#### **2.6.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU für das gesamte Anwendungsgebiet (Fragestellung 1) besteht aus den Studien 19 und SOLO2. In beiden RCTs wurde Olaparib mit Placebo verglichen. Die Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet und werden, dem pU folgend, trotz bestehender Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1.2.3).

Zur Studie SOLO2 stellt der pU zusätzlich die Daten einer später gestarteten und dadurch separat untersuchten Kohorte in China (chinesische Kohorte) dar. Die Kohorte in China umfasst 32 Patientinnen, die Studiendauer betrug bis zum vorliegenden Datenschnitt (16.01.2017) etwa 1,8 Jahre. Für die Nutzenbewertung werden die Daten aus der Kohorte in China nicht berücksichtigt, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen insbesondere in Bezug auf Langzeiteffekte zu erwarten sind.

#### **2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **2.6.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

##### **Studiendesign**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten bei Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms unabhängig von BRCA-Mutationsstatus und Histologie (gesamtes Anwendungsgebiet – Fragestellung 1) schließt der pU die Studien 19 und SOLO2 ein. Das Studiendesign der beiden Studien 19 und SOLO2 ist hinreichend beschrieben.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

In beiden RCTs wurde Olaparib mit Placebo verglichen. Eine Placebobehandlung ist jedoch nicht unbeschadet mit der Nachsorgestrategie Beobachtendes Abwarten gleichzusetzen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung vorgenommene Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens und eine ausführliche Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studien ist in Abschnitt 2.3.1.2.3 zu finden.

Die Studien 19 und SOLO2 werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Mängel in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Aussagesicherheit der Studien eingeschränkt.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU gibt an, dass die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie 19 und der Hauptkohorte der Studie SOLO2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Er begründet dies mit der äquivalenten Versorgung der Patientinnen in europäischen Studienzentren, bedingt dadurch, dass die deutschen und europäischen Leitlinien für die Therapie des Ovarialkarzinoms weitgehend konform seien. Auch sei für die meisten außereuropäischen Zentren davon auszugehen, dass der Behandlungsstandard der medizinischen Versorgung in Europa entspreche. Die Patientencharakteristika der Studien 19 und SOLO2 vergleicht der pU mit denen einer Qualitätssicherungserhebung in deutschen Kliniken zum Ovarialkarzinom (QS-OVAR). Dabei stellt er keine relevanten Unterschiede fest. Allein hinsichtlich des ECOG-PS stellt der pU fest, dass in der QS-OVAR mehr Patientinnen einen ECOG-PS 2 aufwiesen als in den Studien (14 % vs. < 2%). Allerdings habe die Mehrheit der Patientinnen in der QS-OVAR wie in den beiden Studien einen ECOG-PS von 0 oder 1.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

#### **2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

#### **Endpunktübergreifend**

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Studie 19 mit niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Voice Response System (IVRS). Bei dieser Blockrandomisierung wurde stratifiziert nach jüdischer Abstammung (ja / nein), der Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate) und dem objektiven Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR). Aufgrund fehlerhafter Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren in das IVRS wurden

in der gesamten Studienpopulation hohe Anteile an Patientinnen nicht korrekt stratifiziert (Olaparib: 35,3 %, Placebo: 24,0 %). Die Fehler wurden im Rahmen der Qualitätskontrollen entdeckt und korrigiert. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass durch eine fehlerhafte Randomisierung ein Ungleichgewicht von prognostischen Faktoren vorliegt. Eine dadurch verursachte Verzerrung von Ergebnissen kann auch bei einer für die Stratifizierungsvariablen adjustierte statistische Analyse nicht vollständig korrigiert werden. Wie viele Patientinnen in den relevanten Teilpopulationen betroffen waren, ist nicht dargestellt. Daher wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie 19 mit hoch bewertet.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie SOLO2 bewertet der pU mit niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt.

### **Endpunktspezifisch**

#### ***Bewertung des pU***

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller berücksichtigten Endpunkte unabhängig von der Fragestellung mit niedrig. Dem Vorgehen als auch den Bewertungen wird nicht gefolgt.

Im Folgenden erfolgt endpunktweise eine Erläuterung.

#### *Studie 19*

Das Verzerrungspotenzial für alle Ergebnisse aus der Studie 19 wird aufgrund des endpunktübergreifendem hohen Verzerrungspotenzials mit hoch bewertet. Weitere Aspekte werden im Folgenden dargestellt. Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben ist potenziell verzerrt, da Patientinnen im Interventionsarm nach einem Progress, festgestellt nach RECIST, im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes außerhalb des Zulassungsstatus weiterhin Olaparib bekommen konnten. Die Anzahl der Patientinnen und die Dauer dieser Weiterbehandlung sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den UEs aus den Überlebenszeitanalysen mittels des Cox-Proportional-Hazards-Modells, mit Ausnahme des Endpunktes Abbruch wegen UEs, wird aufgrund der deutlich unterschiedlichen medianen Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen dem Interventionsarm (Fragestellung 1: 8,6 Monate; Teilfragestellung 1a: 7,5 Monate; Teilfragestellung 1b: 11,0 Monate) und dem Kontrollarm (Fragestellung 1: 4,6 Monate; Teilfragestellung 1a: 4,9 Monate; Teilfragestellung 1b: 4,6 Monate) und der sich daraus ergebenden Aspekte als potenziell hoch verzerrt bewertet. Der pU erkennt zwar diese Problematik, bewertet das Verzerrungspotenzial jedoch weiterhin mit niedrig und begründet dies damit, dass die Richtung der Verzerrung eingeschätzt werden kann. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird aufgrund des hohen endpunktübergreifendem VZP mit hoch bewertet.

Die Ergebnisse des FACT-O sind potenziell hoch verzerrt, da in der gesamten Studienpopulation mehr als 10 % fehlende und dadurch nicht berücksichtigte Patientinnen zu

Baseline vorliegen und im Studienverlauf es zu stark unterschiedlichen Rücklaufquoten zwischen den Therapiearmen kommt. Des Weiteren gab es einen ergebnisgesteuerten Abbruch der Endpunkterhebung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Amendment 4 (02.11.2010), aufgrund der Ergebnisse nach dem primären Datenschnitt für PFS.

### *SOLO2*

Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie SOLO2 ist – wie in der Studie 19 – potenziell verzerrt, da Patientinnen im Interventionsarm nach einem Progress, festgestellt nach RECIST, im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes außerhalb des Zulassungstatus weiterhin Olaparib bekommen konnten. Die Anzahl der Patientinnen und die Dauer dieser Weiterbehandlung sind nicht bekannt. Des Weiteren gibt es einen hohen Anteil an Patientinnen im Placeboarm, die nach einem Progress auf einen PARP-Inhibitor wechselten (22,2 % als 1. Folgetherapie). Der pU diskutiert diesen Aspekt an verschiedenen Stellen in seinem Dossier, lässt ihn aber nicht in die Bewertung des Verzerrungspotenzial einfließen.

Da der pU für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht die Auswertungen aus gemischten Modellen mit Messwiederholungen heranzieht, wie in dieser Nutzenbewertung, bewertet er das Verzerrungspotenzial für diese Analysen nicht. Die Ergebnisse der Auswertungen sind potenziell hoch verzerrt, da zwischen den Behandlungsarmen Unterschiede in den Anteilen an verwertbaren Daten zu den Erhebungszeitpunkten mit Differenzen bis zu ca. 35 Prozentpunkte vorliegen.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den UEs, mit Ausnahme des Endpunktes Abbruch wegen UEs, aus den Überlebenszeitanalysen mittels des Cox-Proportional-Hazards-Modells wird aufgrund der deutlich unterschiedlichen medianen Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen dem Interventionsarm (19,4 Monate) und dem Kontrollarm (5,6 Monate) und der sich daraus ergebenden Aspekte als potenziell hoch verzerrt bewertet. Der pU erkennt zwar diese Problematik, bewertet das Verzerrungspotenzial jedoch weiterhin mit niedrig und begründet dies damit, dass die Richtung der Verzerrung eingeschätzt werden kann. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs werden mit niedrig bewertet.

#### **2.6.2.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers. Es erfolgt eine Fragestellung übergreifende Kommentierung.

### **Berücksichtigte Endpunkte**

#### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In den Studien 19 und SOLO2 ist er definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache.

### **Morbidität**

- Progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben liegen die folgenden beiden Operationalisierungen vor:

- PFS1 (RECIST, Prüfarzt beurteilt und Blinded Independent Central Review (BICR) beurteilt)
- PFS2 (RECIST und / oder CA-125 und / oder Symptomatik und / oder andere, Prüfarzt beurteilt)

Das PFS1 wurde in beiden Studien (Studie 19 und SOLO2) erhoben, das PFS2 ausschließlich in Studie SOLO2. Dabei war das PFS1 in den Studien 19 und SOLO2 definiert als Zeit von Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach RECIST oder Tod jedweder Ursache. Die Operationalisierung des PFS1 in den Studien 19 und SOLO2 stützt sich auf bildgebende Verfahren und nicht auf eine von den Patientinnen wahrgenommene Symptomatik. In der vorliegenden Operationalisierung ist das PFS1 somit nicht patientenrelevant. Der Endpunkt wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Das PFS2 war in der Studie SOLO2 definiert als Zeit von Randomisierung bis zur 2. Progression oder Tod folgend auf eine erste Progression (PFS1). Für das PFS1 erfolgte die Feststellung der Krankheitsprogression ausschließlich auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST, entweder durch die Prüfarztin bzw. den Prüfarzt oder ein BICR. Die Bestimmung einer Krankheitsprogression für die Operationalisierung PFS2 war nicht eingeschränkt auf ein Kriterium, sondern erfolgte auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST und / oder aufgrund eines erhöhten CA-125-Spiegels und / oder aufgrund von nicht näher definierter Symptomatik und / oder auf Basis anderer Kriterien nach Einschätzung der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes entsprechend den lokalen klinischen Standards. Der pU wertet für das PFS2 in Modul 4 A – wie aus einem Abgleich mit den Studienunterlagen hervorgeht – die Gesamtzahl Patientinnen mit einer 2. Progression aus, unabhängig vom Progressionsgrund.

Der pU führt aus, dass sich im Gegensatz zum PFS1 das PFS2 für eine Abschätzung längerfristiger Effekte einer initialen Behandlung von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf und einer möglichen Beeinflussung der Wirksamkeit der Folgetherapie durch Olaparib eigne. Dies sollte sich aber auch in patientenrelevanten Endpunkten zum Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen. Die Operationalisierung des PFS2 in der Studie SOLO2 beruht zwar auch auf anderen Erhebungsmethoden als bildgebende Verfahren. Den Studienunterlagen nach jedoch wurde insgesamt nur für 4,2 % der Patientinnen mit einem PFS2 ein symptomatischer Progress als einer der Gründe für die Diagnose angegeben. Eine Progression gemäß RECIST-Kriterien wurde für 71 % der Patientinnen als einer der Gründe für die Diagnose eines PFS2

dokumentiert. Die übrigen Gründe waren Progression gemäß CA-125-Level (Olaparib: 4,1 %; Placebo: 4,0 %), andere Progression (Olaparib: 1,0 %; Placebo: 2,0 %) oder Tod (Olaparib: 5,6 %; Placebo: 3,0 %). Die Angabe von Gründen schloss sich zudem nicht gegenseitig aus, damit ist unklar welches Kriterium ausschlaggebend war. Das PFS2 in der vorliegenden Operationalisierung ist somit ebenfalls nicht per se patientenrelevant.

- Zeit bis zur Folgetherapie (erste und zweite): nicht eingeschlossen

In den Studien 19 und SOLO2 wurde jeweils sowohl die Zeit bis zur 1. Folgetherapie (TFST) als auch die Zeit bis zur 2. Folgetherapie (TSST) ausgewertet. Die TFST war dabei in beiden Studien operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der 1. Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo oder Tod. Analog dazu war die TSST in beiden Studien definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der 2. Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo oder Tod.

Zur Begründung der Patientenrelevanz verweist der pU darauf, dass sich Folgetherapien direkt auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patientinnen aufgrund der mit Folgetherapien verbundenen therapiebedingten Belastungen auswirken. Mögliche Vorteile von Olaparib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich daher auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Um einen solchen Nachweis zu führen, ist eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch der Studienmedikation hinaus notwendig.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie SOLO2 über die EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Als Auswertungen sind zum einen die mittlere Änderung von Studienbeginn über einen Zeitraum von 12 bzw. 24 Monaten verfügbar. Zum anderen legt der pU – wie aus einem Abgleich mit Modul 5-Unterlagen hervorgeht – Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als MID legt er post hoc eine Veränderung von 7 Punkten fest und verweist dabei auf Pickard et al. (2007) [6]. Die Arbeit von Pickard et al. ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefere Diskussion dazu ist in der Nutzenbewertung A18-33 [7] zu finden). Für die Nutzenbewertung wird daher die Auswertung der mittleren Änderung herangezogen. Es werden die Auswertungen über einen Zeitraum von 24 Monaten

gegenüber dem Ausgangswert herangezogen aufgrund des höheren Informationsgehalts im Vergleich zu den Auswertungen über einen Zeitraum von 12 Monaten.

- FACT-Ovarian Symptom Index (FOSI): nicht eingeschlossen

Der FOSI ist eine Teilmenge des FACT-O und umfasst folgende 8 Items aus den Skalen physisches Wohlbefinden (PWB) (3 Items), emotionales Wohlbefinden (EWB) (1 Item), funktionales Wohlbefinden (FWB) (1 Item) und dem Zusatzmodul des Ovarialkarzinoms (3 Items): I have a lack of energy, I have nausea, I have pain, I worry that my condition will get worse, I am content with the quality of my life right now, I have swelling in my stomach area, I have been vomiting, I have cramps in my stomach area. Diese Items beziehen sich mehrheitlich auf tumorassoziierte Symptome. Daher ordnet der pU den FOSI der Kategorie Morbidität zu. Der FOSI stellt keine Subskala des FACT-O dar, sondern nur eine Auswertungsart, die aber keinen weiteren Informationen über den FACT-O hinaus liefert. Der Endpunkt FOSI wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- FACT-O (Gesamtscore): eingeschlossen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien 19 und SOLO2 mittels des Ovarialkarzinom spezifischen Fragebogens FACT-O erhoben.

Der FACT-O setzt sich aus 5 Domänen (Subskalen) zusammen: Diese sind die 4 Subskalen des generischen Instruments FACT-G und das Zusatzmodul für Ovarialkarzinom. Die 4 Subskalen des FACT-G umfassen die Module PWB, FWB und soziales Wohlbefinden (SWB) mit jeweils 7 Items sowie die Subskala EWB mit 6 Items. Die originale indikationsspezifische Subskala für Ovarialkarzinom enthält 12 Items. Alle Items haben jeweils 5 Antwortkategorien von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr viel). Die Scores negativ formulierter Items werden vor der Bildung der Gesamtscores der Subskalen umgepolt. Höhere Werte bedeuten einen besseren Zustand bzw. eine bessere Funktionsfähigkeit. Die Erhebung erfolgt entweder über das Ausfüllen des Fragebogens durch die Patientin oder interviewbasiert. Der FACT-O beruht auf einer Selbsteinschätzung mit einer Recall-Zeit von 7 Tagen.

Wie beim EQ-5D geht auch für den FACT-O aus einem Abgleich mit Modul 5-Unterlagen hervor, dass der pU Responderanalysen – anders als er angibt – für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert vorlegt. Als MID wählt er für den FACT-O post hoc 15 Punkte mit Verweis auf eine Publikation von Osoba et al. (2005) [8]. A priori festgelegt waren sowohl in Studie 19 als auch in Studie SOLO2 andere MIDs, wobei die Festlegung der MID für Studie 19 zwischen Protokoll und statistischem Analyseplan unterschiedlich war. Für Studie SOLO2 wurde die zunächst a priori festgelegte MID mit der Begründung, dass für den FACT-O keine validierte MID existiert, durch ein Protokoll-Amendment ersatzlos gestrichen. Modul 5 beinhaltet zudem für beide Studien (Studie 19 und Studie SOLO2) Auswertungen der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert über einen Zeitraum von 12 Monaten – für Studie SOLO2 zusätzlich über

einen Zeitraum von 24 Monaten. Der Erhebungszeitraum für den FACT-O war zwischen den Studien unterschiedlich. Er umfasste in Studie SOLO2 auch einen Zeitraum nach Krankheitsprogression, während er in Studie 19 auf die Zeit bis zur Progression beschränkt war. Auswertungen der Subskalen des FACT-O, die Informationen über das Befinden der Patientinnen bezogen auf einzelne Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bieten, sind nicht verfügbar.

Die vom pU zur Begründung seiner Wahl einer MID von 15 Punkten für den FACT-O referenzierte Studie Osoba 2005, ist nicht geeignet, um eine validierte MID abzuleiten. Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass es sich bei dem allgemeinen Ansatz von Osoba 2005 (10 % der Gesamtbreite der Skala) nach aktuellem Wissensstand um den geeignetsten Ansatz handele. Es wird jedoch nicht dargelegt, warum ein universelles, indikations- und instrumentenübergreifendes Verfahren zur Bestimmung eines Responsekriteriums das derzeit geeignetste Verfahren sein soll. Darüber hinaus handelt es sich bei dem Kriterium nicht um eine MID im Sinne einer minimal wichtigen Veränderung. Für die MID-Bestimmung sind vielmehr primär ankerbasierte Verfahren zu verwenden. Auch für die in den Studienunterlagen a priori festgelegten MIDs ist die Validität nicht gezeigt. Für die Nutzenbewertung werden daher die Auswertungen der mittleren Änderung herangezogen. Aufgrund des höheren Informationsgehalts werden davon aus Studie SOLO2 diejenigen Auswertungen über einen Zeitraum von 24 Monaten herangezogen. Aus Studie 19 werden die Auswertungen über einen Zeitraum von 12 Monaten herangezogen.

Der Unterschied beim Erhebungszeitraum zwischen den Studien (Studie 19: bis Progression vs. Studie SOLO2: über Progression hinaus) führt zu einer unterschiedlichen Güte der Information für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen den Studien 19 und SOLO2. Die Daten werden deshalb nicht metaanalytisch zusammengefasst. Da für die Teilpopulation der Patientinnen mit Wildtyp des BRCA-Gens bzw. mit Mutation unklarer Signifikanz (BRCAwt/VUS) nur Daten aus Studie 19 vorliegen, besteht außerdem für diese Patientengruppe eine im Vergleich zu den Fragestellungen 1 (gesamtes Anwendungsgebiet) und 1b (ursprüngliches Anwendungsgebiet) andere Güte der Information für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

- Trial Outcome Index (TOI): nicht eingeschlossen

Wie beim FOSI handelt es sich beim TOI um eine Auswertungsart des FACT-O, die nur einzelne Komponenten des FACT-O einbezieht. Auch der TOI gibt damit im Gegensatz zu den Subskalen keinen Aufschluss über das Befinden der Patientinnen in einzelnen Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der pU ordnet den Endpunkt TOI der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Publikationen, die die Validität des Endpunkts zeigen, legt der pU nicht vor. Der Endpunkt TOI wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten in den Studienarmen der beiden relevanten Studien 19 und SOLO2 ist eine Auswahl spezifischer UEs ausschließlich auf Basis von Ereignishäufigkeiten und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen nicht sachgerecht. Die Auswahl erfolgte stattdessen unter Betrachtung der auf Basis von Überlebenszeitanalysen auf SOC- und PT-Ebene sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Darüber hinaus können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Anämie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ , PT)
- Übelkeit (PT)
- Erbrechen (PT)
- myelodysplastisches Syndrom (PT)
- akute myeloische Leukämie (PT)
- Pneumonitis (PT)

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Da der pU nur Fragestellung 1 (platinsensitive Patientinnen unabhängig von BRCA-Mutationsstatus und Histologie) gemäß den Anforderungen in der Dossievorlage bearbeitet, wählt er lediglich für diese Fragestellung Subgruppenmerkmale aus. Diese waren teilweise a priori definiert. Zusätzlich zu den Ergebnissen der Gesamtpopulationen der Studien stellt der pU die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu den für die Fragestellungen 1a und 1b relevanten Teilpopulationen aus der Studie 19 (BRCAm und BRCAwt/VUS) dar.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen vom Vorgehen des pU hinsichtlich der Auswahl relevanter Subgruppenmerkmale und der Methodik zur Überprüfung auf eine Interaktion bei Vorliegen von 2 relevanten Studien. Das Vorgehen für diese Nutzenbewertung ist in Abschnitt 2.3.2.4 beschrieben.

### **2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen.

### **2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen.

### **2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen.

### **2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beurteilt die Aussagekraft der Nachweise für das gesamte Anwendungsgebiet (Fragestellung 1) und gibt an, dass sich aus den vorgelegten Nachweisen Belege für einen Zusatznutzen ableiten lassen. Dies begründet er damit, dass 2 relevante Studien (Studie 19 und SOLO2) vorlägen, die beide in die Evidenzstufe 1b einzuordnen seien. Die Endpunkte seien unverzerrt gemessen worden.

Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Abweichend vom pU wurde die Aussagekraft der Nachweise in der vorliegenden Bewertung fragestellungsübergreifend insgesamt als ausreichend für einen Anhaltspunkt bewertet. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass in den Studien 19 und SOLO2 das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte, für die sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede ergaben, als hoch bewertet wurde. Zum anderen führen fragestellungsübergreifend die Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.1) in den beiden eingeschlossenen Studien insgesamt für alle Endpunkte zu einer niedrigen Aussagesicherheit. Abweichungen vom Vorgehen des pU zur Herleitung der Aussagekraft der Nachweise gibt es zudem bezüglich des Einschlusses von Endpunkten in die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Für Patientinnen mit nicht seröser Histologie liegen keine relevanten Daten vor.

### **2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Fragestellung 1 (Patientinnen mit platin sensitivem Rezidiv unabhängig von BRCA-Mutationsstatus und Histologie) auf Basis der Gesamtpopulationen der Studien 19 und SOLO2 in Zusammenschau mit der BRCAm-Population der Studie 19 insgesamt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Die Einstufung des Zusatznutzens begründet er mit einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie einem Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die in dieser Nutzenbewertung nicht eingeschlossenen Endpunkte PFS, PFS2, TFST und TSST. Für die patientenberichteten Endpunkte leitet er keinen Zusatznutzen ab, hebt aber hervor, dass die Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Olaparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweise, die keinerlei aktive Behandlung und folglich keine Nebenwirkungen erfahren. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen betrachtet der pU in der Gesamtschau. Nach seiner Einschätzung ergibt sich dabei unter Betrachtung der vergleichbaren Lebensqualität kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich mit Beobachtendem Abwarten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der bewerteten Fragestellungen sowie hinsichtlich der Einschätzung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien und der Relevanz von Endpunkten.

Die zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

### **2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Olaparib eingesetzt.

#### **2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

### **2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung des Ovarialkarzinoms nachvollziehbar und plausibel dar. Gemäß internationaler Klassifikationen und der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ werden Eierstock-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome seit 2014 gemeinsam klassifiziert und übergreifend unter dem Begriff Ovarialkarzinom zusammengefasst [3,9,10]. Der pU subsumiert daher im Dossier alle 3 Entitäten unter dem Begriff Ovarialkarzinom. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation für Filmtabletten, wonach Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell), angewendet wird [11]. Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Olaparib spätestens 8 Wochen nach Abschluss ihrer letzten platinbasierten Therapie beginnen [11,12]. Das seit Mai 2018 neu zugelassene Anwendungsgebiet umfasst auch das ursprüngliche Anwendungsgebiet. Daraus ergeben sich 3 Fragestellungen (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet / Teilfragestellungen 1a und 1b: neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet und ursprüngliches Anwendungsgebiet, siehe Tabelle 4). Der pU betrachtet im Folgenden formal lediglich das gesamte Anwendungsgebiet (Fragestellung 1). Der pU trifft keine explizite Aussage zur Anzahl der Patientinnen für die Fragestellungen 1a und 1b.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert den großen Bedarf an effektiven und gut verträglichen Rezidivtherapien deren Ziel die Erhaltung der erlangten Remission ist. Durch das Hinauszögern oder Vermeiden weitere Rezidive und damit in Folge auch erneute Chemotherapien soll zudem die Lebensqualität erhalten bleiben.

##### **3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt die Zielpopulation für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten:

###### **Schritt 1)**

Der pU entnimmt dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ des Robert Koch-Instituts (RKI) die prognostizierte Inzidenz von 6900 Patientinnen für das Jahr 2018 für die ICD 10-Diagnose C56 (Eierstockkrebs) [13].

## **Schritt 2)**

Die Anteile epithelialer Formen (91,2 %) und darunter aufgrund der niedrigen Invasivität nicht zu berücksichtigende Borderline-Tumore (12,5 %) entnimmt der pU einer zwischen 1992 und 1997 in den USA durchgeführten epidemiologischen Studie mit Daten von 67 746 neu an Ovarialkarzinom erkrankten Frauen [14]. Somit geht der pU davon aus, dass 78,7 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom für die weitere Bestimmung der Zielpopulation infrage kommen [15,16]. Der pU überträgt diesen Anteil auf die geschätzte Inzidenz für das Jahr 2018 (Schritt 1) und berechnet 5430 Patientinnen mit invasiv epitheliale Ovarialkarzinom.

## **Schritt 3a)**

Für die nächsten Schritte zieht der pU eine Versorgungsstrukturanalyse zur Therapie des Ovarialkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) auf Basis der AGO Qualitätssicherung (QS-OVAR) heran. Diese stellt Daten von jeweils im 3. Quartal 2004, 2008 und 2012 primär diagnostizierten Patientinnen mit epitheliale invasivem Ovarialkarzinom (n = 763, 881 und 940) bereit. Die vom pU herangezogenen Auswertung basiert auf den Daten des Patientenkollektivs aus dem Jahr 2012. Der Nachbeobachtungszeitraum ab Diagnose beträgt 4 Jahre. Von 940 Patientinnen mit Primärdiagnose Ovarialkarzinom entwickelten 273 ein platinsensitives Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms. Darunter werden die histologischen Befunde high-grade serös (Graduierung > 1, endometrioid (Graduierung 3) und klarzellig (Graduierung 3) zusammengefasst.

Anschließend wird derselben Quelle der Anteil der Patientinnen mit platinhaltiger Zweitlinientherapie entnommen. Für diese und die folgenden Betrachtungen gibt der pU an, dass Patientinnen ausgeschlossen wurden, die den Wirkstoff Bevacizumab in Kombination zur Chemotherapie erhielten, da laut Fachinformation Bevacizumab nur zur Monotherapie zugelassen ist und die Patientinnen daher nicht gleichzeitig mit Olaparib behandelt werden können [17].

