

IQWiG-Berichte – Nr. 826

# Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Dossierbewertung

Auftrag: A19-56 Version: 1.0

Stand: 11.10.2019

## Impressum

## Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

#### Thema:

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

## **Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags:**

11.07.2019

## **Interne Auftragsnummer:**

A19-56

## 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 Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

## **Medizinisch-fachliche Beratung:**

Achim Wöckel, Universitätsklinikum Würzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater 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
- Christiane Balg
- Catharina Brockhaus
- Klaus Gossens
- Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Olaparib, Ovarialtumoren, Nutzenbewertung, NCT01844986

Keywords: Olaparib, Ovarian Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01844986

## Inhaltsverzeichnis

			Seite
T	abel	llenverzeichnis	vi
A	bbil	dungsverzeichnis	viii
A	bkü	rzungsverzeichnis	ix
1	H	lintergrund	1
	1.1	Verlauf des Projekts	1
	1.2	Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
	1.3	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2	N	utzenbewertung	3
	2.1	Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
	2.2	Fragestellung	9
	2.3		
	2.	2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
	2.	2.3.2 Studiencharakteristika	
		2.3.2.1 Beschreibung des Studiendesigns der Studie SOLO1	10
		2.3.2.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SOLO1	16
		2.3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung in der Studie SOLO1	17
		2.3.2.4 Patientencharakteristika und Studienverlauf	
		2.3.2.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	
	2.4	8	
		.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	
		.4.2 Verzerrungspotenzial	
		2.4.3 Ergebnisse	
		.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	
		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
		2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	
		2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	
	2.6	0	
	2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	41
	2.	7.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	<b>⊿</b> 1
	2	2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	
		2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	
		2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	

3

2.7.	3.2 Studienpool	. 42
2.7.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	. 43
2.7.	4.1 Studiendesign und Population	43
	4.2 Verzerrungspotenzial	
2.7.	4.3 Ergebnisse	. 46
2.	7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse	. 46
2.	7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte	. 47
2.	7.4.3.3 Studienergebnisse	. 54
2.	.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	. 54
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	. 54
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	. 55
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)	. 55
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)	. 55
2.7.	8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	. 55
2.7.	8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	. 55
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	. 56
2.7.	9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	.56
2.7.9	9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	. 56
2.7.9	9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	
2.7.	9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	. 57
Anzah	l der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	. 58
	ommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem isatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	. 58
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	. 58
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	
3.1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	62
	ommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A,	62
	Schnitt 3.3)	. <b>6</b> 2
1 / 1	DEHAHUHUN MUAUEL	. () ~

Olanarih (	Overially	arzinom	Fretlinie	Erhaltung)
Olabalib (	Ovariaika	aizilioili.	Ersunne	Emanung)

4	4	4	$\sim$		_		`	4		$\overline{}$
п	1	ı	П	1	٠,	1	1	1	Г	ų

	3.2.	.2 Verbrauch	63
	3.2.	X.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
	3.2.	.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
	3.2.	2.5 Jahrestherapiekosten	63
	3.2.	.6 Versorgungsanteile	63
3	3.3	Konsequenzen für die Bewertung	64
4	Zus	sammenfassung der Dossierbewertung	65
4	4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	65
2		Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
4		Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	66
4	4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
4	4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	<b>67</b>
5	Lite	eratur	69
An	hang	g A – Kaplan-Meier-Kurven zur Studie SOLO1; Datenschnitt vom 17.05.2018	72
An	hang	g B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	80
An	hang	g C – Angaben zu Folgetherapien	88
An	hang	g D $-$ Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	89
An	hang	g E – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Kohorte in China	90
]	E.1 –	Ergebnisse der Kohorte in China – ergänzende dargestellt	90
]		Kaplan-Meier-Kurven zur Studie SOLO1; Datenschnitt vom 17.05.2018 ohorte in China, ergänzende Darstellung)	93
	_	g F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	96

## **Tabellenverzeichnis**

Se	eite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib	3
Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	19
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	22
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	23
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	24
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	25
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	28
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	30
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	35
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	38
Tabelle 18: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
Tabelle 19: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	65
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	66
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin	66
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	81
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes	
Abwarten	84

11.10.2019

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	85
Tabelle 25: Häufige UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	87
Tabelle 26: Häufige Folgetherapien (≥ 3 % in einem Arm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	88
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	89
Tabelle 28: Ergebnisse der Kohorte in China – ergänzende dargestellt (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	90
Tabelle 29: Ergebnisse der Kohorte in China – ergänzende dargestellt (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten	92

## Abbildungsverzeichnis

Se	eite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie SOLO1	.72
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs in der Studie SOLO1	. 72
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie SOLO1	.73
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs in der Studie SOLO1	. 73
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs) sowie akute myeloische Leukämie (PT, UEs) in der Studie SOLO1	. 74
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Pneumonitis (PT, UEs) in der Studie SOLO1	. 74
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Anämie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie SOLO1	. 75
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Geschmacksstörung (PT, UEs) in der Studie SOLO1	. 75
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie (PT, UEs) in der Studie SOLO1	. 76
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoea (PT, UEs) in der Studie SOLO1	. 76
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit (PT, UEs) in der Studie SOLO1	. 77
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Stomatitis (PT, UEs) in der Studie SOLO1	. 77
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Erbrechen (PT, UEs) in der Studie SOLO1	. 78
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Muskelspasmen (PT, UEs) in der Studie SOLO1	. 78
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Asthenie (PT, UEs) in der Studie SOLO