Der pU gibt an, dass 87 der 273 Patientinnen mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv erneut eine platinhaltige Chemotherapie (Zweitlinientherapie) erhalten, dies entspricht einem Anteil von 9,3 % der 940 Patientinnen mit Primärdiagnose. Diesen Anteil überträgt der pU auf die 5430 Patientinnen aus Schritt 2 und ermittelt so 503 Patientinnen, die innerhalb von 4 Jahren eine platinhaltige Zweitlinientherapie zur Behandlung eines platinsensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms erhalten.

## **Schritt 3b)**

Auch die Angaben für Patientinnen, die mit einer platinhaltigen Dritt- und Viertlinientherapie behandelt werden, leitet der pU aus den Daten der QS-OVAR ab. 29 von 940 Patientinnen (3,1 %) erhalten eine platinhaltige Drittlinientherapie. Diesen Anteil überträgt der pU auf die 5430 Patientinnen aus Schritt 2 und ermittelt so 168 Patientinnen, die innerhalb von 4 Jahren eine platinhaltige Drittlinientherapie für ein platinsensitives Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms erhalten.

### **Schritt 3c)**

5 von 940 Patientinnen (0,5 %) erhalten eine platinhaltige Viertlinientherapie. Diesen Anteil überträgt der pU wieder auf die 5430 Patientinnen aus Schritt 2 und ermittelt so 29 Patientinnen, die innerhalb von 4 Jahren eine platinhaltige Viertlinientherapie für ein platinsensitives Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms erhalten.

### **Schritt 3d)**

Für die Fünftlinientherapie extrapoliert der pU Daten älterer Patientenkollektive der QS-OVAR und ermittelt unter Annahme einer exponentiellen Trendlinie einen Anteil von ca. 0,1 % an Patientinnen, die eine platinhaltige Fünftlinientherapie erhalten. Übertragen auf die 5430 Patientinnen aus Schritt 2 ermittelt der pU 8 Patientinnen die eine platinhaltige Fünftlinientherapie für ein platinsensitives Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms erhalten.

### **Schritt 4)**

Der pU addiert anschließend die Anzahl der Patientinnen mit platinhaltiger Zweitlinientherapie und weiteren Folgetherapien und ermittelt so 707 Patientinnen.

Dies entspricht 10,2 % der 6900 inzidenten Ovarialkarzinomfälle im Jahr 2018 in der Zielpopulation von Olaparib.

### **Schritt 5)**

Den Anteil der Patientinnen mit pathogenen Breast Cancer Gene (BRCA)-Mutation für die im vorangegangenen Schritt ermittelte Population gibt pU mit 37 % bis 51,3 % als Unter- und Obergrenze an. Der pU nennt hierzu keine Quellen. Laut pU war der Anteil der Patientinnen mit BRCA-Mutation zu Beginn der Studien nicht festgelegt, daher sei eine Übertragung des Anteils gerechtfertigt. Der pU berechnet 261 bis 362 inzidente Patientinnen mit high-grade epithelialen Ovarialkarzinom mit platinsensitivem Rezidiv und weiteren platinhaltigen Therapielinien und einer pathogenen BRCA-Mutation.

### **Schritt 6)**

Anschließend extrapoliert der pU anhand der verfügbaren Daten des RKI für die Jahre 2009 bis 2014 mittels linearer Regression eine geschätzte 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2018 von 19 033 Patientinnen [13,18,19]. Zur Ermittlung der Zielpopulation überträgt der pU den in Schritt 4) ermittelten Anteil von 10,2 % auf die extrapolierte 5-Jahres-Prävalenz, dies entspricht 1949 Patientinnen. Der pU weist darauf hin, dass diejenigen Patientinnen fehlen, welche erst nach dem 4. Jahr der Primärdiagnose eines Ovarialkarzinoms für Olaparib infrage kommen. Mangels alternativer Daten sieht der pU die Anzahl als Annäherung an.

### **Schritt 7)**

Des Weiteren führt der pU aus, dass auf die ermittelte Population ein Korrekturfaktor anzuwenden sei, um die im Vergleich zur Gesamtpopulation der Patientinnen mit Ovarialkarzinom möglicherweise niedrigere Überlebensrate der Zielpopulation zu berücksichtigen. Die Unterschiede hinsichtlich der Überlebensdaten bestehen laut pU in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium, der Histologie und dem Rezidivstatus. Für die Korrektur zieht der pU die Angabe des RKI zur relativen 5-Jahres-Überlebensrate des Ovarialkarzinoms von 41 % sowie eine Auswertung von Hanker et al. (2012) heran, wonach die 5-Jahres-Überlebensrate in den Folgetherapien (Zweit- bis Sechstlinientherapie) bei unter 20 % liegt [13,20]. Daraus leitet er einen Korrekturfaktor von 0,49 (entsprechend einem Verhältnis von 20 % zu 41 %) bis 1,0 ab. Angewendet auf die 1949 Patientinnen in Schritt 6) berechnet der pU eine Spanne von 951 bis 1949 Patientinnen.

### **Schritt 8)**

Im letzten Schritt setzt der pU einen Anteil von 89,3 % weiblichen GKV-Versicherten basierend auf Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes an [21,22]. Daraus resultieren 849 bis 1740 GKV-Patientinnen in der Zielpopulation für Fragestellung 1 (neu zugelassenes Anwendungsgebiet). Der pU trifft keine explizite Aussage zur Anzahl der Patientinnen für die Teilfragestellung 1a und 1b.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der GKV-Zielpopulation deckt sich in weiten Teilen mit seinem grundsätzlichen Vorgehen im Dossier aus dem Jahr 2015 [23]. Es ist unklar inwieweit sich die Subsummierung der Eileiterkarzinome und der primären Peritonealkarzinome unter dem Begriff Ovarialkarzinome bereits in den Zahlen des RKI in Schritt 1 widerspiegeln.

Die vom pU herangezogene Auswertung der QS-OVAR basieren im vorliegenden Dossier auf den Daten des Patientenkollektivs aus dem Jahr 2012 (im vorangegangenen Dossier waren es Daten des Patientenkollektivs aus dem Jahr 2008) und wurde an das neue Anwendungsgebiet angepasst. Aus diesem Grund haben sich einige Anteilswerte verändert, was gemeinsam mit der abnehmenden 5-Jahres-Prävalenz zu einer geringeren Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation führt.

Die Daten der QS-OVAR, die der pU für Schritt 3a bis 3d heranzieht, beziehen sich ausschließlich auf das Erhalten der entsprechenden Therapielinie, nicht auf das Ansprechen. Der pU weist darauf im Dossier hin und führt aus, dass ein Ansprechen in der QS-OVAR nicht dokumentiert wurde. Aus diesem Grund sind die gewonnenen Anteilswerte als Obergrenze zu betrachten.

In Schritt 5 belegt der pU seine Annahme, dass 37 % bis 51,3 % der Patientinnen eine pathogene BRCA-Mutation aufweisen. Auf Basis des vorherigen Dokuments [23] entnimmt er die Angaben vermutlich aus 2 Studien zu Olaparib, aus denen eine Unter- und Obergrenze von 38 % bis 53,5 % nachvollziehbar ist [24,25].

In Schritt 6 überträgt der pU den Anteil der Patientinnen, die aus einem Indexjahr über 4 Jahre beobachtet werden und in die Zielpopulation von Olaparib fallen, auf die 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms. Dieses Vorgehen führt zu Unsicherheit bei der Ermittlung der Zielpopulation, da die Berechnung der kumulativen Inzidenzen der 2. bis 5. Linientherapie in Schritt 4 bereits der Summe aller inzidenten Fälle in allen Krankheitsstadien entspricht. Dies gilt sofern man annimmt, dass Rezidive, die später als 4 Jahre nach einer Therapie auftreten und Rezidive, die nach einer 5. Linientherapie auftreten, zu vernachlässigen sind.

Die vom pU in Schritt 4 ausgewiesene Summe der Patientinnen (707 Patientinnen), die innerhalb des Beobachtungszeitraums von 4 Jahren die Kriterien für eine Therapie mit Olaparib erfüllen, entspricht damit der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation für das gesamte Anwendungsgebiet (631 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation entsprechend einem GKV-Anteil von 89,3 % laut pU). Aufgrund der oben beschriebenen Einschränkung ist die Angabe als Obergrenze zu betrachten.

Der pU trifft keine explizite Aussage zur Anzahl der Patientinnen für die Teilfragestellung 1a und 1b. An unterschiedlichen Stellen weist er auf den Anteil der Patientinnen mit BRCA-Mutation hin, berücksichtigt jedoch nicht den Anteil an Ovarialkarzinomen mit seröser Histologie.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

Der pU geht aufgrund der Angaben des RKI zum Rückgang der 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland zwischen 2009 und 2014 und seiner Extrapolation auf Basis dieser Daten davon aus, dass auch in den kommenden 5 Jahren die 5-Jahres-Prävalenz um jährlich ungefähr 409 Patientinnen abnimmt.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten festgelegt. Der pU weist darauf hin, dass die Zusammensetzung der Maßnahmen sowie deren Häufigkeit dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Patientinnen angepasst werden. Daher gibt er an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angabe des pU zur Behandlungsdauer von Olaparib entspricht den Fachinformationen [11,12]. Laut Fachinformationen „wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung fortzuführen“. Der pU nimmt daher eine kontinuierliche Behandlung an.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Olaparib entsprechen den Fachinformationen [11,12]. Die empfohlene Dosis beträgt 2-mal täglich 300 mg Filmtabletten bzw. 2-mal täglich 400 mg Hartkapseln.

### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Olaparib in Höhe von 6347,23 € pro Packung sowohl für Filmtabletten als auch für Hartkapseln geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2018 wieder. Der pU berücksichtigt dabei korrekt die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die vom pU angegebenen Kosten für die Untersuchung des großen Blutbilds ergeben sich aus den Fachinformationen, sind nachvollziehbar und entsprechen dem aktuellen Stand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes [26].

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Olaparib Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 82 782,18 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben sind plausibel. Für die einzelnen Fragestellungen ergeben sich keine abweichenden Kosten.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass ein Großteil der infrage kommenden Patientinnen mit Olaparib behandelt wird. Quantitativen Angaben zum Versorgungsanteil macht er nicht. Der pU weist auf Kontraindikationen aus den Fachinformationen hin, macht jedoch keine Aussage zum Anteil der betroffenen Patientinnen.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Übertragung des Anteils der Patientinnen, die aus einem Indexjahr über 4 Jahre beobachtet werden und in die Zielpopulation von Olaparib fallen, auf die 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms, führt aus den oben beschriebenen Gründen zu Unsicherheit (siehe Abschnitt Bewertung des Vorgehens des pU auf Seite 80).

Für die Zielpopulation des gesamten Anwendungsgebietes ist stattdessen die vom pU ausgewiesene Summe von 707 Patientinnen heranzuziehen (631 Patientinnen in der GKV-

Zielpopulation entsprechend einem GKV-Anteil von 89,3 % laut pU) siehe auch Abschnitt 3.1.3, Schritt 4 auf Seite 79. Diese Angabe ist als Obergrenze zu betrachten, da sich zugrunde liegende Anteilswerte ausschließlich auf das Erhalten der entsprechenden Therapielinie, nicht auf das Ansprechen beziehen.

Der pU trifft keine explizite Aussage zur Anzahl der Patientinnen für die Teilfragestellung 1a und 1b. An unterschiedlichen Stellen weist er auf den Anteil der Patientinnen mit BRCA-Mutation hin, berücksichtigt jedoch nicht den Anteil an Ovarialkarzinomen mit seröser Histologie.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind plausibel. Für die einzelnen Fragestellungen ergeben sich keine abweichenden Kosten.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Olaparib wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib sind je nach Teilfragestellung unterschiedlich. Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	<b>Gesamtes Anwendungsgebiet</b>		
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade <b>serösen</b> epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus <sup>c</sup> darunter: 1a Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines BRCA-Wildtyp (nicht BRCA-mutierten) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet) 1b Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/ oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> (ursprüngliches Anwendungsgebiet)	Beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade <b>nicht serösen</b> epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus darunter: 1a Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade nicht serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , unabhängig von BRCA-Mutationsstatus (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet)	Beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. c: Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 wurden in den eingeschlossenen Studien nur in geringem Umfang untersucht. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS $\geq 2$ übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Olaparib	Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) (Fragestellung 1 – gesamtes Anwendungsgebiet)	849 bis 1740	Die Übertragung des Anteils der Patientinnen, die aus einem Indexjahr über 4 Jahre beobachtet werden, auf die 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms, führt zu Unsicherheit. Für die Zielpopulation des gesamten Anwendungsgebietes ist stattdessen die vom pU ausgewiesene Summe von 707 Patientinnen heranzuziehen (631 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation entsprechend einem GKV-Anteil von 89,3 % laut pU). Diese Angabe ist als Obergrenze zu betrachten, da sich zugrunde liegende Anteilswerte ausschließlich auf das Erhalten der entsprechenden Therapielinie, nicht auf das Ansprechen beziehen.
	Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eines high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms<sup>b</sup> ohne BRCA-Mutation</li> <li>▪ oder eines high-grade nicht serösen epithelialen Ovarialkarzinoms<sup>b</sup> mit oder ohne BRCA-Mutation,</li> </ul> die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) (Teilfragestellung 1a – neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet)	keine Angabe	Der pU trifft keine explizite Aussage zur Anzahl der Patientinnen für Teilfragestellung 1a. An unterschiedlichen Stellen weist er auf den Anteil der Patientinnen mit BRCA-Mutation hin, berücksichtigt jedoch nicht den Anteil an Ovarialkarzinomen mit seröser Histologie.
	Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/ oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) (Teilfragestellung 1b – ursprüngliches Anwendungsgebiet)	keine Angabe	Der pU macht hierzu keine Angaben.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (Fortsetzung)

a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer
--

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in €	Kommentar
Olaparib	Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit einem platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms <sup>b</sup> , die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)	82 782,18	Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben sind plausibel. Für die einzelnen Fragestellungen ergeben sich keine abweichenden Kosten.
Beobachtendes Abwarten		patienten-individuell unterschiedlich	Für die zweckmäßige Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens weist der pU darauf hin, dass die Zusammensetzung der Maßnahmen sowie deren Häufigkeit dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Patientinnen angepasst werden. Daher gibt er an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.
a: Angaben des pU b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Behandlung mit Lynparza sollte durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.*

*Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza spätestens acht Wochen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Therapie beginnen und bis zur Progression der*

*Grunderkrankung fortführen. Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist eine Therapieunterbrechung oder eine Dosisreduktion möglich.*

*Bei älteren Patientinnen ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.*

*Hartkapseln und Filmtabletten dürfen nicht Milligramm per Milligramm aufgrund von Unterschieden in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit der jeweiligen Darreichungsform ausgetauscht werden. Die spezifischen Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation für die jeweilige Darreichungsform müssen daher genau eingehalten werden. Um das Risiko potentieller Medikationsfehler zu minimieren, wird in Deutschland zum Zeitpunkt der Markteinführung der Filmtabletten ein Rote-Hand-Brief an die Fachkreise versendet.*

*Die Anwendung bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100 mg Filmtabletten) zweimal täglich.*

*Lynparza kann Patientinnen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.*

*Lynparza wird für die Anwendung bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen.*

*Bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden. Für die Anwendungen bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza nicht empfohlen.*

*Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie bei Stillen während der Behandlung und einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis.*

*Patientinnen sollten die Behandlung erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen. Weitere Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zum Umgang mit hämatologischer Toxizität sind Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen.*

*Wenn Myelodysplastisches Syndrom und/oder Akute Myeloische Leukämie während der Therapie festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und die Patientin entsprechend zu behandeln.*

*Bei Auftreten von neuen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder einer radiologischen Anomalie, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und sofort eine Untersuchung erfolgen. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und die Patientin entsprechend behandelt werden.*

*Lynparza sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden, da es den Fötus schädigen kann.*

*Eine Lynparza-Anwendung zusammen mit starken oder moderaten CYP3A-Induktoren (Cytochrom P450 3A) oder -Inhibitoren sollte vermieden werden. Falls eine gleichzeitige Anwendung nötig ist, wird eine sorgfältige Überwachung der Nebenwirkungen und die Behandlung gemäß Dosisreduktionsstrategie empfohlen.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Langversion 2.1 [online]. 11.2017. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-035OL1\\_Maligne\\_Ovarialtumoren\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-06\\_1.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OL1_Maligne_Ovarialtumoren_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-06_1.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-033, Olaparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen / rezidierten Ovarialkarzinoms [unveröffentlicht]. 2012.
6. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 04.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-33\\_Bosutinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
8. Osoba D, Bezjak A, Brundage M, Zee B, Tu D, Pater J. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Eur J Cancer* 2005; 41(2): 280-287.
9. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009; 374(9698): 1371-1382.
10. Darb-Esfahani S, Denkert C, Dietel M. Aktuelle Aspekte zur Tumorigenese und Ätiologie. *Onkologie* 2014; 20(7): 642-649.
11. AstraZeneca. Lynparza 100 mg/150 mg Filmtabletten: Fachinformation. 05.2018.
12. AstraZeneca. Lynparza 50 mg Hartkapseln: Fachinformation. 05.2018.

13. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?_blob=publicationFile).
14. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. *Cancer* 2003; 97(10 Suppl): 2615-2630.
15. Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“: presented in parts at German Cancer Conference 2014 and AGO State of the Art Meeting 2017. 2017.
16. Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001. *Zentralbl Gynakol* 2005; 127(1): 9-17.
17. Roche Registration. Avastin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 06.2017.
18. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?_blob=publicationFile).
19. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile).
20. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol* 2012; 23(10): 2605-2612.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2017. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juli\\_2017.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf).
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand nach Geschlecht in Deutschland; Stichtag 31.12.2016 [online]. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=783915AC9FBA36F66612E1D3B6B22438.tomcat\\_GO\\_1\\_2?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1505467313587&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0003&auswahltext=%23Z-31.12.2015&werteabruf=Value+retrieval](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=783915AC9FBA36F66612E1D3B6B22438.tomcat_GO_1_2?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1505467313587&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0003&auswahltext=%23Z-31.12.2015&werteabruf=Value+retrieval).

23. AstraZeneca. Olaparib (Lynparza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.05.2015 [Zugriff: 31.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/173/#tab/dossier>.
24. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 852-861.
25. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RHJ, Sonke GS et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 87-97.
26. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 2. Quartal 2018 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_2\\_Quartal\\_2018.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2018.pdf).

**Anhang A – Fragestellung 1 (gesamtes Anwendungsgebiet)**

**A.1 – Kaplan-Meier-Kurven**

**A.1.1 – Studie 19**

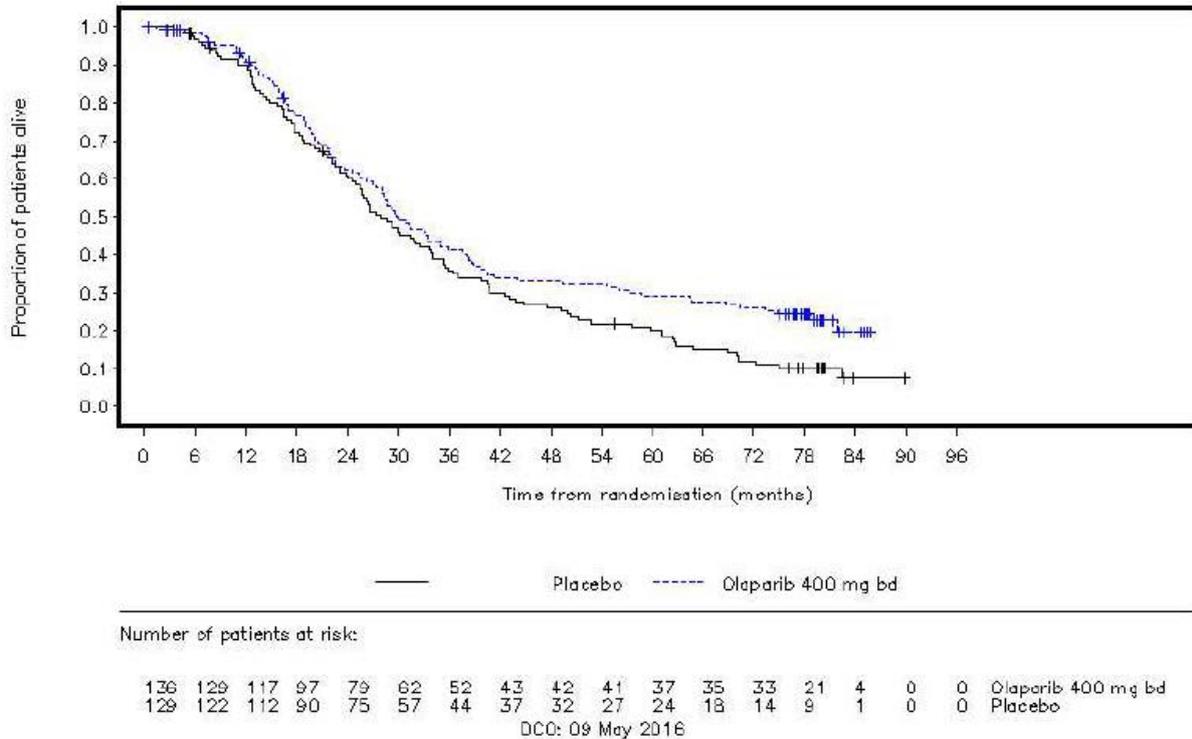


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

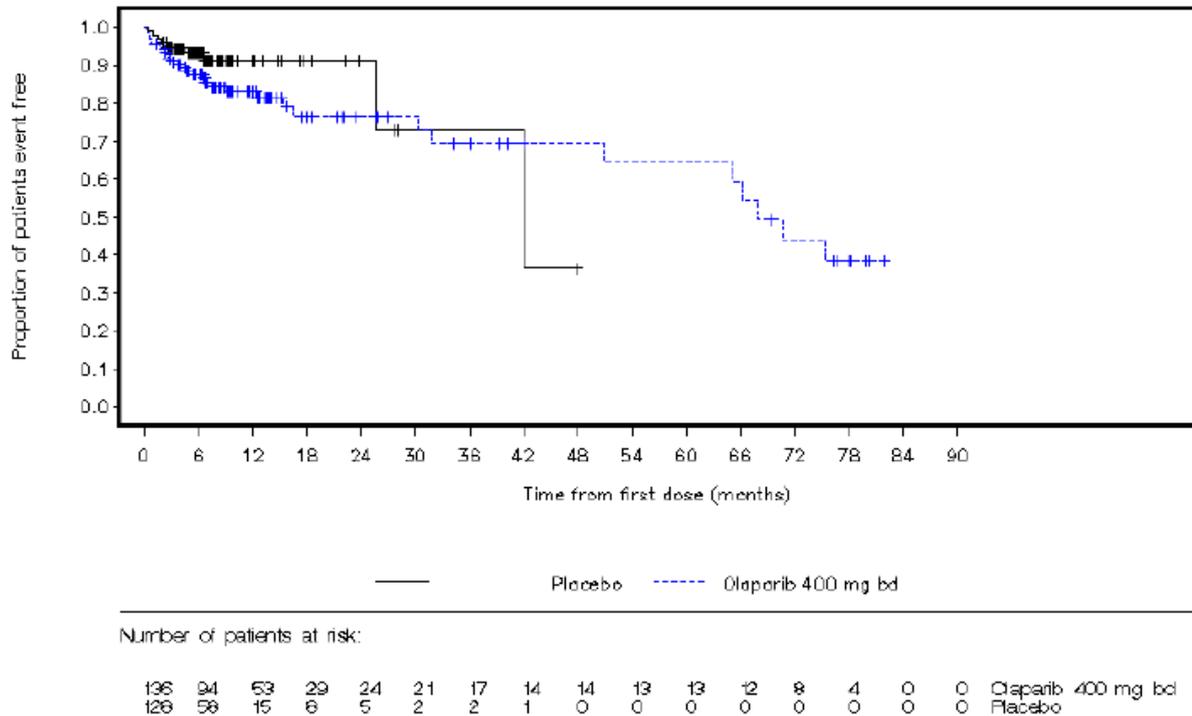


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

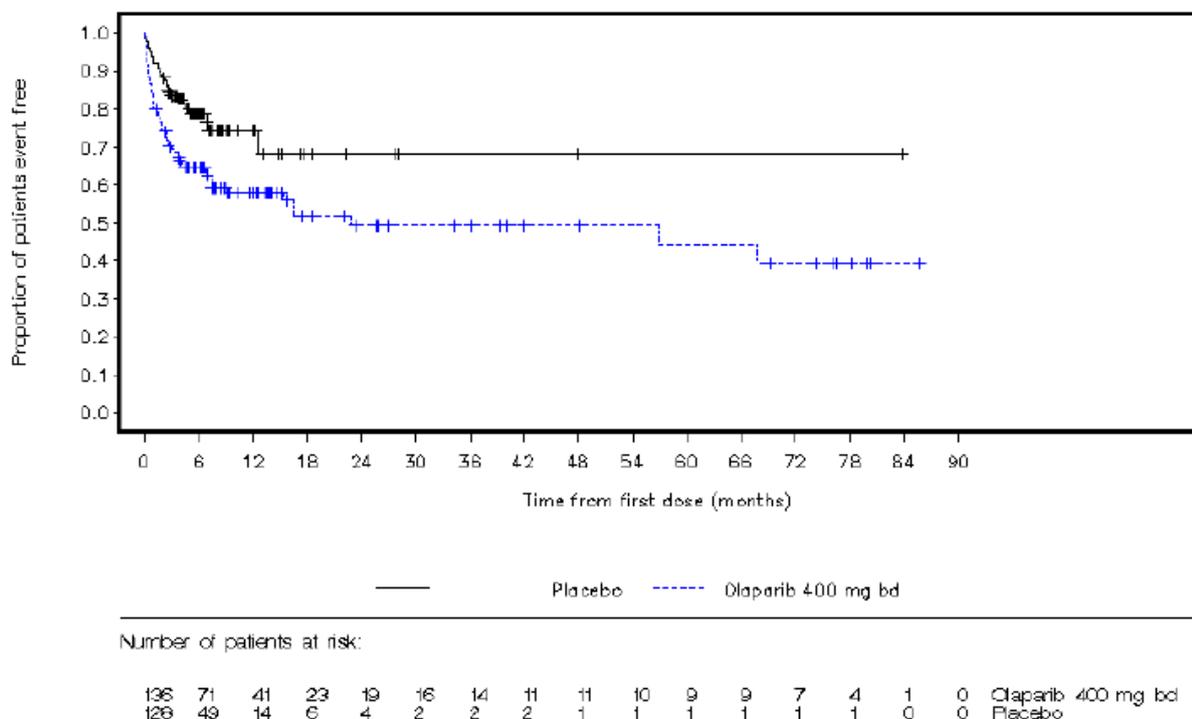


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

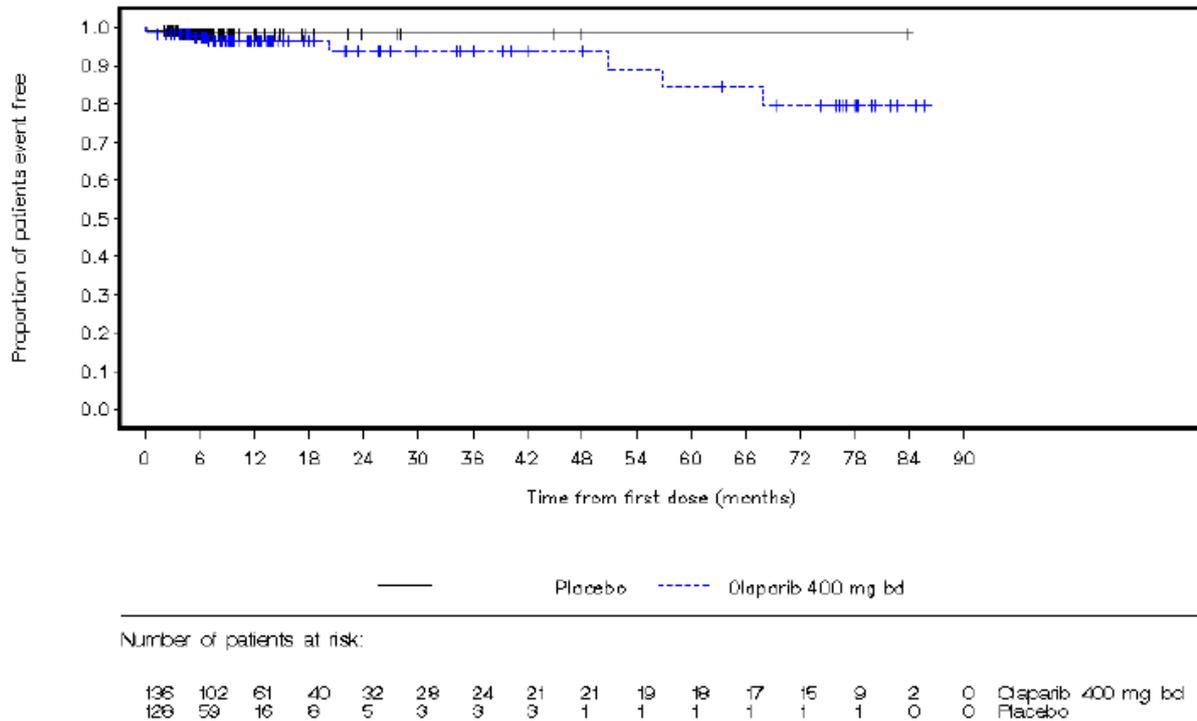


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

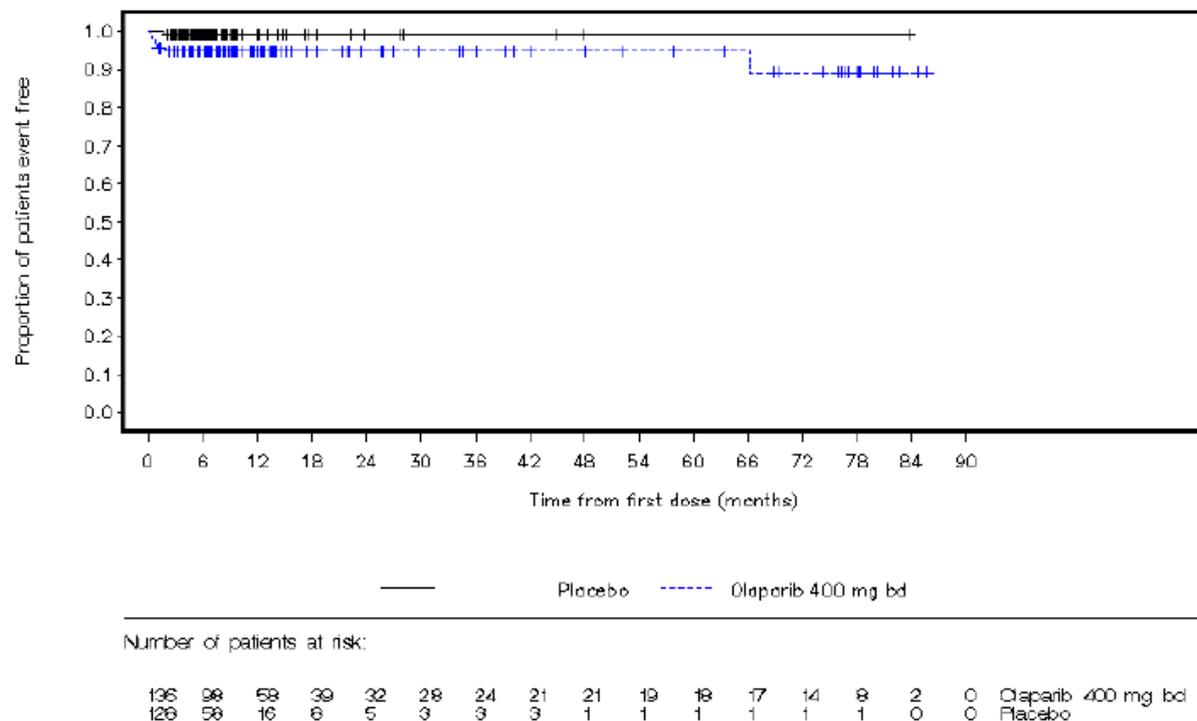


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Anämie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

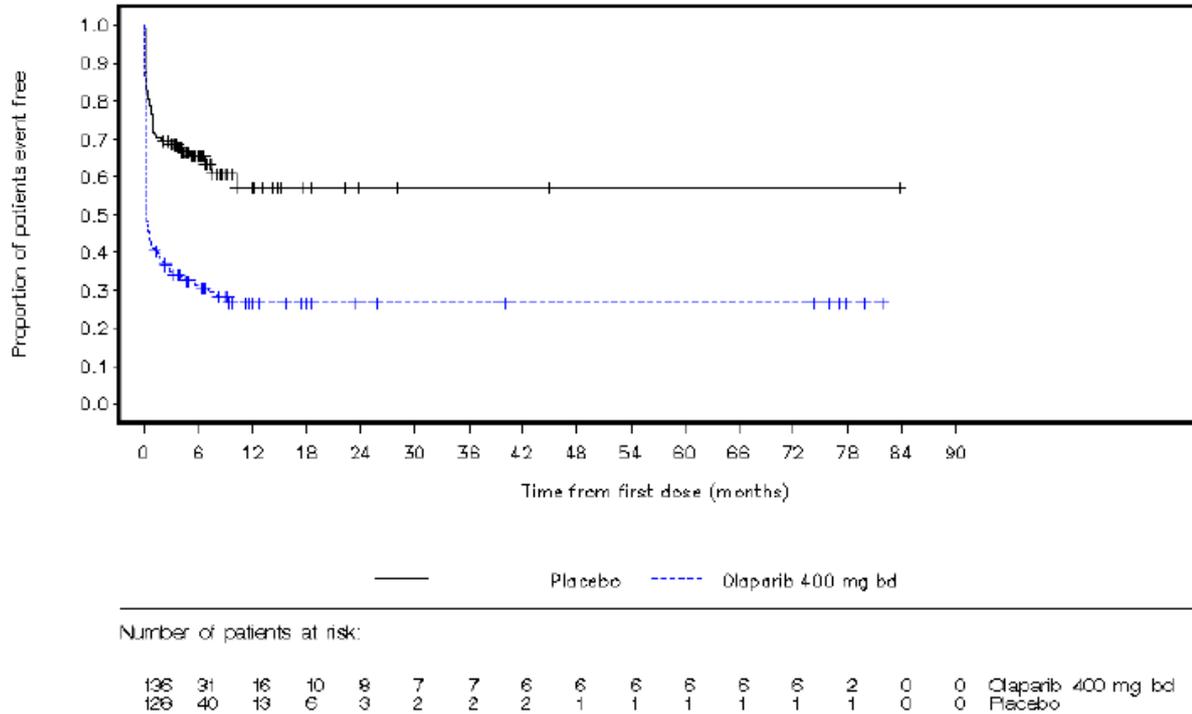


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

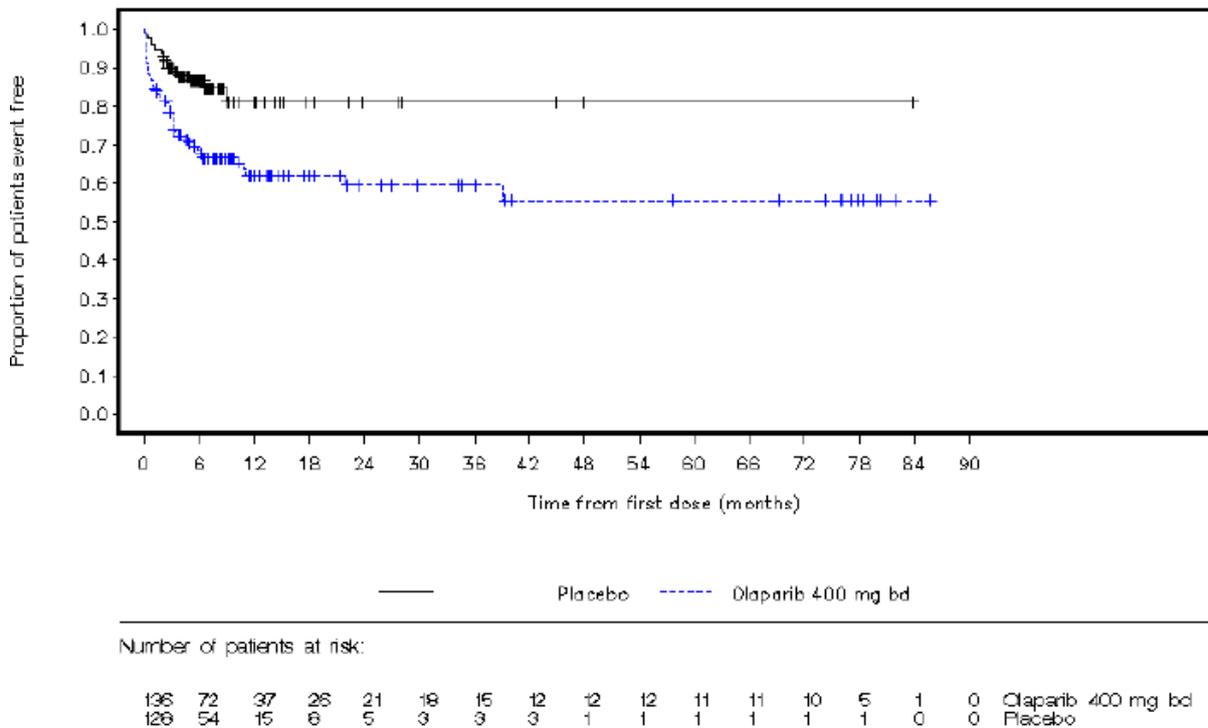


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Erbrechen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

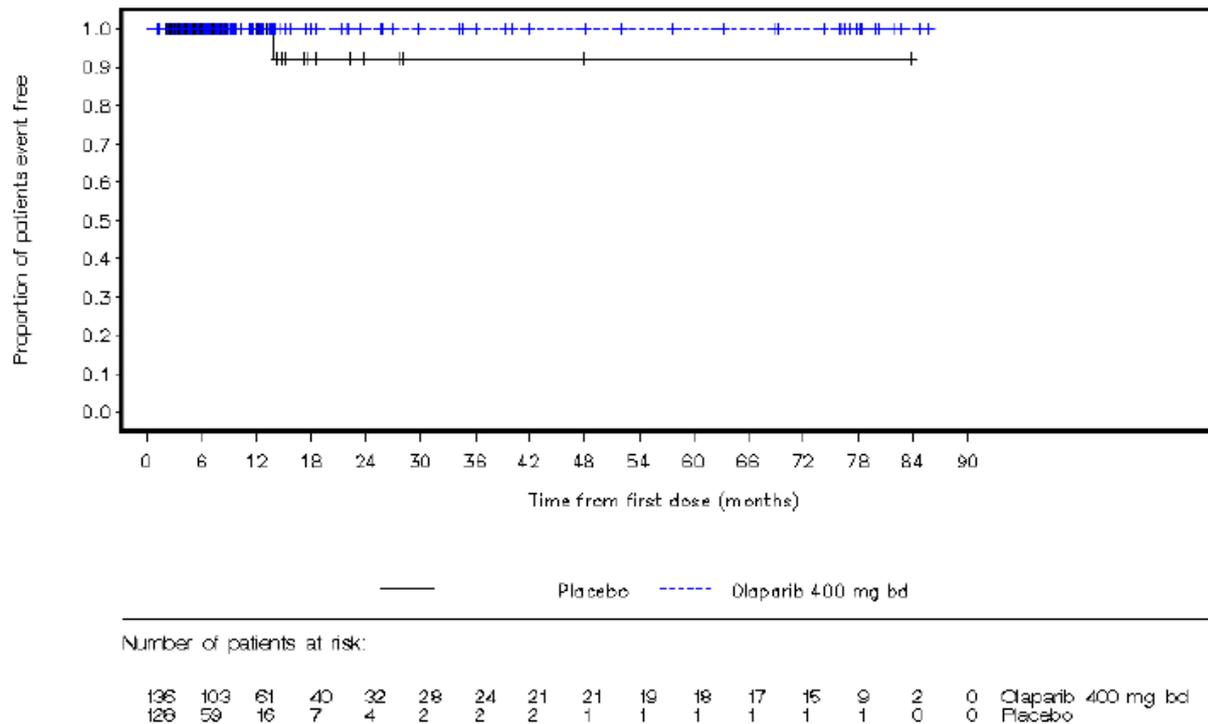


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für myelodysplastisches Syndrom – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

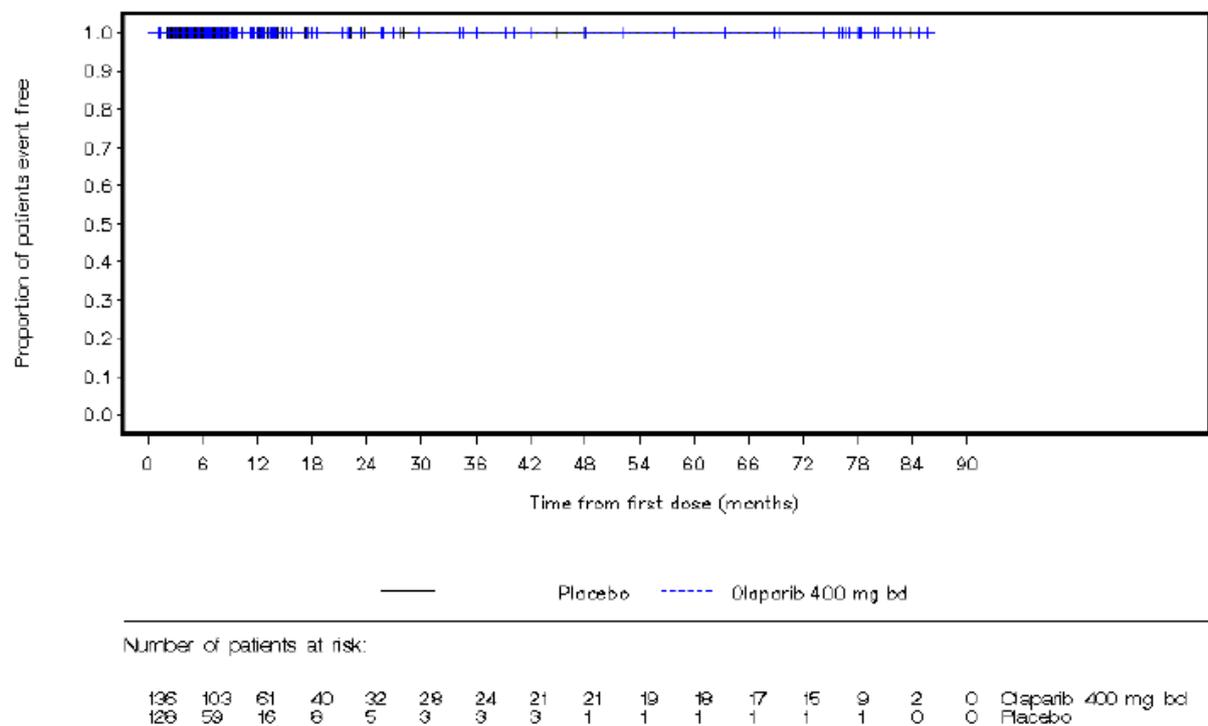


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für akute myeloide Leukämie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

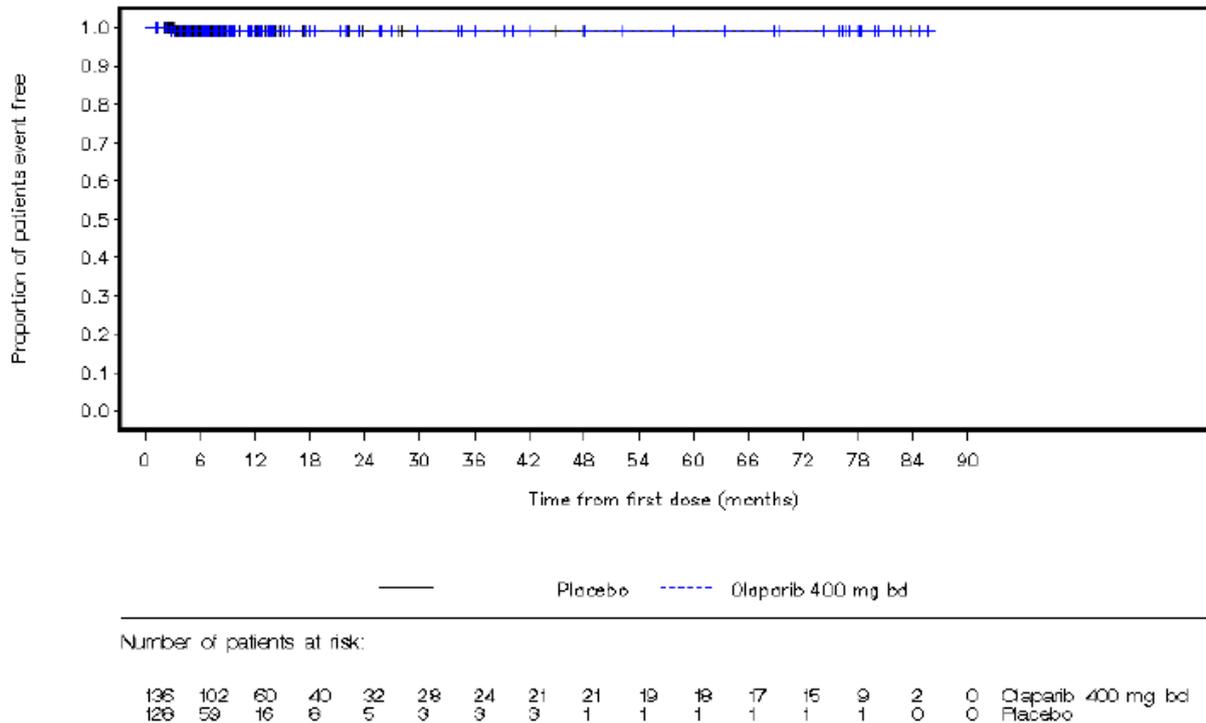


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Pneumonitis / strahlenbedingte Pneumonitis – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

### A.1.2 – Studie SOLO2

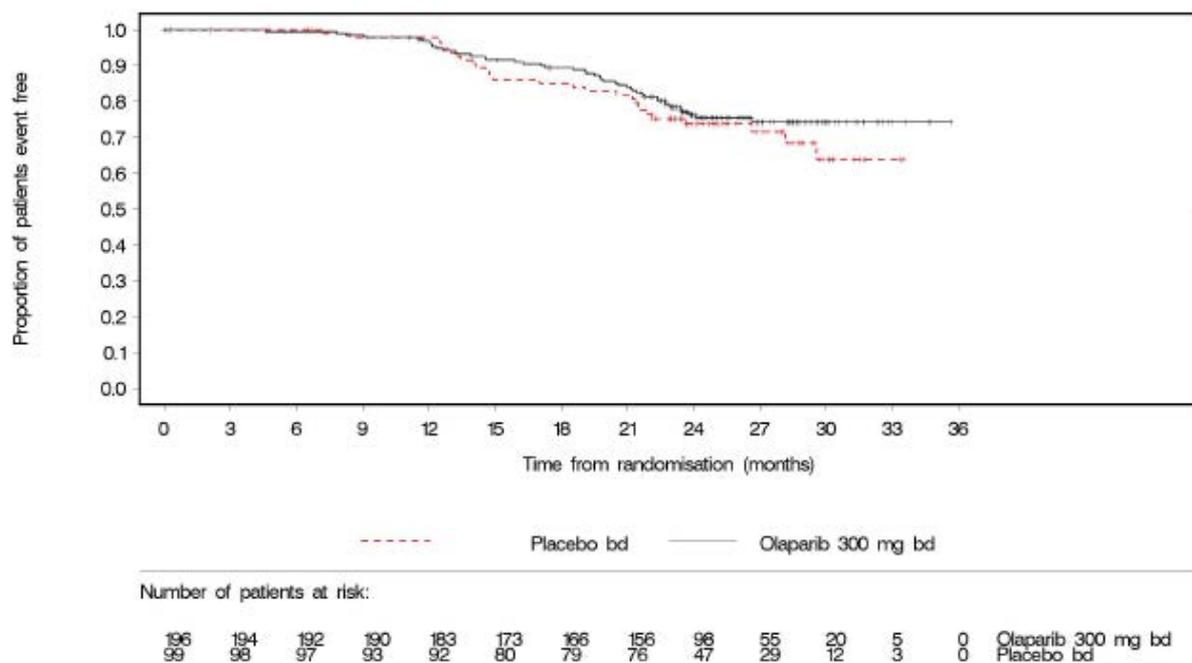


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016

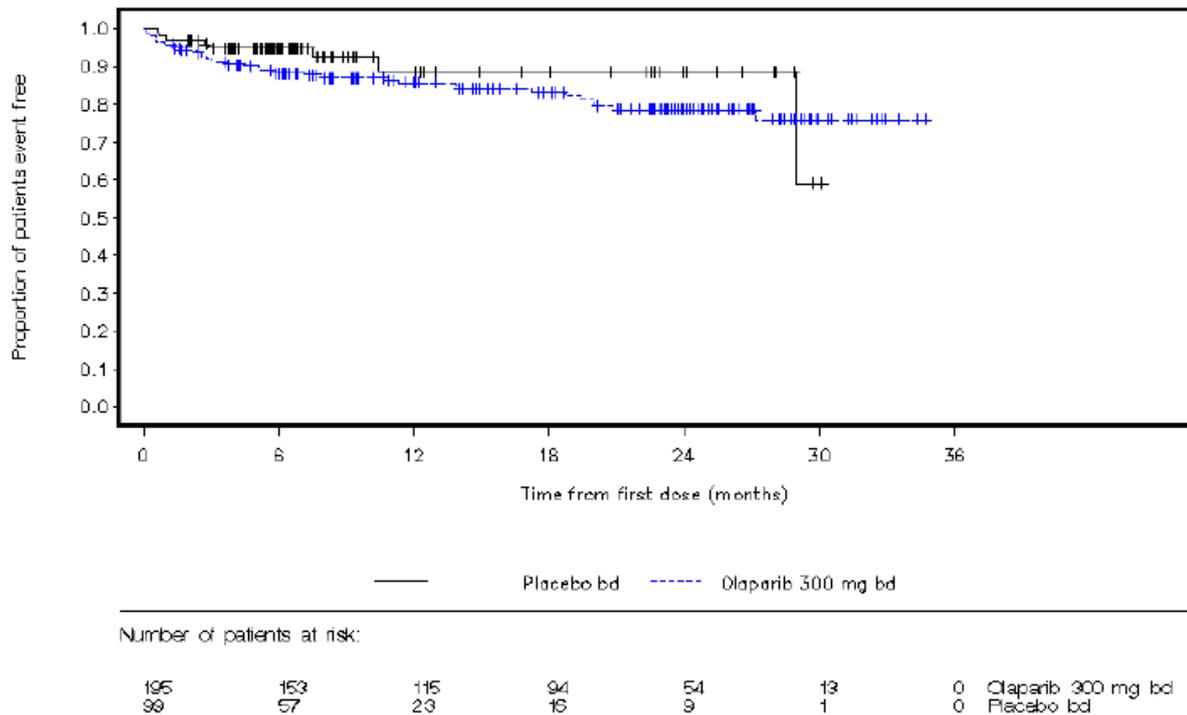


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016v

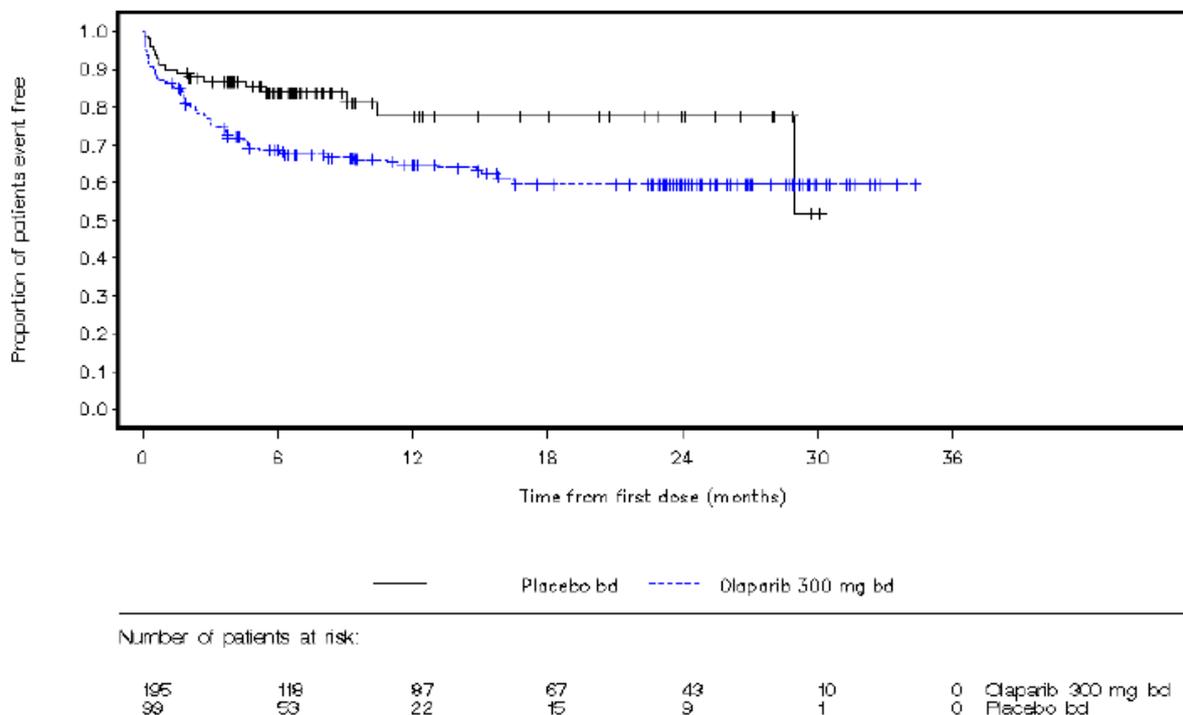


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016

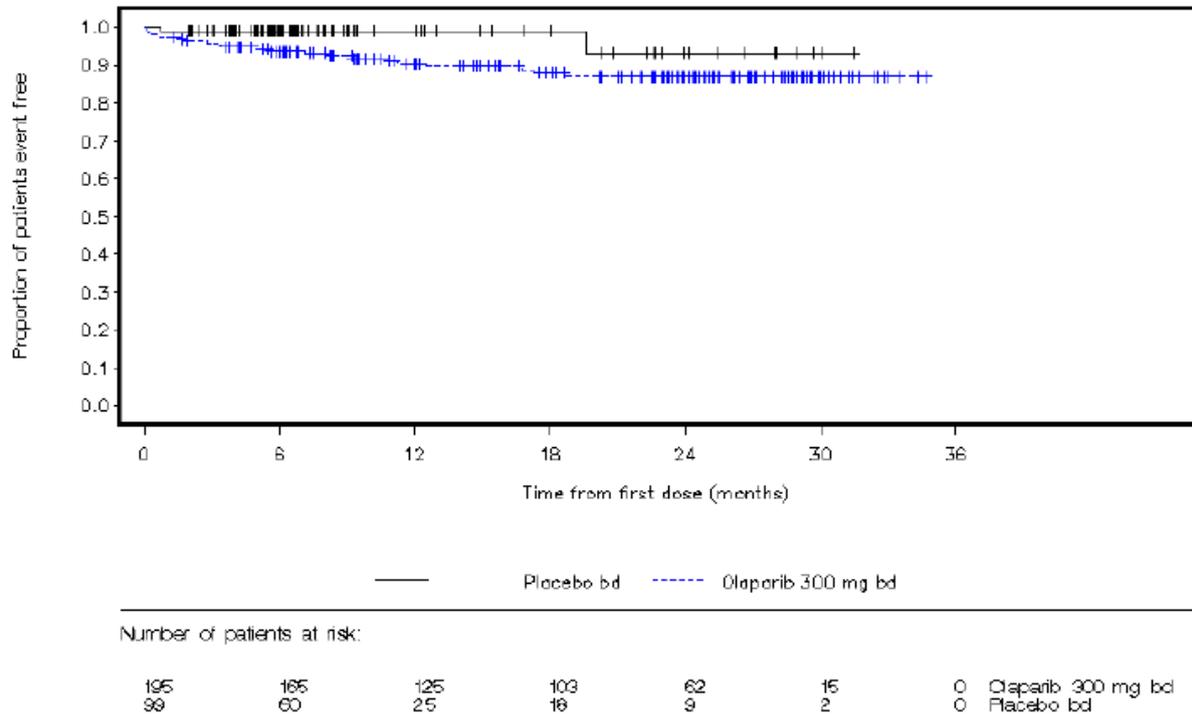


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016

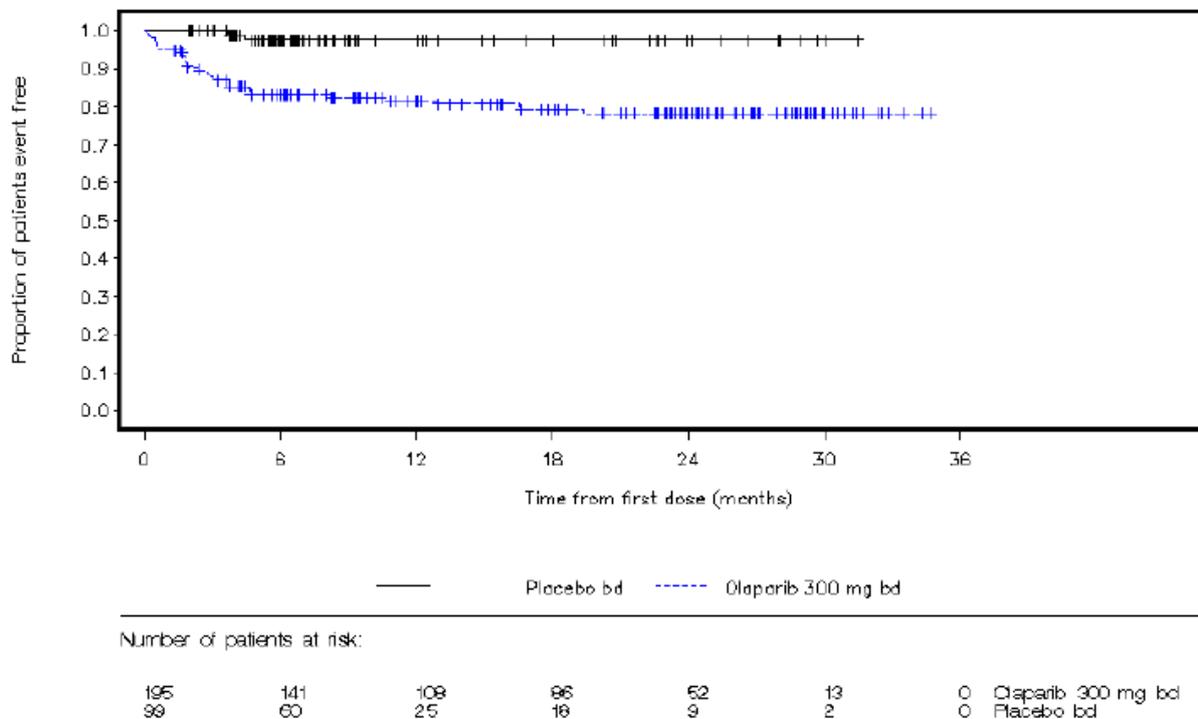


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Anämie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016

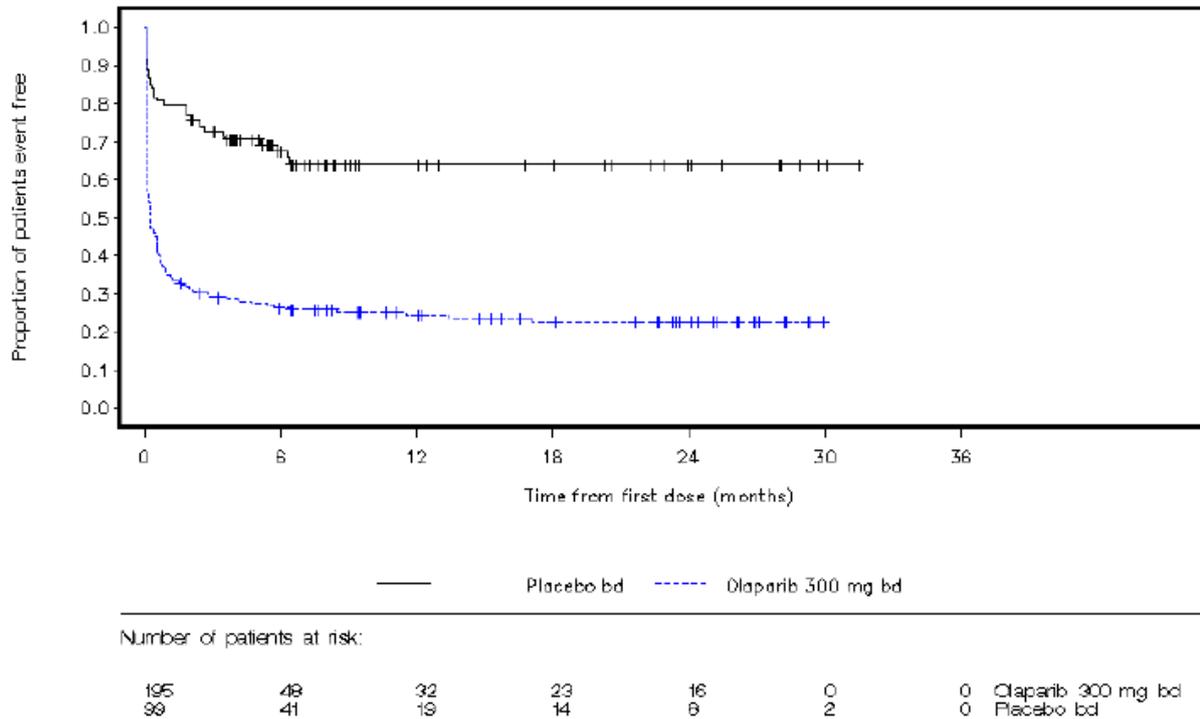


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)  
 Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016

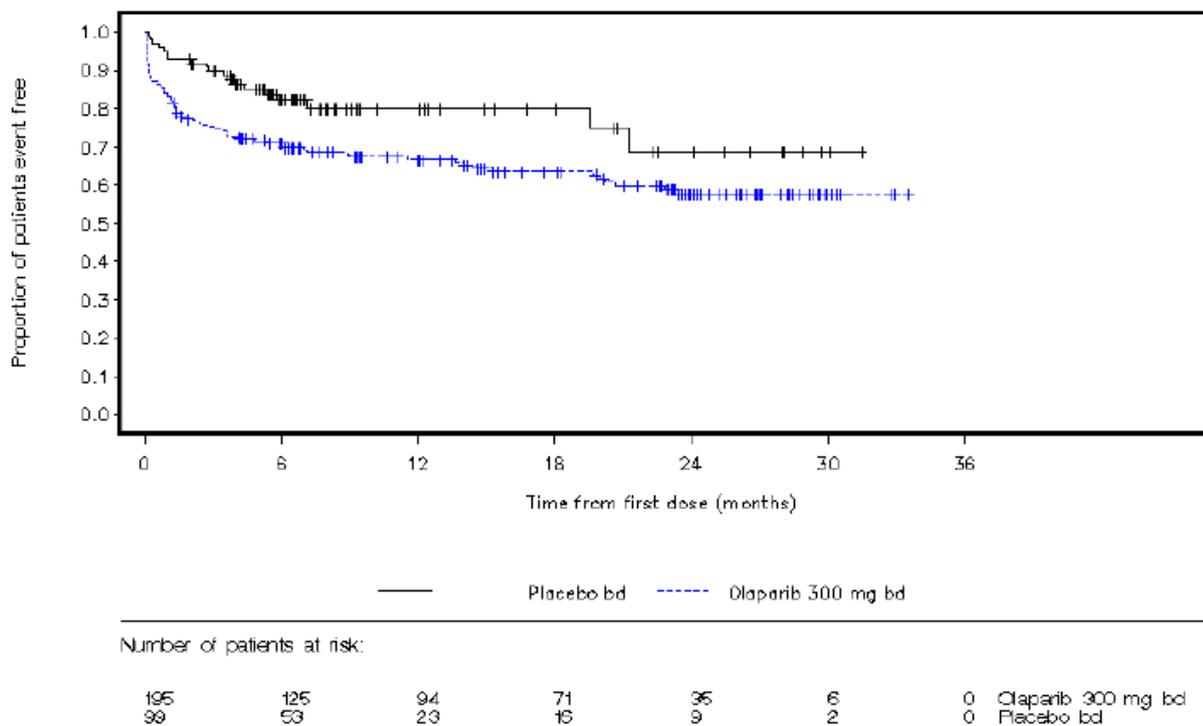


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Erbrechen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös)  
 Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016

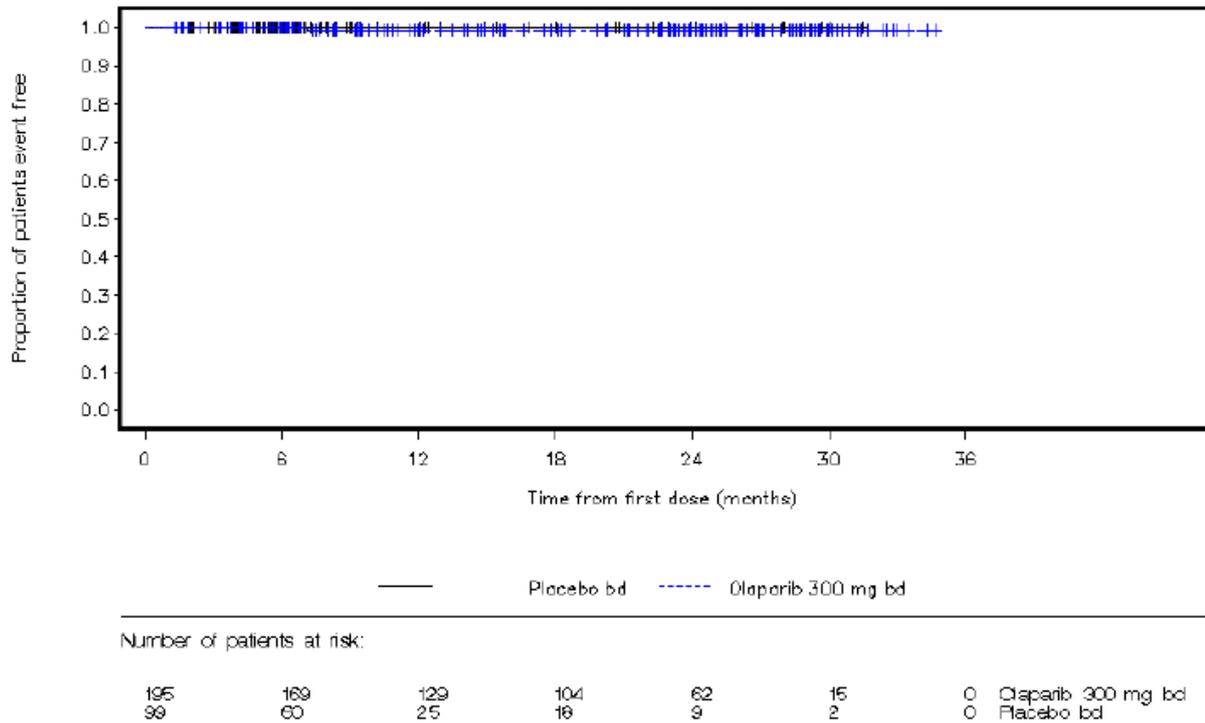


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für myelodysplastisches Syndrom – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016

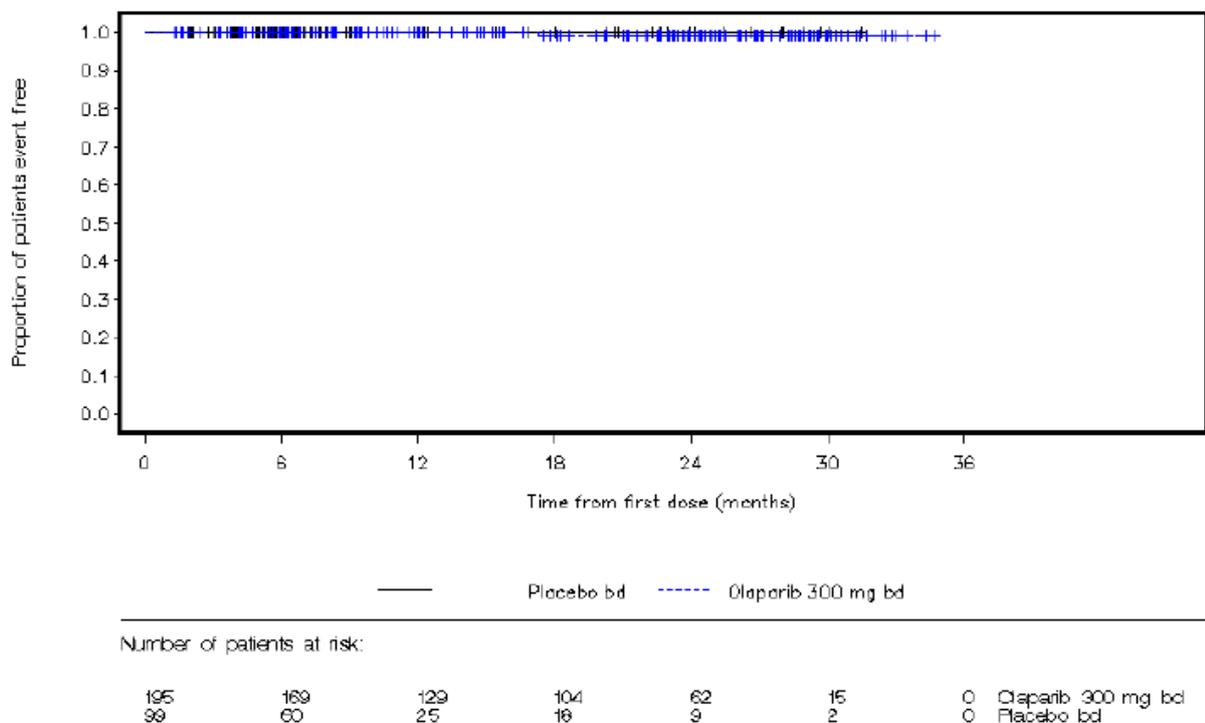


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für akute myeloische Leukämie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016

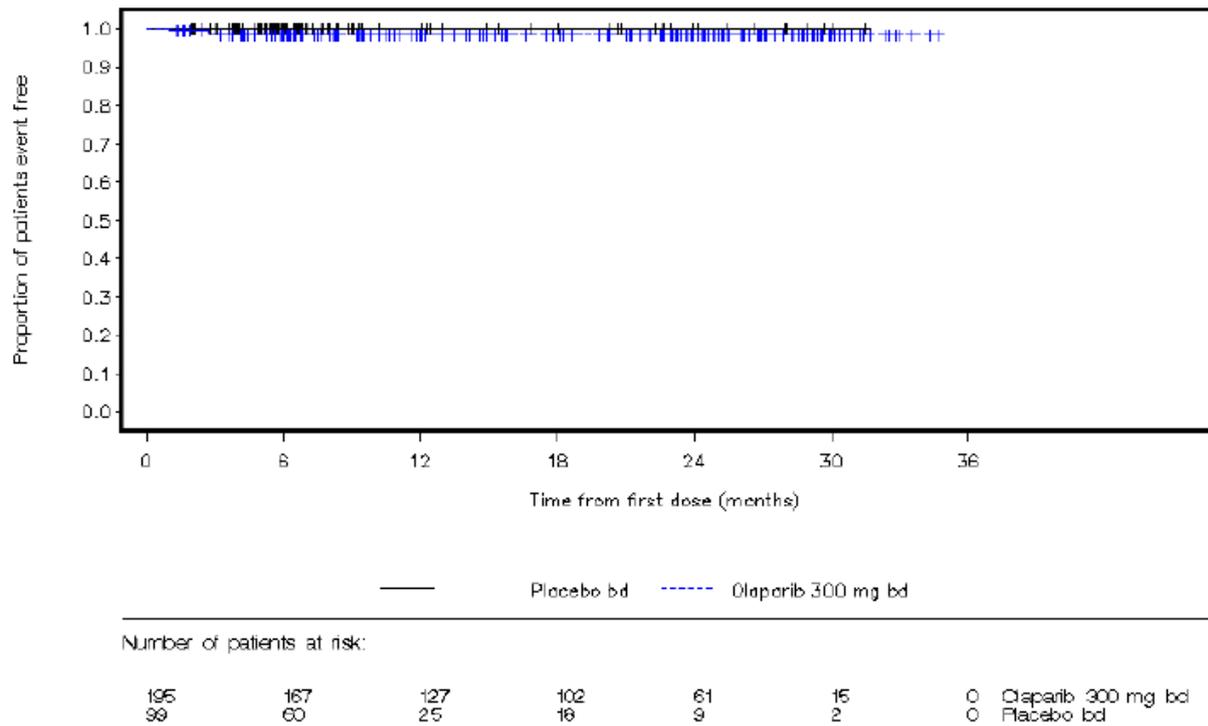


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Pneumonitis / strahlenbedingte Pneumonitis – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie SOLO2, Datenschnitt: 19.09.2016

**A.1.3 – Metaanalyse des Gesamtüberlebens**

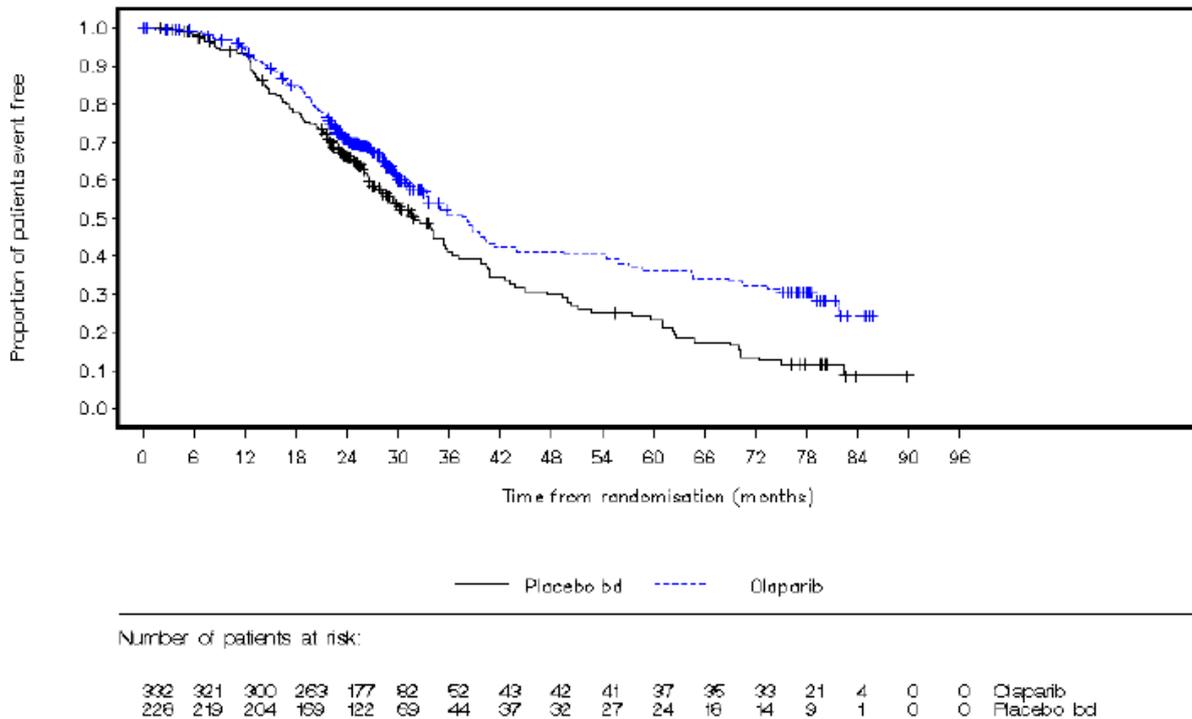


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Ergebnis aus Metaanalyse – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös) Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

## A.2 – Forest Plots der Metaanalysen

Olaparib vs. Placebo

Gesamtüberleben

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

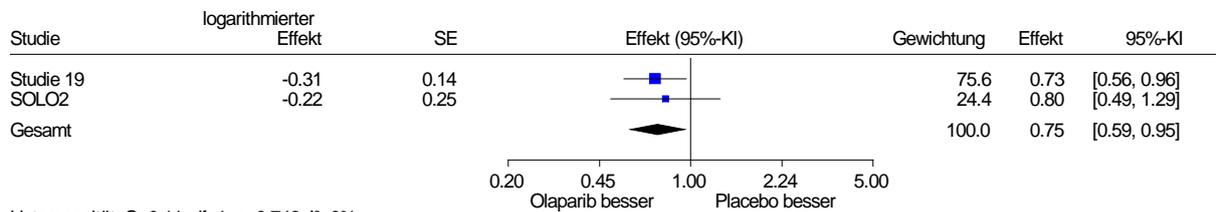


Abbildung 23: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Gesamtüberleben; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

Olaparib vs. Placebo

SUEs

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

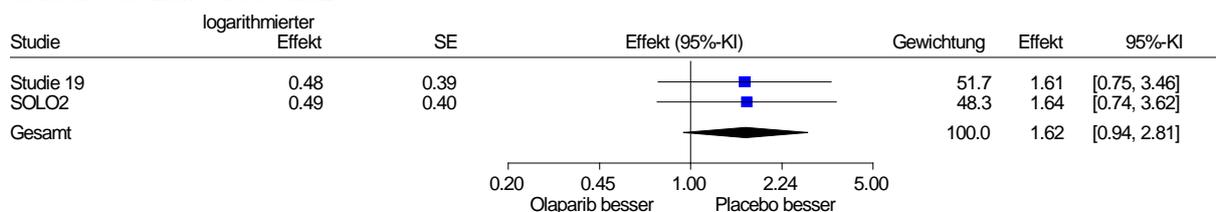


Abbildung 24: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt SUEs; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

Olaparib vs. Placebo  
 schwere UEs (CTCAE $\geq$ 3)

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

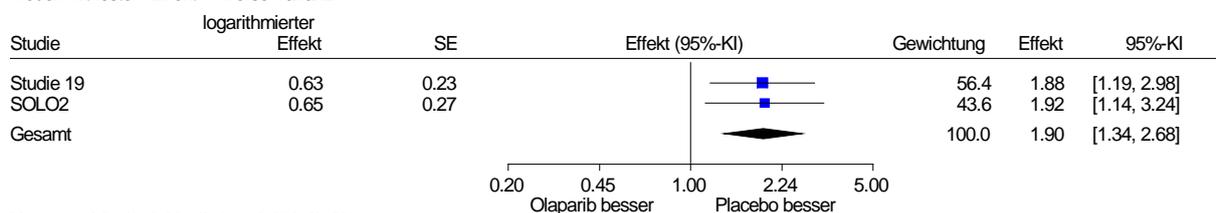
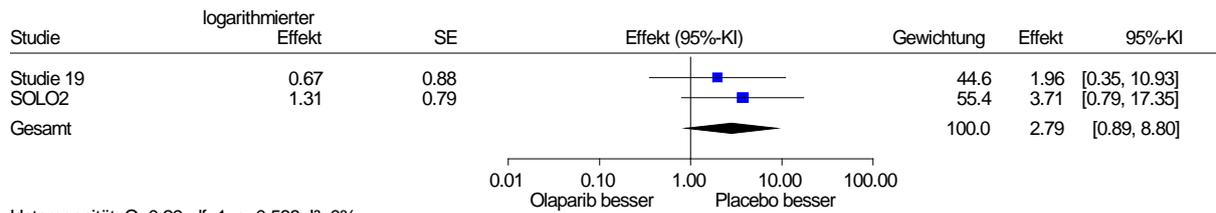


Abbildung 25: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq$  3); Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

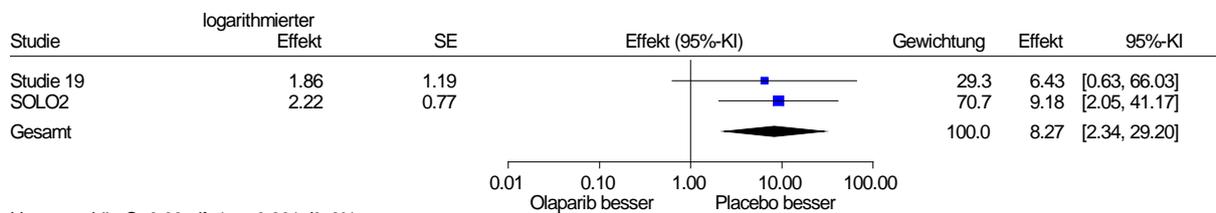
Olaparib vs. Placebo  
 Abbruch wegen UEs  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.29$ ,  $df=1$ ,  $p=0.588$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.75,  $p=0.080$

Abbildung 26: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

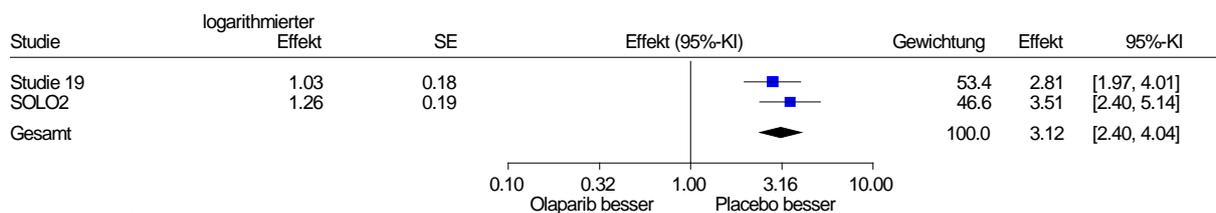
Olaparib vs. Placebo  
 Anämie  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.06$ ,  $df=1$ ,  $p=0.801$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=3.28,  $p=0.001$

Abbildung 27: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Anämie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ); Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

Olaparib vs. Placebo  
 Übelkeit  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



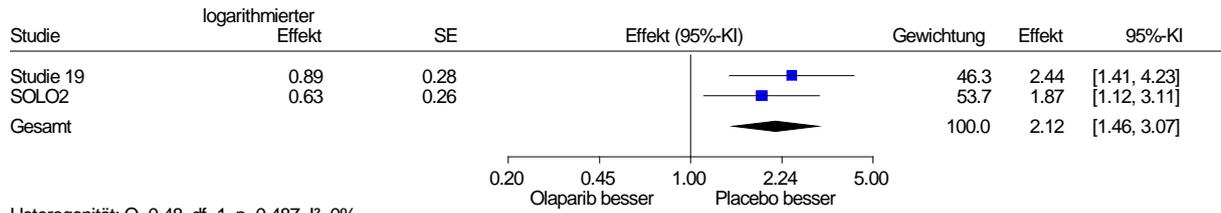
Heterogenität:  $Q=0.70$ ,  $df=1$ ,  $p=0.404$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=8.56,  $p<0.001$

Abbildung 28: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Übelkeit; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

Olaparib vs. Placebo

Erbrechen

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.48$ ,  $df=1$ ,  $p=0.487$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=3.93,  $p<0.001$

Abbildung 29: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Erbrechen; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös), Gesamtpopulation Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

### A.3 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

#### A.3.1 – Studie 19

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 10$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie 19)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 136	Placebo <sup>b</sup> N = 128
<b>Studie 19</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	132 (97,1)	119 (93,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	93 (68,4)	70 (54,7)
Asthenie	19 (14,0)	12 (9,4)
Ermüdung	73 (53,7)	50 (39,1)
Fieber	14 (10,3)	4 (3,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (36,8)	31 (24,2)
Dyspnoe	18 (13,2)	8 (6,3)
Husten	24 (17,6)	13 (10,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37 (27,2)	15 (11,7)
Anämie	29 (21,3)	7 (5,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	117 (86,0)	93 (72,7)
Bauchschmerzen	35 (25,7)	34 (26,6)
Diarrhö	37 (27,2)	31 (24,2)
Dyspepsie	27 (19,9)	11 (8,6)
Erbrechen	48 (35,3)	18 (14,1)
Bauch aufgetrieben	21 (15,4)	11 (8,6)
Oberbauchschmerzen	25 (18,4)	11 (8,6)
Obstipation	30 (22,1)	14 (10,9)
Übelkeit	96 (70,6)	46 (35,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (8,8)	14 (10,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	41 (30,1)	35 (27,3)
Erkrankungen des Nervensystems	70 (51,5)	49 (38,3)
Geschmacksstörung	22 (16,2)	8 (6,3)
Kopfschmerzen	29 (21,3)	17 (13,3)
Schwindelgefühl	21 (15,4)	9 (7,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (14,0)	12 (9,4)
Gefäßerkrankungen	23 (16,9)	26 (20,3)
Hitzewallung	5 (3,7)	16 (12,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 10$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie 19) (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 136	Placebo <sup>b</sup> N = 128
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>Studie 19</b>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72 (52,9)	47 (36,7)
Harnwegsinfektion	16 (11,8)	7 (5,5)
Infektion der oberen Atemwege	19 (14,0)	8 (6,3)
Nasopharyngitis	21 (15,4)	14 (10,9)
Psychiatrische Erkrankungen	33 (24,3)	22 (17,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	65 (47,8)	52 (40,6)
Arthralgie	24 (17,6)	18 (14,1)
Rückenschmerzen	25 (18,4)	14 (10,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43 (31,6)	37 (28,9)
Verminderter Appetit	29 (21,3)	17 (13,3)
Untersuchungen	27 (19,9)	23 (18,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (11,0)	9 (7,0)
a: MedDRA-Version 19.0 b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) c: Datenschnitt 09.05.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT  $\geq 1$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie 19)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 136	Placebo <sup>b</sup> N = 128
<b>SOC<sup>a</sup> PT<sup>a</sup></b>		
<b>Studie 19</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>	31 (21,8)	11 (8,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,2)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (3,7)	1 (0,8)
Dyspnoe	2 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (4,4)	0 (0)
Anämie	3 (2,2)	0 (0)
Panzytopenie	2 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (6,6)	7 (5,5)
Dünndarmobstruktion	2 (1,5)	3 (2,3)
Gastritis	0 (0)	2 (1,6)
Obstipation	2 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (2,2)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	4 (2,9)	1 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (2,9)	3 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	2 (1,5)	0 (0)
Oberschenkelfraktur	2 (1,5)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (2,2)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.0		
b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3)		
c: Datenschnitt 09.05.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige UEs mit CTCAE Grad  $\geq 3$  (im PT  $\geq 2$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie 19)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 136	Placebo <sup>b</sup> N = 128
<b>Studie 19</b>		
<b>Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math><sup>c</sup></b>	59 (43,4)	28 (21,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (10,3)	3 (2,3)
Anämie	8 (5,9)	1 (0,8)
Leukopenie	3 (2,2)	0 (0)
Neutropenie	5 (3,7)	1 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (10,3)	10 (7,8)
Bauchschmerzen	3 (2,2)	4 (3,1)
Diarrhoe	3 (2,2)	3 (2,3)
Uebelkeit	3 (2,2)	0 (0)
Duenndarmobstruktion	2 (1,5)	3 (2,3)
Erbrechen	3 (2,2)	1 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (9,6)	4 (3,1)
Ermüdung	11 (8,1)	4 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (2,9)	2 (1,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (2,2)	0 (0)
Untersuchungen	9 (6,6)	5 (3,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,7)	4 (3,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (6,6)	0 (0)
Rueckenschmerzen	4 (2,9)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	4 (2,9)	3 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (3,7)	2 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (2,2)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) c: Datenschnitt 09.05.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs nach SOC und PT – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie 19)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 136	Placebo <sup>b</sup> N = 129
<b>Studie 19</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs<sup>c</sup></b>	8 (5,9)	2 (1,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,7)	0 (0)
Panzytopenie	1 (0,7)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Palpitationen	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,7)	1 (0,8)
Uebelkeit	1 (0,7)	1 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,5)	0 (0)
Herpes zoster	1 (0,7)	0 (0)
Pharyngitis	1 (0,7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Myalgie	1 (0,7)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,7)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,7)	0 (0)
haemorrhagischer Schlaganfall	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,7)	0 (0)
Bronchiektase	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,7)	1 (0,8)
erythematöser Hautausschlag	1 (0,7)	0 (0)
Ausschlag mit Juckreiz	0 (0)	1 (0,8)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3)		
c: Datenschnitt 09.05.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

### A.3.2 – Studie SOLO2

Tabelle 27: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 10\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie SOLO2)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 195	Placebo <sup>b</sup> N = 99
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>SOLO2</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	192 (98,5)	94 (94,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	152 (77,9)	48 (48,5)
Asthenie	61 (31,3)	27 (27,3)
Fatigue	74 (37,9)	15 (15,2)
Fieber	26 (13,3)	6 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	74 (37,9)	14 (14,1)
Dyspnoe	23 (11,8)	1 (1,0)
Husten	33 (16,9)	5 (5,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	95 (48,7)	12 (12,1)
Anämie	84 (43,1)	7 (7,1)
Leukopenie	20 (10,3)	1 (1,0)
Neutropenie	23 (11,8)	5 (5,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	176 (90,3)	75 (75,8)
Bauchschmerzen	47 (24,1)	31 (31,3)
Diarrhö	64 (32,8)	20 (20,2)
Dyspepsie	22 (11,3)	8 (8,1)
Erbrechen	73 (37,4)	19 (19,2)
Oberbauchschmerzen	21 (10,8)	12 (12,1)
Obstipation	40 (20,5)	23 (23,2)
Übelkeit	148 (75,9)	33 (33,3)
Stomatitis	20 (10,3)	6 (6,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	58 (29,7)	26 (26,3)
Erkrankungen des Nervensystems	111 (56,9)	32 (32,3)
Geschmacksstörung	52 (26,7)	7 (7,1)
Kopfschmerzen	49 (25,1)	13 (13,1)
Schwindelgefühl	26 (13,3)	5 (5,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (9,2)	11 (11,1)
Gefäßerkrankungen	21 (10,8)	8 (8,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	107 (54,9)	40 (40,4)
Harnwegsinfektion	18 (9,2)	10 (10,1)
Nasopharyngitis	21 (10,8)	11 (11,1)
Psychiatrische Erkrankungen	37 (19,0)	14 (14,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 10$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie SOLO2) (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 195	Placebo <sup>b</sup> N = 99
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>SOLO2</b>		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	90 (46,2)	46 (46,5)
Arthralgie	29 (14,9)	15 (15,2)
Rückenschmerzen	23 (11,8)	13 (13,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	88 (45,1)	26 (26,3)
Hypomagnesiämie	28 (14,4)	10 (10,1)
Verminderter Appetit	43 (22,1)	11 (11,1)
Untersuchungen	57 (29,2)	14 (14,1)
Kreatinin im Blut erhöht	21 (10,8)	1 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31 (15,9)	11 (11,1)
a: MedDRA-Version 19.0		
b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3)		
c: Datenschnitt 19.09.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT  $\geq 1,5$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie SOLO2)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 195	Placebo <sup>b</sup> N = 99
<b>SOC<sup>a</sup> PT<sup>a</sup></b>		
<b>SOLO2</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>	35 (17,9)	8 (8,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (4,6)	0 (0)
Anämie	7 (3,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (4,1)	5 (5,1)
Bauchschmerzen	3 (1,5)	0 (0)
Darmobstruktion	3 (1,5)	1 (1,0)
Dünndarmobstruktion	0 (0)	2 (2,0)
Obstipation	0 (0)	2 (2,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (2,6)	1 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,5)	1 (1,0)
a: MedDRA-Version 19.0 b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) c: Datenschnitt 19.09.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige UEs mit CTCAE Grad  $\geq 3$  (im PT  $\geq 2$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie SOLO2)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 195	Placebo <sup>b</sup> N = 99
<b>SOLO2</b>		
<b>Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math><sup>c</sup></b>	72 (36,9)	18 (18,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (2,1)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (2,6)	1 (1,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (22,1)	5 (5,1)
Anämie	38 (19,5)	2 (2,0)
Neutropenie	5 (2,6)	4 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (2,6)	1 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (8,2)	6 (6,1)
Bauchschmerzen	5 (2,6)	3 (3,0)
Obstipation	0 (0)	3 (3,0)
Uebelkeit	5 (2,6)	0 (0)
Dünn darmobstruktion	0 (0)	2 (2,0)
Erbrechen	5 (2,6)	1 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,5)	2 (2,0)
Rueckenschmerzen	0 (0)	2 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (5,6)	3 (3,0)
Asthenie	6 (3,1)	2 (2,0)
Untersuchungen	9 (4,6)	3 (3,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0 (0)	2 (2,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (2,6)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) c: Datenschnitt 19.09.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 1$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1 – BRCAwt / m, serös / nicht serös, Studie SOLO2)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 195	Placebo <sup>b</sup> N = 99
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>SOLO2</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs<sup>c</sup></b>	21 (10,8)	2 (2,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (1,5)	1 (1,0)
Invasives duktales Mammakarzinom	0 (0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (4,1)	1 (1,0)
Anaemie	6 (3,1)	0 (0)
Neutropenie	2 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (1,0)	0 (0)
Untersuchungen	2 (1,0)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) c: Datenschnitt 19.09.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

**Anhang B – Teilfragestellungen 1a (neu hinzugekommenes Anwendungsgebiet) und 1b (ursprüngliches Anwendungsgebiet)**

**B.1 – Ergebnisse**

**B.1.1 – Teilfragestellung 1a**

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös)

Studie Charakteristika Kategorie	Studie 19	
	Olaparib	Placebo <sup>a</sup>
	N <sup>b</sup> = 57	N <sup>b</sup> = 61
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (12)	62 (8)
Ethnie, n (%)		
weiß	55 (96)	59 (97)
nicht weiß	2 (4) <sup>c</sup>	2 (3) <sup>c</sup>
Region, n (%)		
Europa	k. A.	k. A.
andere	k. A.	k. A.
Histologie, n (%)		
serös	57 (100)	61 (100)
nicht serös	0 (0)	0 (0)
primäre Tumorlokalisation, n (%)		
Ovarien	50 (87,7)	49 (80,3)
Eileiter	2 (3,5)	1 (1,6)
primäres Peritoneum	5 (8,8)	10 (16,4)
andere	0 (0)	1 (1,6)
Krankheitsdauer [Monate], MW (SD)	k. A.	k. A.
Anzahl vorangehender Chemotherapien, n (%)		
2	32 (56,1)	35 (57,4)
≥ 3	25 (43,9)	26 (42,6)
Anzahl vorangehender platinhaltiger Chemotherapien, n (%)		
2	36 (63,2)	43 (70,5) <sup>d</sup>
3	17 (29,8)	11 (18,0)
≥ 4	4 (7,0) <sup>c</sup>	7 (11,5) <sup>c</sup>
FIGO-Stadium, n (%)		
Stadium I	k. A.	k. A.
Stadium II	k. A.	k. A.
Stadium III	k. A.	k. A.
Stadium IV	k. A.	k. A.
unbekannt	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Studie 19	
	Olaparib N <sup>b</sup> = 57	Placebo <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 61
Tumorgrad, n (%)		
G1 (gut differenziert)	0 (0)	0 (0)
G2 (mäßig differenziert)	15 (26,3)	16 (26,2)
G3 (gering differenziert)	41 (71,9)	41 (67,2)
G4 (undifferenziert)	1 (1,8)	4 (6,6)
GX (nicht beurteilbar)	0 (0)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)		
0	45 (78,9)	45 (73,8)
1	10 (17,5)	14 (23,0)
2	1 (1,8)	1 (1,6)
unbekannt	1 (1,8)	1 (1,6)
Zeit bis Progression nach vorletzter platinhaltiger Chemotherapie, n (%)		
> 6–12 Monate	23 (40,4)	24 (39,3)
> 12 Monate	34 (59,6)	37 (60,7)
objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie, n (%)		
CR	20 (35,1)	25 (41,0)
PR	37 (64,9)	36 (59,0)
vorangehende zytoreduktive Operation, n (%)		
ja	20 (35,1)	21 (34,4)
nein	37 (64,9 <sup>c</sup> )	40 (65,6 <sup>c</sup> )
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch <sup>e</sup> , n (%)	k. A.	k. A.
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) b: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c: eigene Berechnung d: Diskrepanz zwischen Tabellen in Studienunterlagen, da für 1 Patientin zunächst fälschlicherweise kein Eintrag erfolgte e: einschließlich Studienabbruch aufgrund von Tod BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; CR: vollständiges Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib		Placebo <sup>a</sup>		Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Studie 19<sup>c</sup></b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	57	24,5 [k. A.] 45 (78,9)	61	26,6 [k. A.] 57 (93,4)	0,84 [0,57; 1,25]; 0,398
<b>Nebenwirkungen<sup>d</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	57	0,1 [k. A.] 56 (98,2)	61	0,3 [k. A.] 58 (95,1)	–
SUEs	57	70,5 11 (19,3)	61	n. e. 5 (8,2)	1,46 [0,47; 4,93]; 0,598
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	57	16,5 [k. A.] 26 (45,6)	61	12,6 [k. A.] 17 (27,9)	1,38 [0,73; 2,64]; 0,448
Abbruch wegen UEs	57	n. e. 2 (3,5)	61	n. e. 2 (3,3)	0,57 [0,03; 5,92]; 0,660
Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3)	57	n. e. 0 (0)	61	n. e. 0 (0)	n. b.
Übelkeit	57	0,5 [k. A.] 40 (70,2)	61	10,2 [k. A.] 25 (41,0)	2,21 [1,33; 3,73]; 0,002
Erbrechen	57	n. e. 20 (35,1)	61	n. e. 13 (21,3)	1,40 [0,68; 2,95]; 0,221
myelodysplastisches Syndrom	57	n. e. 0 (0)	61	n. e. 0 (0)	n. b.
akute myeloische Leukämie	57	n. e. 0 (0)	61	n. e. 0 (0)	n. b.
Pneumonitis	57	n. e. 1 (1,8) <sup>e</sup>	61	n. e. 0 (0)	n. b.
<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3)</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen durch den pU adjustiert für jüdische Abstammung (ja / nein), Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (&gt; 6–12 Monate vs. &gt; 12 Monate) und objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR)</p> <p>c: Datenschnitt 09.05.2016</p> <p>d: UEs mit 30 Tagen Nachbeobachtung nach Abbruch der Behandlung, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung</p> <p>e: einschließlich 1 Patientin mit strahlenbedingter Pneumonitis</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; CR: vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>					

Tabelle 33: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös)

Studie Endpunktkategorie	Olaparib			Placebo <sup>a</sup>			Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	Endpunkt Subskalen	N <sup>b</sup> Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung nach 12 Monaten MW <sup>c</sup> (SE)	N <sup>b</sup> Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung nach 12 Monaten MW <sup>c</sup> (SE)		
<b>Studie 19<sup>d</sup></b>							
<b>Morbidity</b>							
EQ-5D VAS		Endpunkt nicht erhoben					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
FACT-O Gesamtscore							
über 12 Monate (Beobachtung bis Progression)	48	125,81 (15,93)	-3,92 (1,70)	54	123,88 (15,46)	-3,02 (1,67)	-0,90 [-5,65; 3,84]; 0,706
FACT-O Subskalen (ergänzend dargestellt)							
körperliches Wohlbefinden							
soziales Wohlbefinden							
emotionales Wohlbefinden		k. A.					
funktionales Wohlbefinden							
zusätzliche Anliegen							
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) b: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. c: aus MMRM adjustiert für Visite, Baselinewert und Baseline/Visite-Interaktion d: Datenschnitt 30.06.2010 BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Tabelle 34: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 10$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös, Studie 19)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 57	Placebo <sup>b</sup> N = 61
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>Studie 19</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	56 (98,2)	58 (95,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37 (64,9)	34 (55,7)
Asthenie	6 (10,5)	4 (6,6)
Ermüdung	29 (50,9)	27 (44,3)
Augenerkrankungen	6 (10,5)	3 (4,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26 (45,6)	14 (23,0)
Dyspnoe	13 (22,8)	5 (8,2)
Husten	13 (22,8)	6 (9,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (21,1)	9 (14,8)
Anämie	8 (14,0)	4 (6,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	51 (89,5)	46 (75,4)
Bauchschmerzen	14 (24,6)	15 (24,6)
Diarrhö	15 (26,3)	18 (29,5)
Dyspepsie	12 (21,1)	7 (11,5)
Erbrechen	20 (35,1)	13 (21,3)
Bauch aufgetrieben	9 (15,8)	3 (4,9)
Oberbauchschmerzen	10 (17,5)	5 (8,2)
Obstipation	13 (22,8)	7 (11,5)
Übelkeit	40 (70,2)	25 (41,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (8,8)	8 (13,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	17 (29,8)	18 (29,5)
Erkrankungen des Nervensystems	29 (50,9)	23 (37,7)
Geschmacksstörung	7 (12,3)	4 (6,6)
Kopfschmerzen	15 (26,3)	5 (8,2)
Schwindelgefühl	8 (14,0)	6 (9,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (15,8)	7 (11,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (10,5)	5 (8,2)
Gefäßerkrankungen	12 (21,1)	8 (13,1)
Hypertonie	6 (10,5)	2 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (52,6)	23 (37,7)
Harnwegsinfektion	6 (10,5)	2 (3,3)
Nasopharyngitis	10 (17,5)	10 (16,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 10$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös, Studie 19) (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 57	Placebo <sup>b</sup> N = 61
<b>Studie 19</b>		
Psychiatrische Erkrankungen	11 (19,3)	10 (16,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	31 (54,4)	28 (45,9)
Arthralgie	12 (21,1)	8 (13,1)
Muskelspasmen	6 (10,5)	1 (1,6)
Myalgie	2 (3,5)	7 (11,5)
Rückenschmerzen	9 (15,8)	5 (8,2)
Schmerzen in einer Extremität	6 (10,5)	4 (6,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (33,3)	21 (34,4)
Verminderter Appetit	13 (22,8)	10 (16,4)
Untersuchungen	12 (21,1)	15 (24,6)
a: MedDRA-Version 19.0 b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) c: Datenschnitt 09.05.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 35: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT  $\geq 1$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös, Studie 19)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 57	Placebo <sup>b</sup> N = 61
<b>SOC<sup>a</sup> PT<sup>a</sup></b>		
<b>Studie 19</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>	11 (19,3)	5 (8,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (3,5)	0 (0)
Bronchiektase	1 (1,8)	0 (0)
Dyspnoe	1 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (5,3)	0 (0)
Anämie	2 (3,5)	0 (0)
Panzytopenie	1 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (5,3)	3 (4,9)
Dünndarmobstruktion	2 (3,5)	2 (3,3)
Gastritis	0 (0)	1 (1,6)
Obstipation	1 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,8)	0 (0)
Jodallergie	1 (1,8)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (1,8)	1 (1,6)
Blasenkrebs	0 (0)	1 (1,6)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1 (1,8)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (1,6)
Endophthalmitis	0 (0)	1 (1,6)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,8)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	1 (1,8)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.0		
b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3)		
c: Datenschnitt 09.05.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung.		
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 36: Häufige UEs mit CTCAE Grad  $\geq 3$  (im PT  $\geq 5$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös, Studie 19)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 57	Placebo <sup>b</sup> N = 61
<b>Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math><sup>c</sup></b>	26 (45,6)	17 (27,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (8,8)	1 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (14,0)	7 (11,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (7,0)	3 (4,9)
Ermüdung	4 (7,0)	3 (4,9)
Untersuchungen	5 (8,8)	3 (4,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (5,3)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) c: Datenschnitt 09.05.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 37: Abbrüche wegen UEs nach SOC und PT – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös, Studie 19)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 57	Placebo <sup>b</sup> N = 61
<b>SOC<sup>a</sup> PT<sup>a</sup></b>		
<b>Studie 19</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs<sup>c</sup></b>	2 (3,5)	2 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,8)	1 (1,6)
Übelkeit	1 (1,8)	1 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,8)	0 (0)
Bronchiektase	1 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	1 (1,6)
Ausschlag mit Juckreiz	0 (0)	1 (1,6)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) c: Datenschnitt 09.05.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

**B.1.2 – Teilfragestellung 1b**

Tabelle 38: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös)

Studie Charakteristika Kategorie	Studie 19		SOLO2	
	Olaparib	Placebo <sup>a</sup>	Olaparib	Placebo <sup>a</sup>
	N <sup>b</sup> = 74	N <sup>b</sup> = 62	N <sup>b</sup> = 196	N <sup>b</sup> = 99
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (10)	56 (11)	57 (9)	57 (9)
Ethnie, n (%)				
weiß	70 (95)	61 (98)	173 (88)	91 (92)
nicht weiß	4 (5) <sup>c</sup>	1 (2) <sup>c</sup>	23 (12) <sup>c</sup>	8 (8) <sup>c</sup>
Region, n (%)				
Europa	k. A.	k. A.	114 (58 <sup>c</sup> )	62 (63 <sup>c</sup> )
andere	k. A.	k. A.	82 (42 <sup>c</sup> )	37 (37 <sup>c</sup> )
Art der BRCA-Mutation, n (%)				
gBRCA	53 (72) <sup>c, d</sup>	43 (69) <sup>c, d</sup>	193 (98) <sup>c, e</sup>	99 (100) <sup>c, e</sup>
sBRCA	8 (11) <sup>c, d</sup>	10 (16) <sup>c, d</sup>	0 (0) <sup>c, e</sup>	0 (0) <sup>c, e</sup>
tBRCA	13 (18) <sup>c, d</sup>	9 (15) <sup>c, d</sup>	2 (1) <sup>c, e</sup>	0 (0) <sup>c, e</sup>
fehlend	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Histologie, n (%)				
serös	k. A.	k. A.	183 (93,4)	86 (86,9)
nicht serös <sup>f</sup>	k. A.	k. A.	12 (6,1)	13 (13,1)
fehlend	k. A.	k. A.	1 (0,5)	0 (0)
primäre Tumorlokalisation, n (%)				
Ovarien	65 (87,8)	54 (87,1)	162 (82,7)	86 (86,9)
Eileiter	1 (1,4)	2 (3,2)	13 (6,6)	4 (4,0)
primäres Peritoneum	8 (10,8)	6 (9,7)	18 (9,2)	9 (9,1)
andere	0 (0)	0 (0)	2 (1,0)	0 (0)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Krankheitsdauer [Monate], MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl vorangehender Chemotherapien, n (%)				
2	26 (35,1)	29 (46,8)	108 (55,1)	60 (60,6)
≥ 3	48 (64,9)	33 (53,2)	87 (44,4)	39 (39,4)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Anzahl vorangehender platinhaltiger Chemotherapien, n (%)				
2	37 (50,0)	41 (66,1)	110 (56,1)	62 (62,6)
3	24 (32,4)	15 (24,2)	60 (30,6)	20 (20,2)
≥ 4	12 (16,2) <sup>c</sup>	6 (9,7) <sup>c</sup>	25 (12,8) <sup>c</sup>	17 (17,2) <sup>c</sup>
unbekannt	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Studie 19		SOLO2	
	Olaparib	Placebo <sup>a</sup>	Olaparib	Placebo <sup>a</sup>
	N <sup>b</sup> = 74	N <sup>b</sup> = 62	N <sup>b</sup> = 196	N <sup>b</sup> = 99
FIGO-Stadium bei Diagnose, n (%)				
Stadium I <sup>g</sup>	3 (4,1) <sup>c</sup>	3 (4,8) <sup>c</sup>	6 (3,1) <sup>c</sup>	2 (2,0) <sup>c</sup>
Stadium II <sup>h</sup>	4 (5,4) <sup>c</sup>	4 (1,6) <sup>c</sup>	17 (8,7) <sup>c</sup>	6 (6,1) <sup>c</sup>
Stadium III <sup>i</sup>	55 (74,3) <sup>c</sup>	47 (75,8) <sup>c</sup>	142 (72,4) <sup>c</sup>	79 (79,8) <sup>c</sup>
Stadium IV	11 (14,9)	7 (11,3)	29 (14,8)	12 (12,1)
unbekannt	1 (1,4)	1 (1,6)	2 (1,0)	0 (0)
Tumorgrad, n (%)				
G1 (gut differenziert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
G2 (mäßig differenziert)	17 (23,0)	15 (24,2)	16 (8,2)	6 (6,1)
G3 (gering differenziert)	55 (74,3)	46 (74,2)	167 (85,2)	85 (85,9)
G4 (undifferenziert)	1 (1,4)	0 (0)	5 (2,6)	3 (3,0)
GX (nicht beurteilbar)	1 (1,4)	1 (1,6)	7 (3,6)	5 (5,1)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)				
0	62 (83,8)	45 (72,6)	162 (82,7)	77 (77,8)
1	11 (14,9)	15 (24,2)	32 (16,3)	22 (22,2)
2	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)
unbekannt	1 (1,4)	1 (1,6)	2 (1,0)	0 (0)
Zeit bis Progression nach vorletzter platinhaltiger Chemotherapie, n (%)				
> 6–12 Monate	28 (37,8)	26 (41,9)	79 (40,3)	40 (40,4)
> 12 Monate	46 (62,2)	36 (58,1)	117 (59,7)	59 (59,6)
objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie, n (%)				
CR	36 (48,6)	34 (54,8)	91 (46,4)	47 (47,5)
PR	38 (51,4)	28 (45,2)	105 (53,6)	52 (52,5)
vorangehende <sup>j</sup> zytoreduktive Operation				
ja	24 (32,4)	18 (29,0)	18 (9,2)	10 (10,1)
nein	50 (67,6) <sup>c</sup>	44 (71,0) <sup>c</sup>	178 (90,8) <sup>c</sup>	89 (89,9) <sup>c</sup>
Therapieabbruch, n (%)	63 (85,1) <sup>c</sup>	61 (98,4) <sup>c</sup>	112 (57,1) <sup>c</sup>	86 (86,9) <sup>c</sup>
Studienabbruch <sup>k</sup> , n (%)	48 (64,9) <sup>c</sup>	47 (75,8) <sup>c</sup>	55 (28,1) <sup>c</sup>	37 (37,4) <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) (Fortsetzung)

<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3)</p> <p>b: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: entweder basierend auf Messung mittels Tests der Unternehmen Myriad bzw. Foundation Medicine oder basierend auf den Angaben im Prüfbogen zu Studienbeginn</p> <p>e: bestätigt mittels lokaler Messung oder mittels Test des Unternehmens Myriad</p> <p>f: hauptsächlich endometrioid (Olaparib: 4,6 %; Placebo: 8,1 %), ansonsten gemischt epithelial (Olaparib: 1,5 %; Placebo: 4,0 %) sowie 1 Patientin im Placeboarm mit gleichzeitiger Angabe von serös, pappilliferum und endometrioid</p> <p>g: Zusammengesetzt aus den Stadien I, IA, IB und IC (in der Studie 19 gab es nur Stadium IB und IC)</p> <p>h: Zusammengesetzt aus den Stadien II, IIA, IIB, IIC,</p> <p>i: Zusammengesetzt aus den Stadien III, IIIA, IIIC</p> <p>j: Vorangehend bedeutet für Studie SOLO2, dass die zytoreduktive Operation nach dem letzten Progress und vor Randomisierung war.</p> <p>k: einschließlich Studienabbruch aufgrund von Tod</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; CR: vollständiges Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; gBRCA: Keimbahn-BRCA-Mutation; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sBRCA: somatische BRCA-Mutation; SD: Standardabweichung; tBRCA: BRCA-Mutation nachgewiesen im Tumor mit unbekanntem Keimbahn-Mutations-Status; vs.: versus</p>
---

Tabelle 39: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Olaparib		Placebo <sup>a</sup>		Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
Studie 19 <sup>b</sup>	74	34,9 [k. A.] 49 (66,2)	62	30,2 [k. A.] 50 (80,6)	0,62 [0,42; 0,93]; 0,021 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	196	n. e. 45 (23,0)	99	n. e. 27 (27,3)	0,80 [0,50; 1,31]; 0,427 <sup>e</sup>
Gesamt					0,69 [0,51; 0,93] <sup>f</sup> ; 0,015 <sup>g</sup>
<b>Nebenwirkungen<sup>h</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Studie 19 <sup>b</sup>	74	0,1 [k. A.] 72 (97,3)	62	0,3 [k. A.] 58 (93,5)	-
SOLO2 <sup>d</sup>	195	0,1 [k. A.] 192 (98,5)	99	0,2 [k. A.] 94 (94,9)	-
SUEs					
Studie 19 <sup>b</sup>	74	67,9 [k. A.] 19 (25,7)	62	42,0 [k. A.] 6 (9,7)	1,56 [0,62; 4,43]; 0,413 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 35 (17,9)	99	n. e. 8 (8,1)	1,64 [0,79; 3,84]; 0,234 <sup>e</sup>
Gesamt					1,61 [0,87; 2,98]; 0,131 <sup>i</sup>
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Studie 19 <sup>b</sup>	74	56,8 [k. A.] 31 (41,9)	62	n. e. 11 (17,7)	2,38 [1,22; 4,98]; 0,017 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 72 (36,9)	99	n. e. 18 (18,2)	1,92 [1,17; 3,33]; 0,012 <sup>e</sup>
Gesamt					2,07 [1,36; 3,15]; < 0,001 <sup>i</sup>
Abbruch wegen UEs					
Studie 19 <sup>b</sup>	74	n. e. 6 (8,1)	62	n. e. 0 (0)	n. b.
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 21 (10,8)	99	n. e. 2 (2,0)	3,71; [1,07; 23,40]; 0,063 <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös)  
 (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Olaparib		Placebo <sup>a</sup>		Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	74	n. e. 5 (6,8)	62	n. e. 1 (1,6)	3,58 [0,54; 70,02]; 0,163 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 38 (19,5)	99	n. e. 2 (2,0)	9,18 [2,81; 56,51]; < 0,001 <sup>e</sup>
Gesamt					7,08 [1,97; 25,40]; 0,003 <sup>i</sup>
<b>Übelkeit</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	74	0,3 [k. A.] 54 (73,0)	62	n. e. 20 (32,3)	3,64 [2,20; 6,26]; < 0,001 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	0,3 [k. A.] 148 (75,9)	99	n. e. 33 (33,3)	3,51 [2,43; 5,21]; < 0,001 <sup>e</sup>
Gesamt					3,55 [2,61; 4,84]; < 0,001 <sup>i</sup>
<b>Erbrechen</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	74	n. e. 28 (37,8)		n. e. 5 (8,1)	4,82 [2,02; 14,23]; < 0,001 <sup>c</sup>
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 73 (37,4)	99	n. e. 19 (19,2)	1,87 [1,15; 3,19]; 0,019 <sup>e</sup>
Gesamt					2,29 [1,46; 3,60]; < 0,001 <sup>i</sup>
<b>myelodysplastisches Syndrom</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	74	n. e. 0 (0)	62	n. e. 1 (1,6)	n. b.
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 1 (0,5) <sup>j</sup>	99	n. e. 0 (0) <sup>j</sup>	n. b.
<b>akute myeloische Leukämie</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	74	n. e. 0 (0)	62	n. e. 0 (0)	n. b.
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 1 (0,5) <sup>j</sup>	99	n. e. 0 (0) <sup>j</sup>	n. b.
<b>Pneumonitis</b>					
Studie 19 <sup>b</sup>	74	n. e. 0 (0)	62	n. e. 1 (1,6)	n. b.
SOLO2 <sup>d</sup>	195	n. e. 3 (1,5) <sup>k</sup>	99	n. e. 0 (0)	n. b.

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) (Fortsetzung)

<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3)</p> <p>b: Datenschnitt 09.05.2016</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen durch den pU adjustiert für jüdische Abstammung (ja / nein), Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (&gt; 6–12 Monate vs. &gt; 12 Monate) und objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR)</p> <p>d: Datenschnitt 19.09.2016</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (&gt; 6–12 Monate vs. &gt; 12 Monate)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI, adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (&gt; 6–12 Monate vs. &gt; 12 Monate), stratifiziert nach Studie</p> <p>g: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>h: UEs mit 30 Tagen Nachbeobachtung nach Abbruch der Behandlung, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung</p> <p>i: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode)</p> <p>j: &gt; 30 Tage nach Behandlungsende hatten ein myelodysplastisches Syndrom 0 (Olaparib) vs. 3 weitere Patientinnen (Placebo) und eine akute myeloische Leukämie 1 Patientin (Olaparib) vs. 1 Patientin (Placebo)</p> <p>k: einschließlich 1 Patientin mit strahlenbedingter Pneumonitis</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; CR: vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PR: partielles Ansprechen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
---

Tabelle 40: Ergebnisse (Endpunktkategorien, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös)

Endpunktkategorie Endpunkt Subskalen Zeitpunkt Studie	Olaparib			Placebo <sup>a</sup>			Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung nach 12 bzw. 24 Monaten MW <sup>c</sup> (SE)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung nach 12 bzw. 24 Monaten MW <sup>c</sup> (SE)	
<b>Morbidität</b>							
Gesundheitszustand EQ-5D VAS <sup>d</sup> über 24 Monate							
Studie 19				Endpunkt nicht erhoben			
SOLO2 <sup>e</sup> (Beobachtung über Progression hinaus)	186	75,6 (17,63)	0,23 (0,90)	96	77,2 (15,62)	-5,00 (1,36)	5,23 [2,02; 8,44]; 0,002 Hedges' g: 0,40 [0,15; 0,65]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
FACT-O Gesamtscore <sup>d</sup> über 24 Monate							
Studie 19 <sup>f</sup>				k. A.			
SOLO2 <sup>e</sup> (Beobachtung über Progression hinaus)	182	114,43 (19,31)	-4,26 (0,89)	93	116,56 (17,24)	-6,13 (1,34)	1,86 [-1,31; 5,04]; 0,249
über 12 Monate							
Studie 19 <sup>f</sup> (Beobachtung bis Progression)	62	118,92 (18,13)	-1,92 (1,24)	51	115,87 (18,93)	-1,80 (1,47)	-0,12 [-3,95; 3,70]; 0,949
körperliches Wohlbefinden							
Studie 19				keine verwertbaren Daten			
SOLO2				keine verwertbaren Daten			
soziales Wohlbefinden							
Studie 19				keine verwertbaren Daten			
SOLO2				keine verwertbaren Daten			
emotionales Wohlbefinden							
Studie 19				keine verwertbaren Daten			
SOLO2				keine verwertbaren Daten			
funktionales Wohlbefinden							
Studie 19				keine verwertbaren Daten			
SOLO2				keine verwertbaren Daten			
zusätzliche Anliegen							
Studie 19				keine verwertbaren Daten			
SOLO2				keine verwertbaren Daten			

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Ergebnisse (Endpunktkategorien, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) (Fortsetzung)

<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3)</p> <p>b: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: aus einem Modell für wiederholte Messwerte von der Änderung des Baselinewerts für alle Post-Baseline-Visiten (einschließlich mit Auswertung nach Studienabbruch) mit Behandlung, Visite und Behandlung/Visite-Interaktion als erklärende Variable und dem Baselinewert als Kovariate mit Baseline/Visite-Interaktion. Behandlung, Visite und Behandlung bei Visite sind feste Effekte, Patientinnen als zufälliger Effekt</p> <p>d: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e: Datenschnitt 19.09.2016</p> <p>f: Datenschnitt 30.06.2010</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

Tabelle 41: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 10$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös, Studie 19)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 74	Placebo <sup>b</sup> N = 62
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>Studie 19</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	72 (97,3)	58 (93,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53 (71,6)	35 (56,5)
Asthenie	12 (16,2)	8 (12,9)
Ermüdung	42 (56,8)	23 (37,1)
Fieber	9 (12,2)	1 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (32,4)	17 (27,4)
Husten	11 (14,9)	7 (11,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (31,1)	6 (9,7)
Anämie	19 (25,7)	3 (4,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63 (85,1)	45 (72,6)
Bauchschmerzen	18 (24,3)	18 (29,0)
Diarrhö	22 (29,7)	12 (19,4)
Dyspepsie	14 (18,9)	4 (6,5)
Erbrechen	28 (37,8)	5 (8,1)
Bauch aufgetrieben	12 (16,2)	6 (9,7)
Oberbauchschmerzen	14 (18,9)	5 (8,1)
Obstipation	16 (21,6)	7 (11,3)
Übelkeit	54 (73,0)	20 (32,3)
Unterbauchschmerzen	3 (4,1)	7 (11,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	24 (32,4)	15 (24,2)
Erkrankungen des Nervensystems	40 (54,1)	24 (38,7)
Geschmacksstörung	14 (18,9)	4 (6,5)
Kopfschmerzen	14 (18,9)	11 (17,7)
Periphere Neuropathie	9 (12,2)	1 (1,6)
Schwindelgefühl	13 (17,6)	3 (4,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (13,5)	5 (8,1)
Gefäßerkrankungen	11 (14,9)	18 (29,0)
Hitzewallung	5 (6,8)	12 (19,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	8 (10,8)	1 (1,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 10\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös, Studie 19) (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 74	Placebo <sup>b</sup> N = 62
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>Studie 19</b>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (55,4)	23 (37,1)
Harnwegsinfektion	10 (13,5)	4 (6,5)
Infektion der oberen Atemwege	13 (17,6)	6 (9,7)
Nasopharyngitis	11 (14,9)	4 (6,5)
Psychiatrische Erkrankungen	21 (28,4)	12 (19,4)
Depression	8 (10,8)	6 (9,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	34 (45,9)	24 (38,7)
Arthralgie	12 (16,2)	10 (16,1)
Rückenschmerzen	16 (21,6)	9 (14,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (29,7)	15 (24,2)
Verminderter Appetit	15 (20,3)	6 (9,7)
Untersuchungen	14 (18,9)	8 (12,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (14,9)	6 (9,7)
a: MedDRA-Version 19.0 b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) c: Datenschnitt 09.05.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 42: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT  $\geq 2$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös, Studie 19)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 74	Placebo <sup>b</sup> N = 62
<b>SOC<sup>a</sup> PT<sup>a</sup></b>		
<b>Studie 19</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>	35 (17,9)	8 (8,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (4,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (4,1)	1 (1,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (8,1)	4 (6,5)
Bauchschmerzen	0 (0)	1 (1,6)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (4,1)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (4,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (5,4)	2 (3,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (2,7)	0 (0)
Oberschenkelfraktur	2 (2,7)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (4,1)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.0 b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) c: Datenschnitt 09.05.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 43: Häufige UEs mit CTCAE Grad  $\geq 3$  (im PT  $\geq 5$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös, Studie 19)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib N = 74	Placebo <sup>b</sup> N = 62
<b>SOC<sup>a</sup> PT<sup>a</sup></b>		
<b>Studie 19</b>		
<b>Gesamtrate UE<sup>c</sup> mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math><sup>d</sup></b>	31 (41,9)	11 (17,7)
Anämie	5 (6,8)	1 (1,6)
Ermüdung	6 (8,1)	1 (1,6)
a: MedDRA-Version 19.0 b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2.3) c: keine Angaben zu SOCs d: Datenschnitt 09.05.2016, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

### Häufige UEs – Studie SOLO2

Tabellen der häufigen UE für die Gesamtpopulation der Studie SOLO2 sind in Anhang A.3.2 dargestellt.

**B.2 – Kaplan-Meier-Kurven**

**B.2.1 – Teilfragestellung 1a**

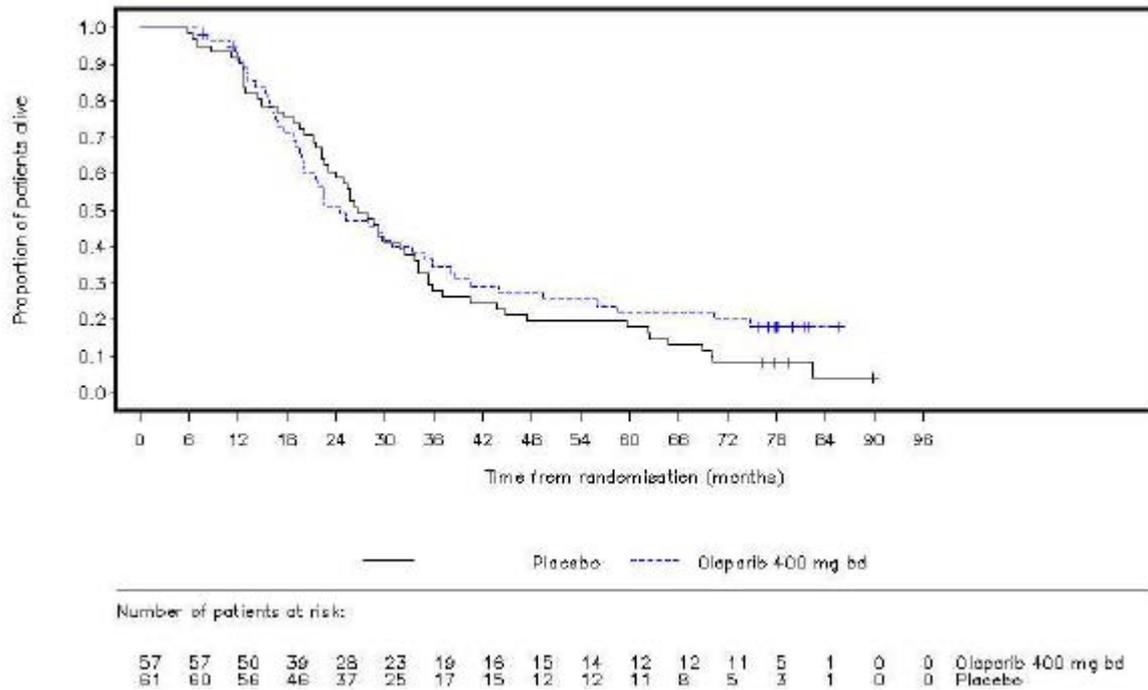


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

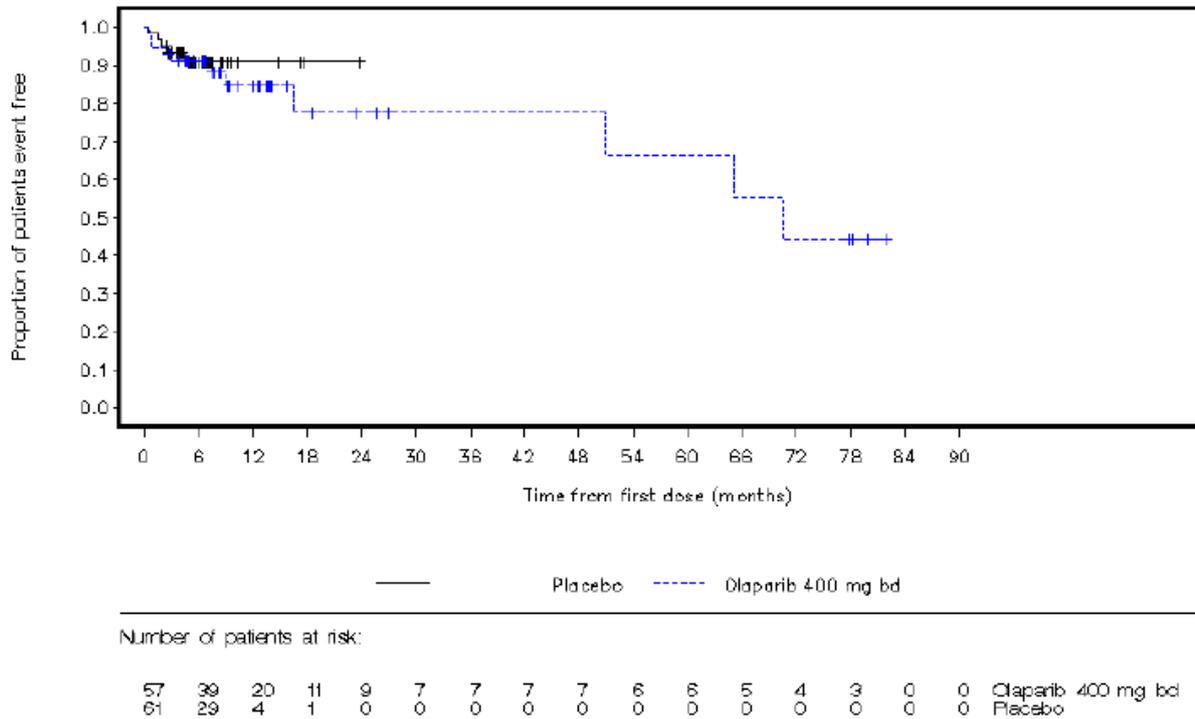


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

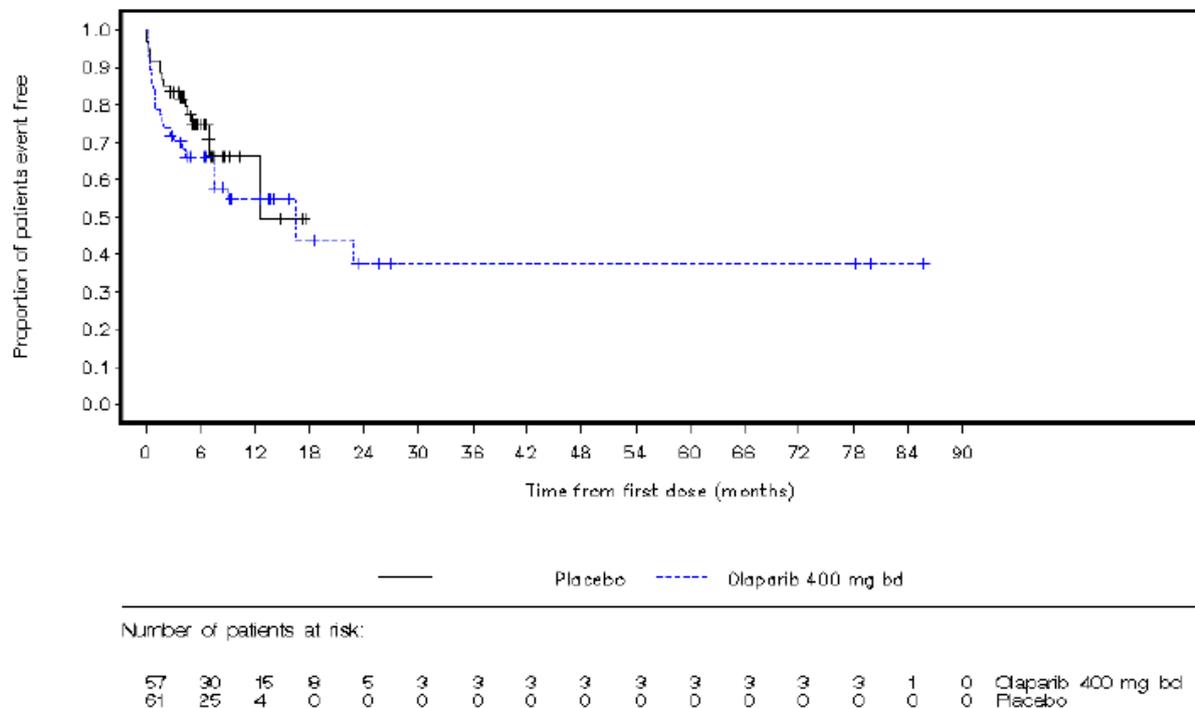


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

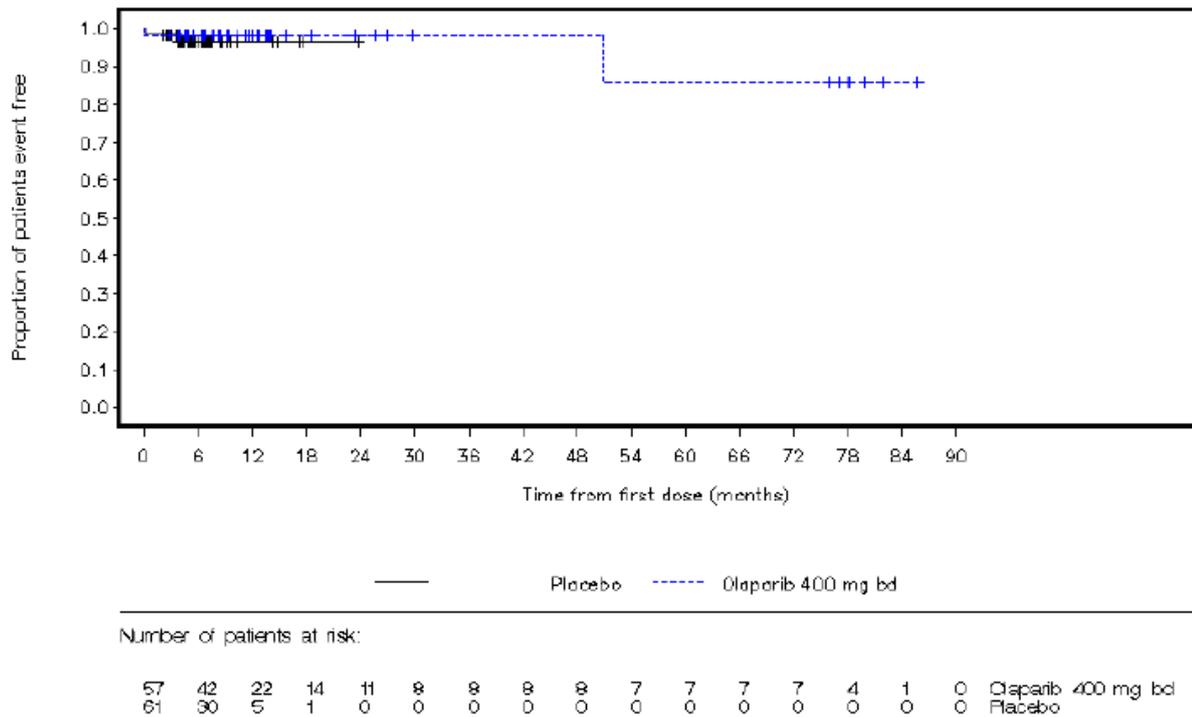


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

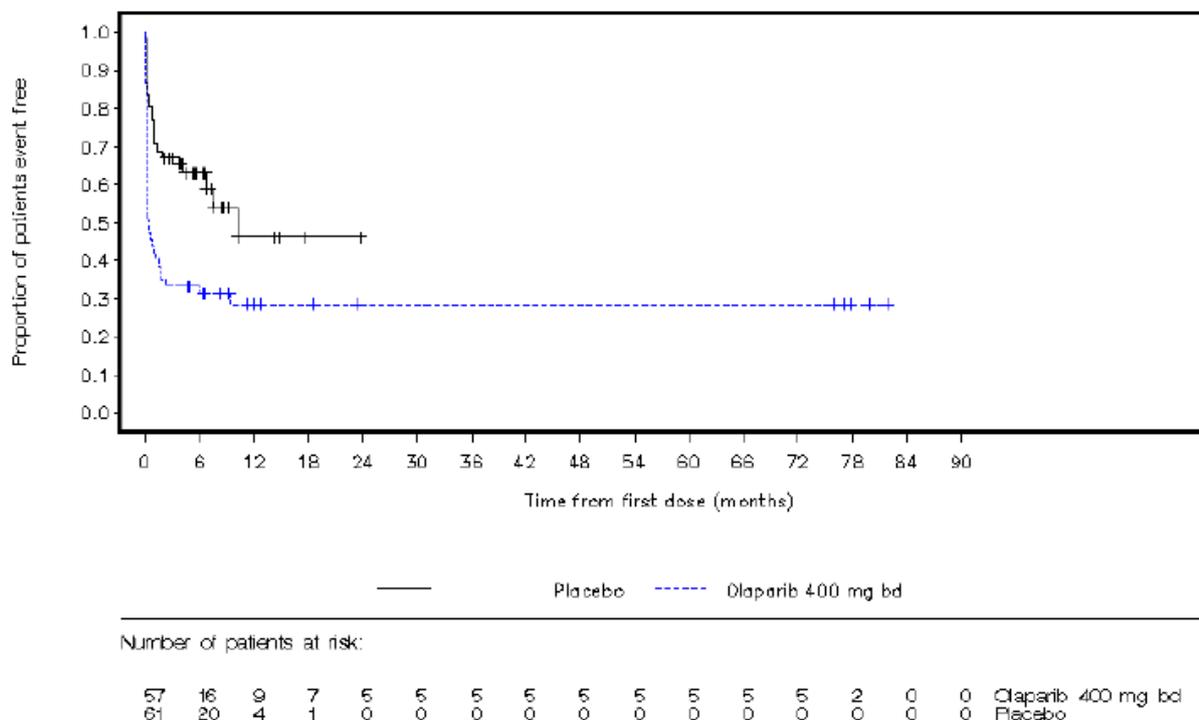


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

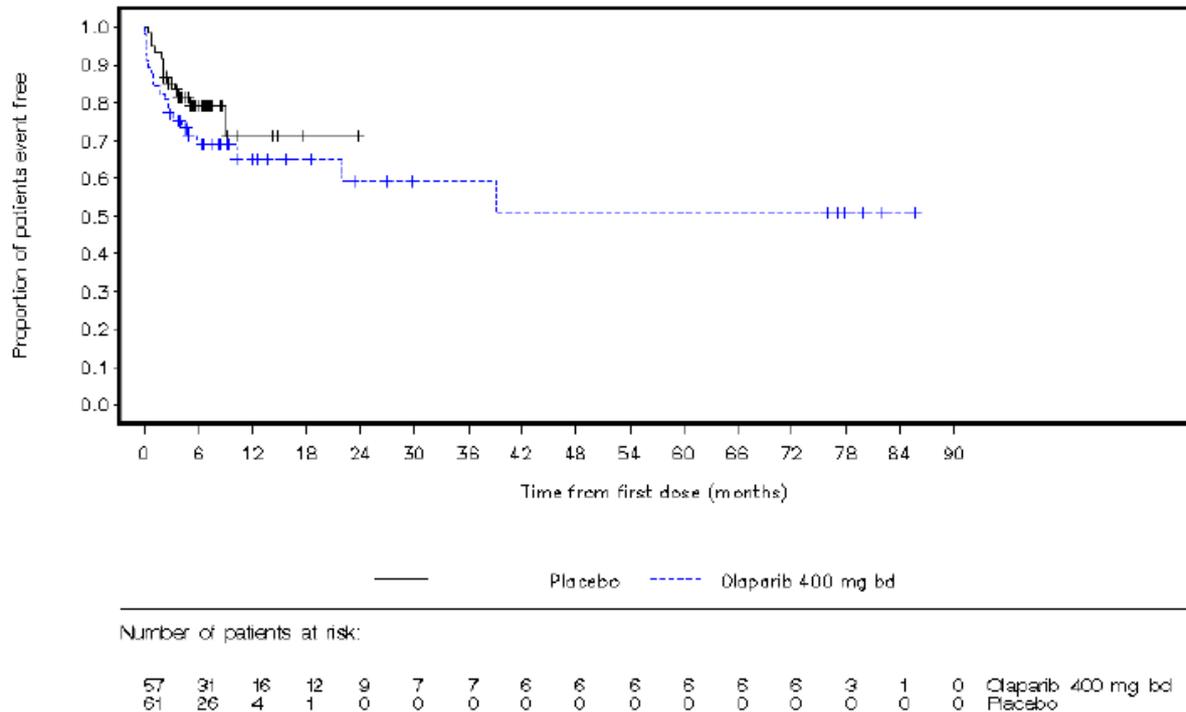


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Erbrechen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

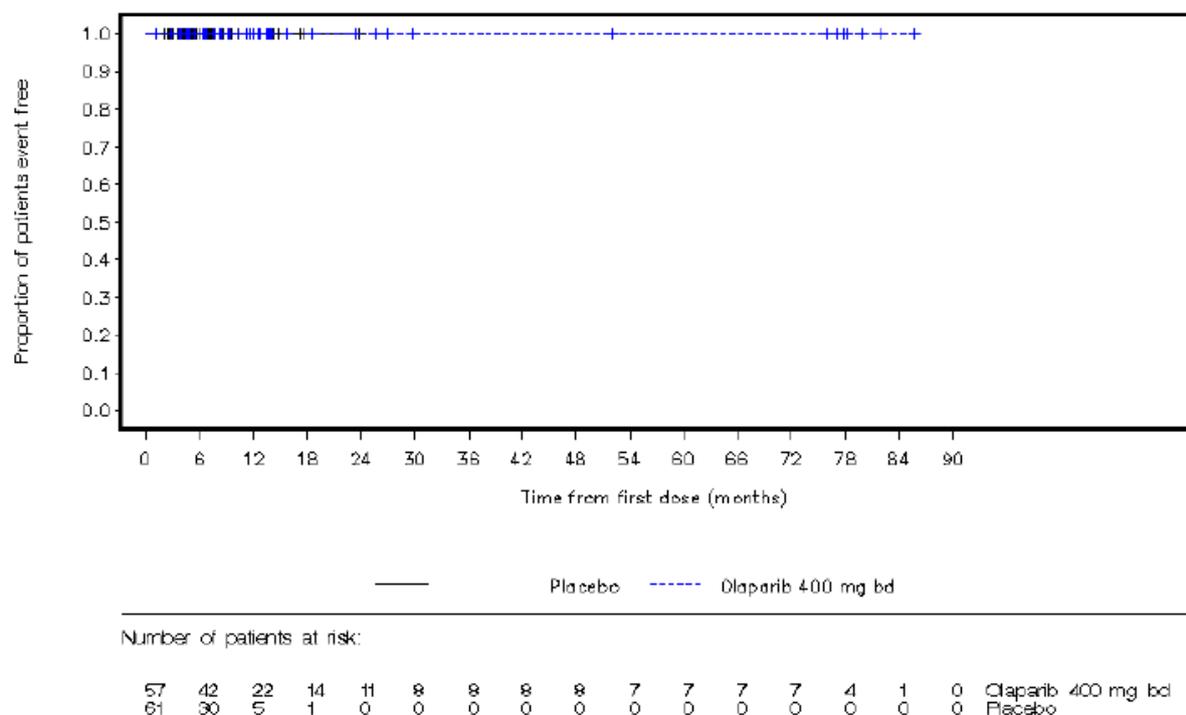


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für myelodysplastisches Syndrom – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

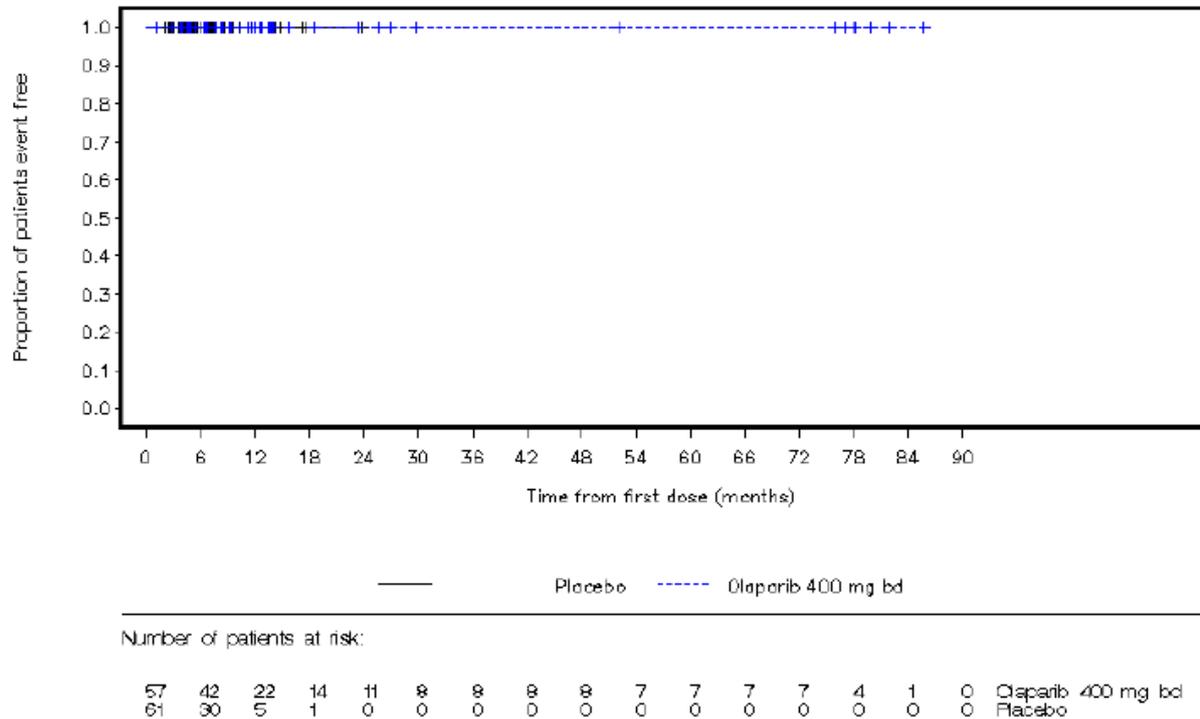


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für akute myeloische Leukämie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

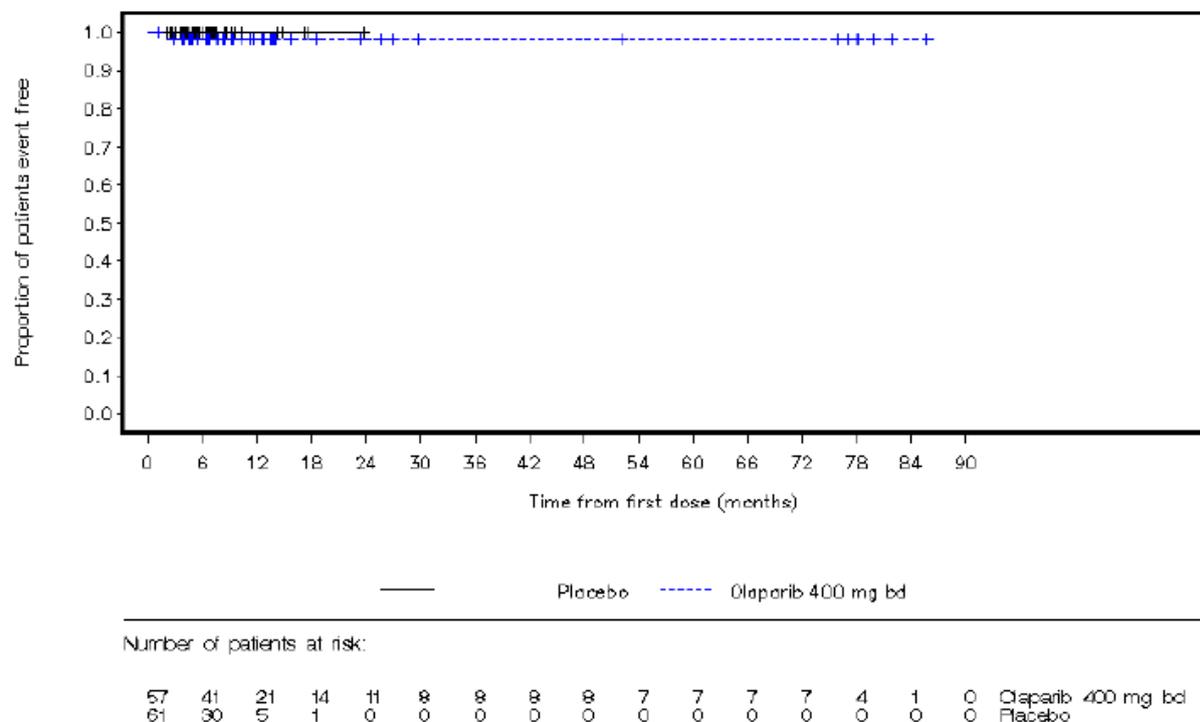


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Pneumonitis / strahlenbedingte Pneumonitis – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1a – BRCAwt, serös und BRCAwt / m, nicht serös) Teilpopulation BRCAwt/VUS Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

**B.2.2 – Teilfragestellung 1b**

**Studie 19**

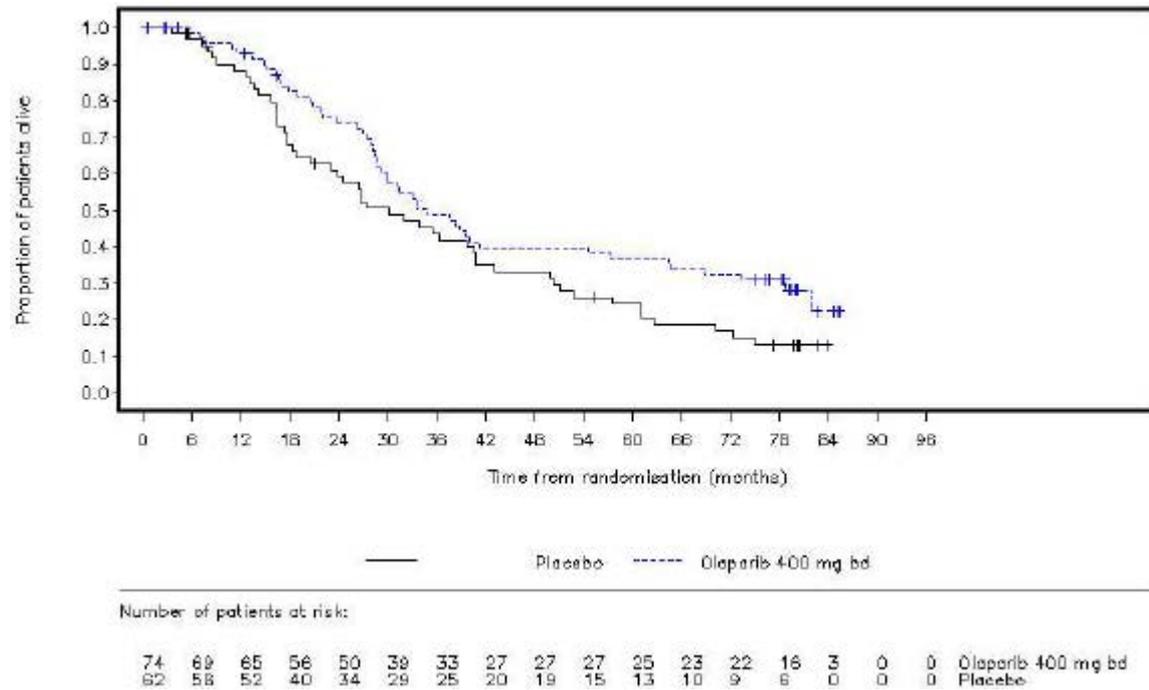


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

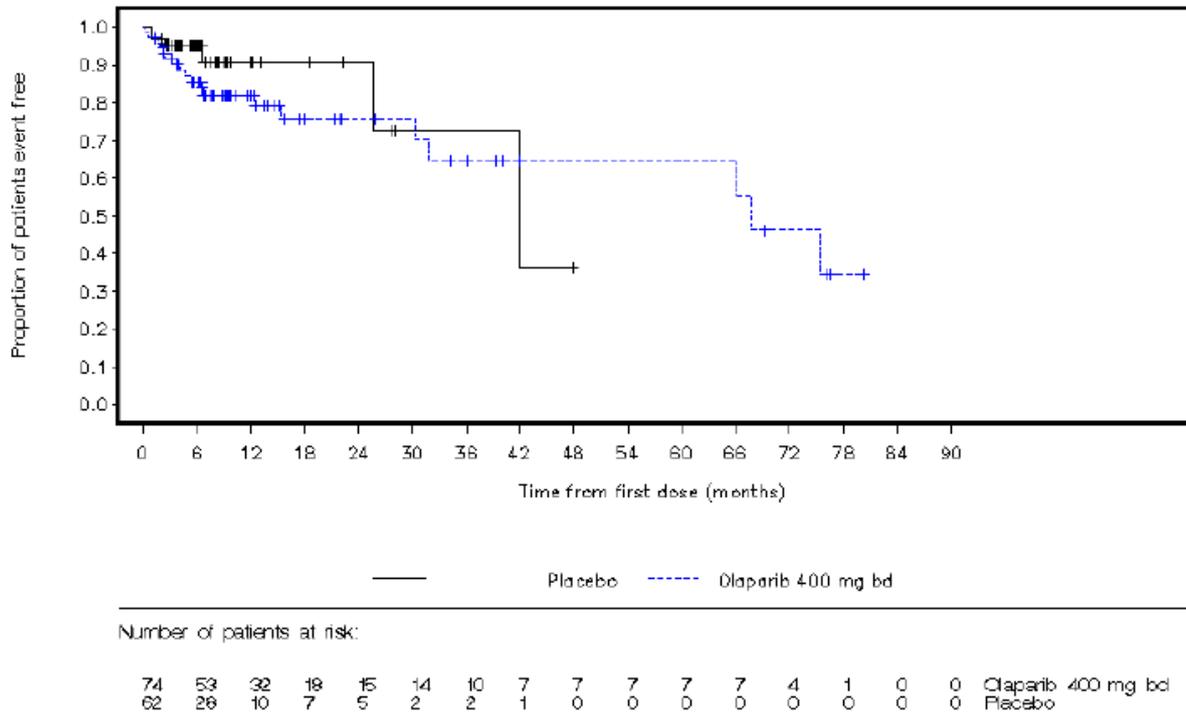


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

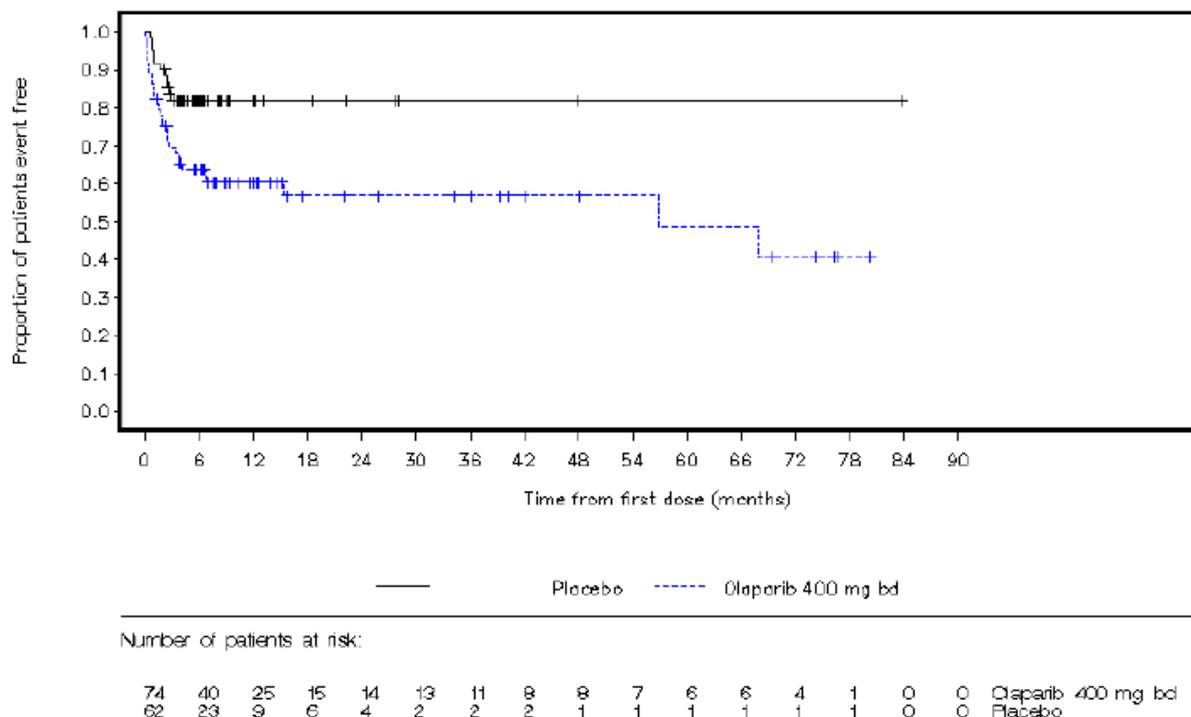


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

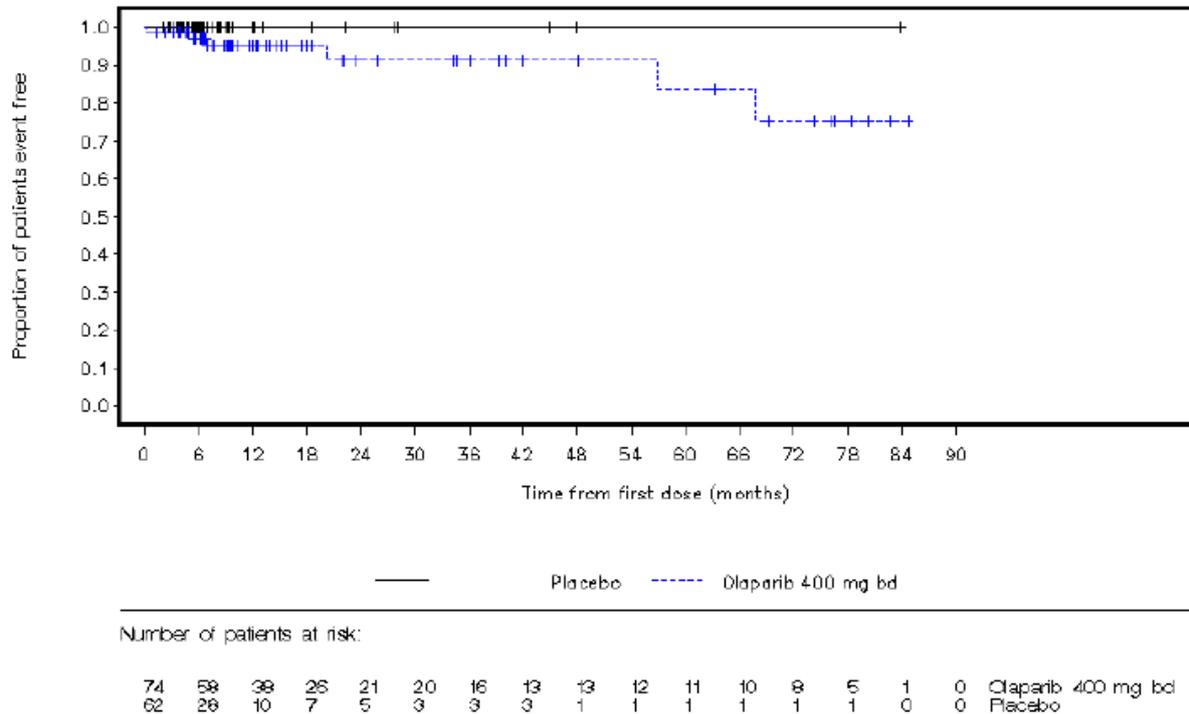


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

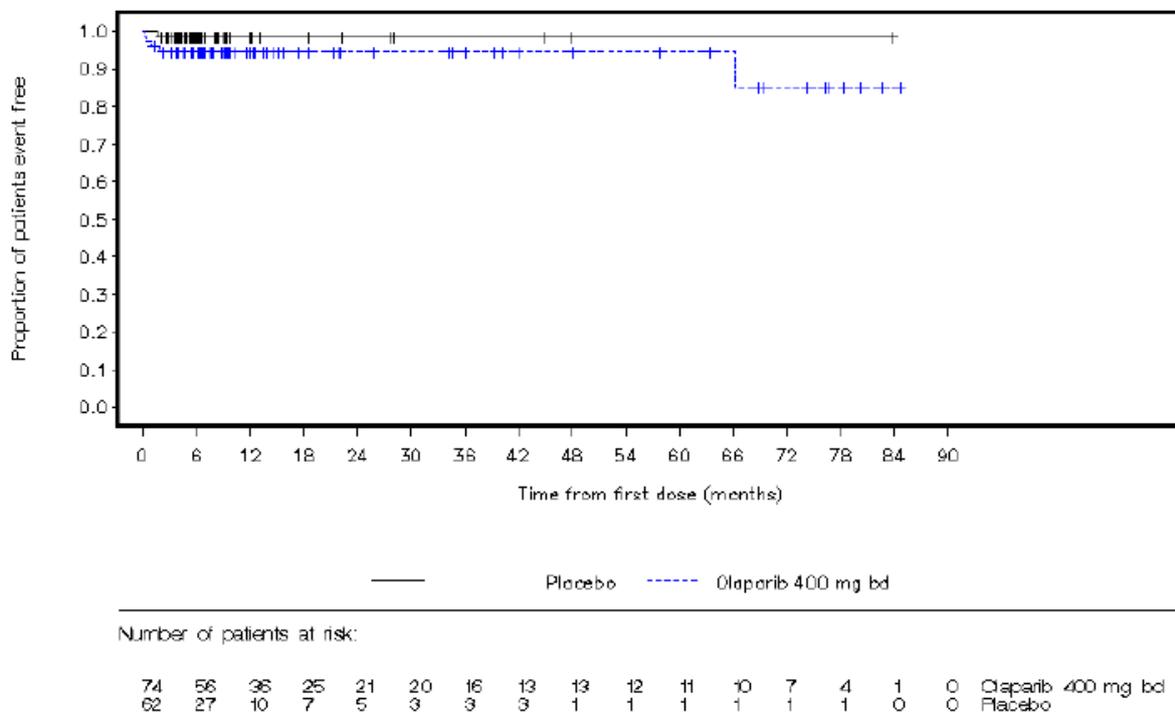


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Anämie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

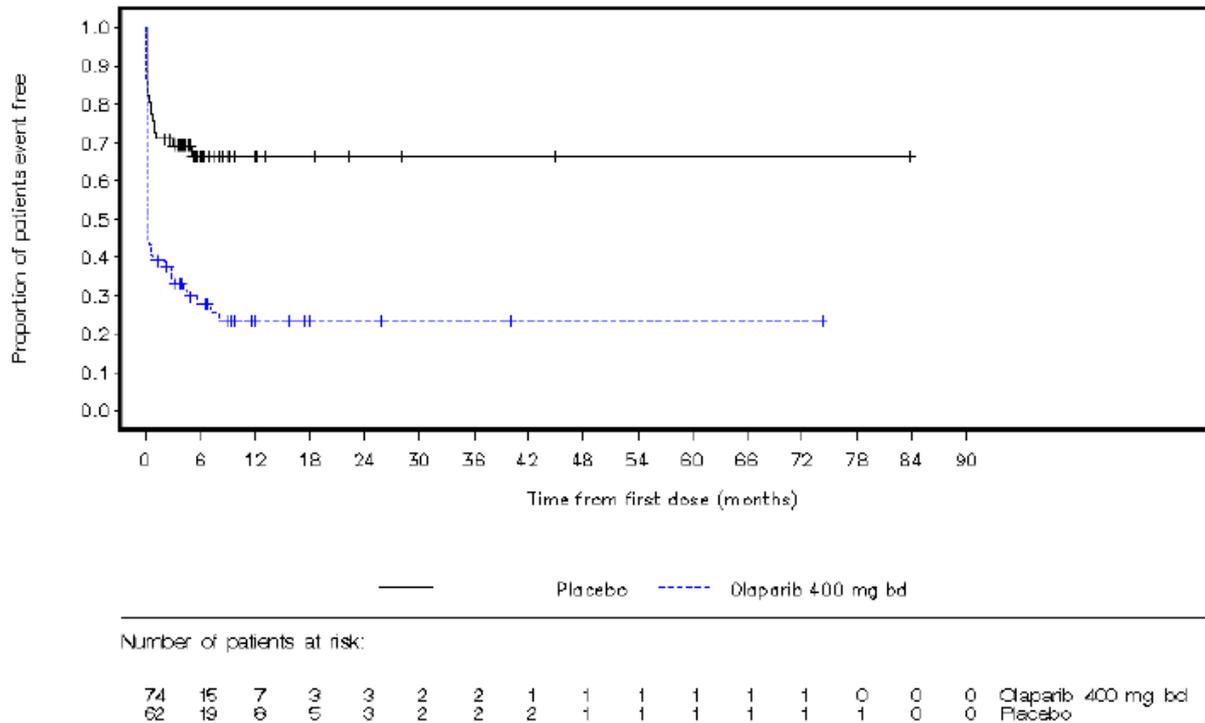


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

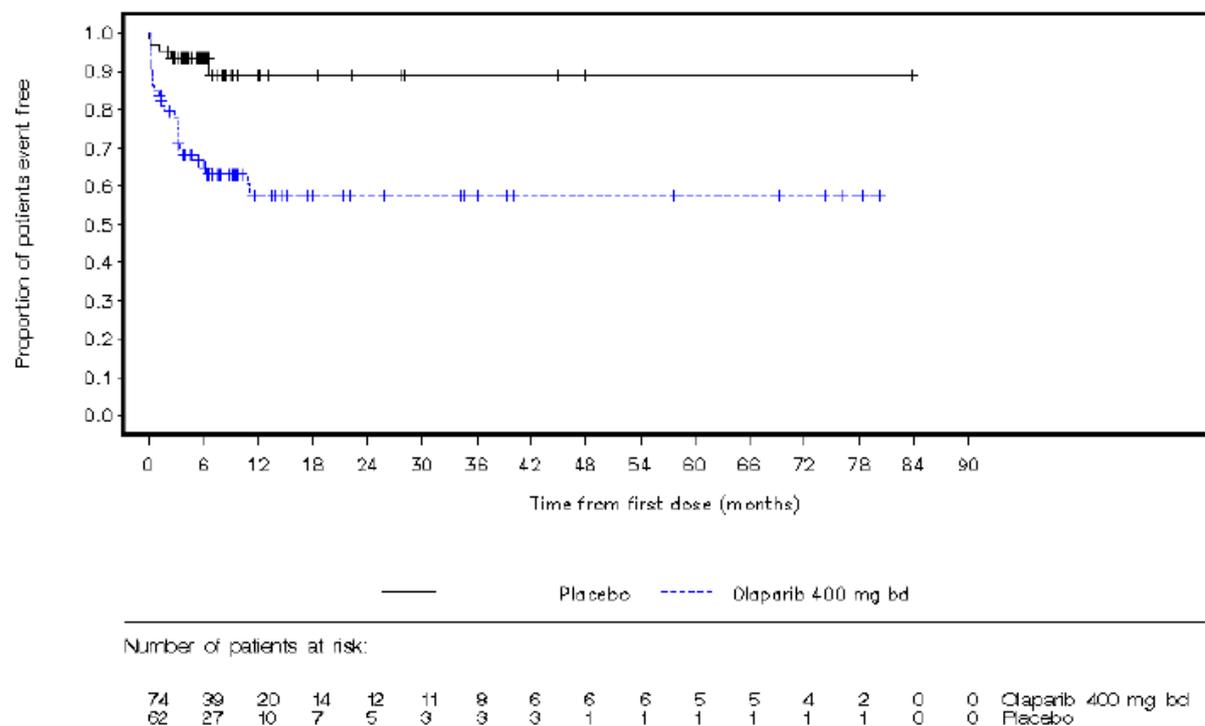


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Erbrechen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

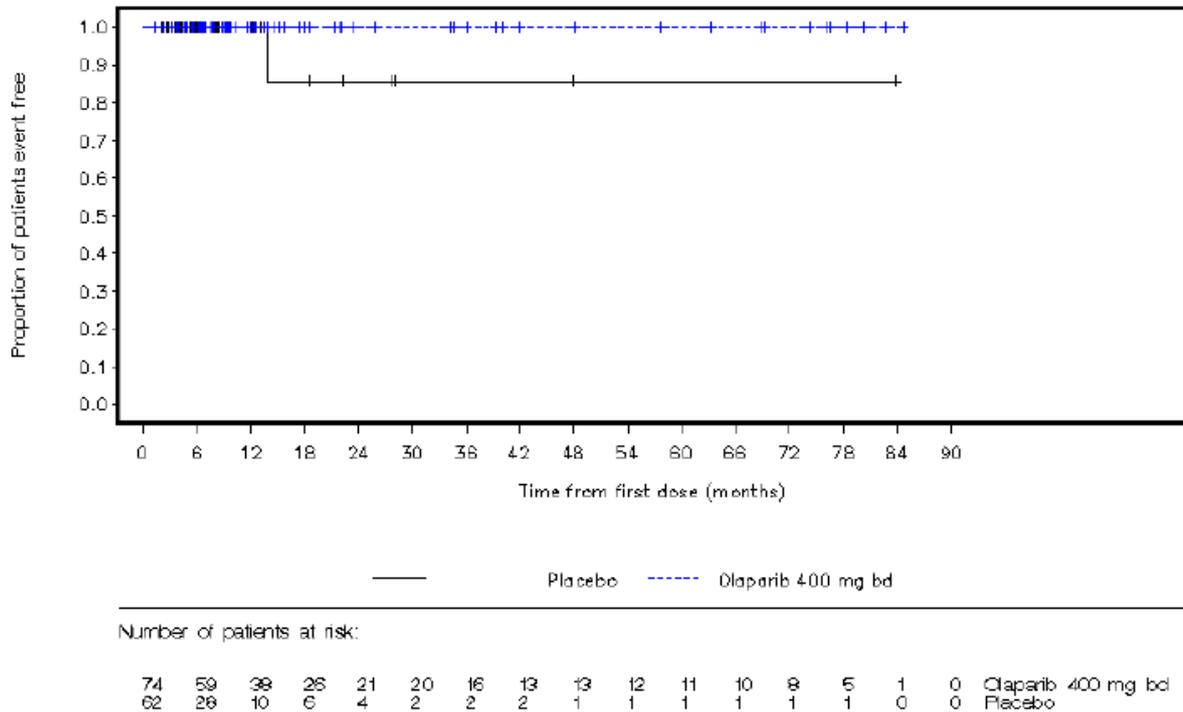


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für myelodysplastisches Syndrom – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

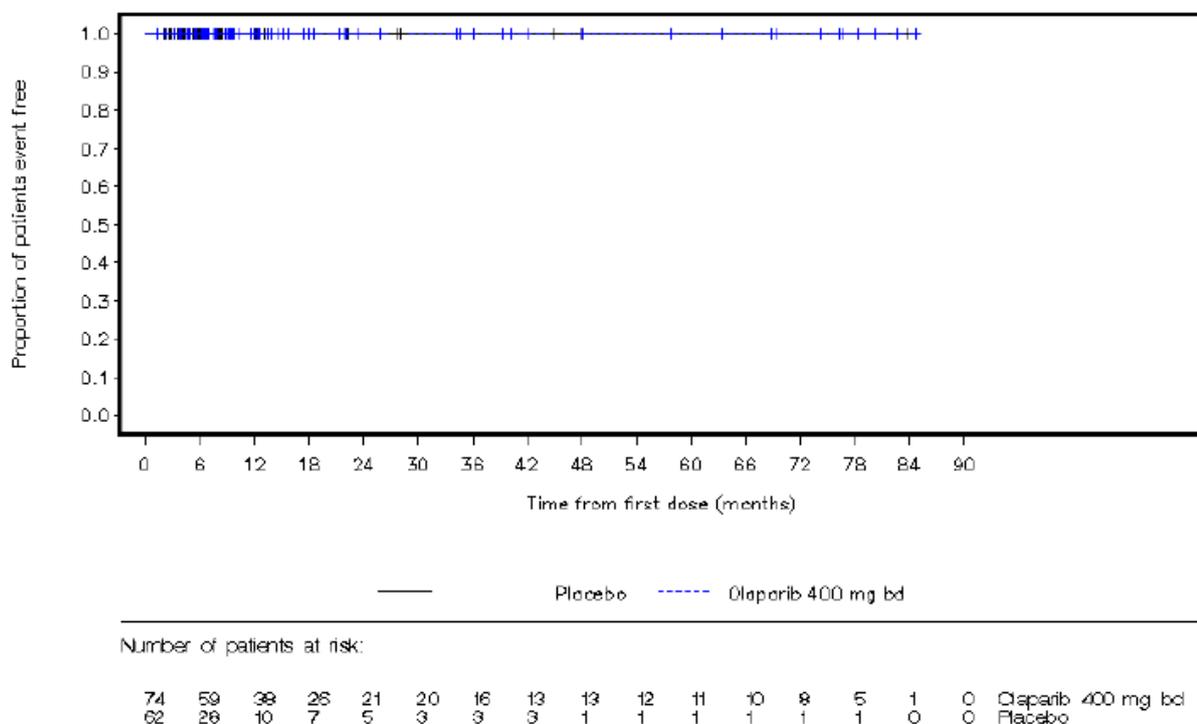


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für akute myeloische Leukämie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

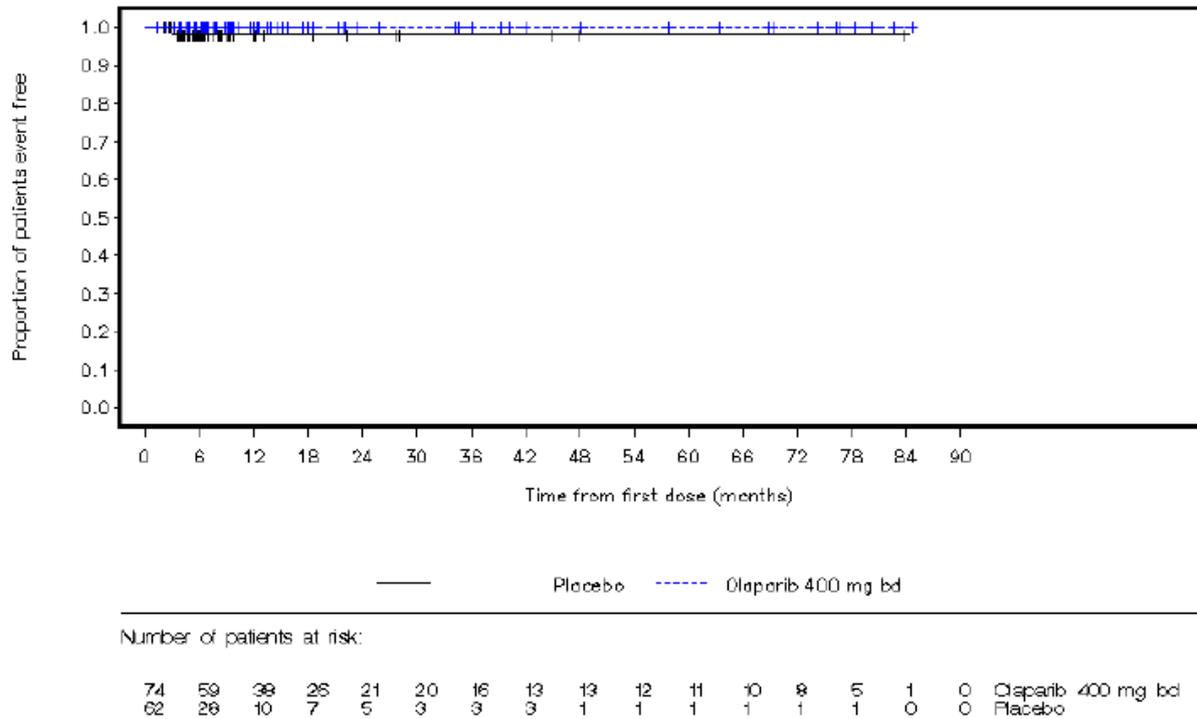


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für Pneumonitis / strahlenbedingte Pneumonitis – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19, Datenschnitt: 09.05.2016

**Studie SOLO2**

Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation der Studie SOLO2 sind in Anhang A.1.2 dargestellt.

**Metaanalyse des Gesamtüberlebens**

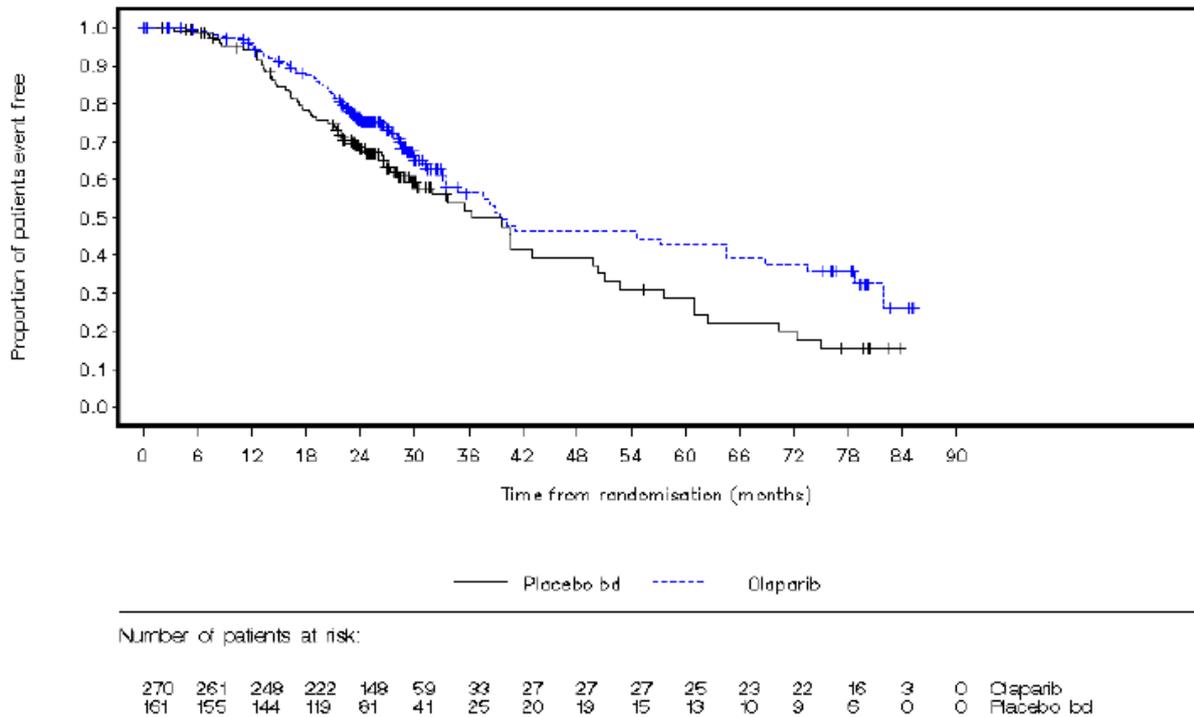


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Ergebnis aus Metaanalyse – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

### B.3 – Forest Plots der Metaanalysen zu Teilfragestellung 1b

Olaparib vs. Placebo

Gesamtüberleben

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

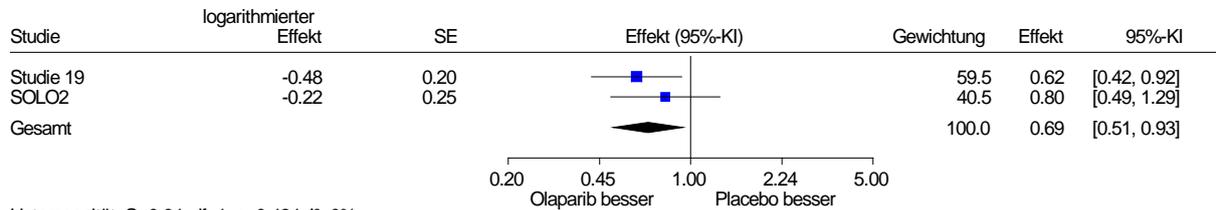


Abbildung 50: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Gesamtüberleben; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

Olaparib vs. Placebo

SUEs

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

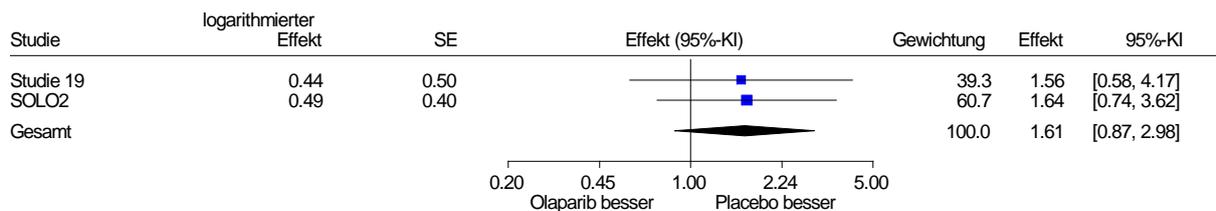


Abbildung 51: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt SUEs; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

Olaparib vs. Placebo

schwere UEs (CTCAE $\geq$ 3)

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

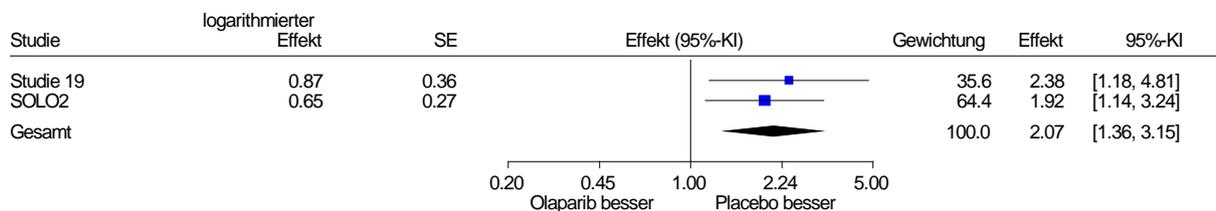


Abbildung 52: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq$  3); Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

Olaparib vs. Placebo

Anämie

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

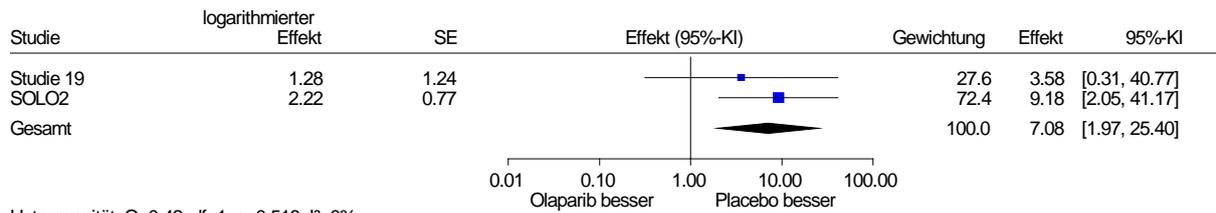


Abbildung 53: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Anämie (CTCAE  $\geq 3$ ); Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

Olaparib vs. Placebo

Übelkeit

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

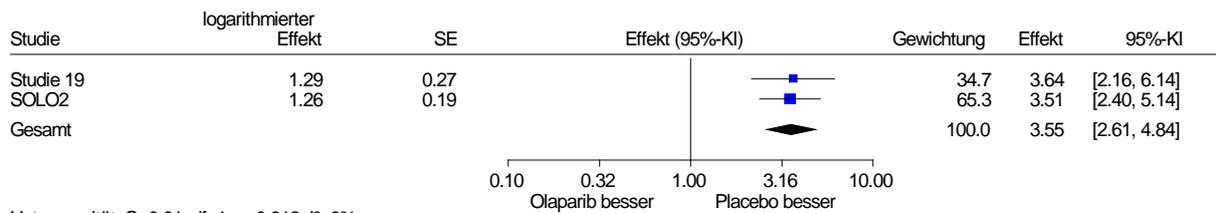


Abbildung 54: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Übelkeit; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

Olaparib vs. Placebo

Erbrechen

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

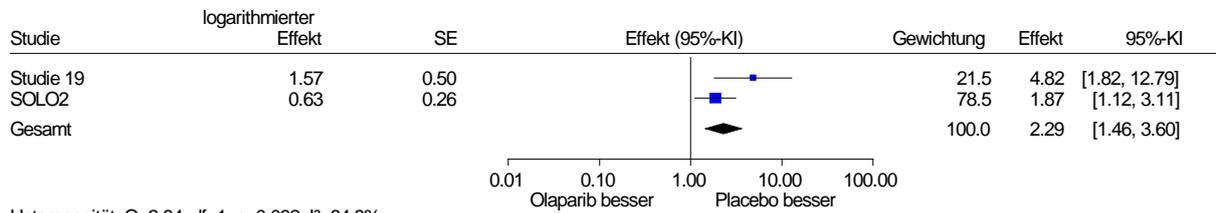


Abbildung 55: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) für den Endpunkt Erbrechen; Effektmaß Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Teilfragestellung 1b – BRCAm, serös) Teilpopulation BRCAm Studie 19 (Datenschnitt: 09.05.2016), Gesamtpopulation SOLO2 (Datenschnitt: 19.09.2016)

## **Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Nothacker, Monika	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	ja

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?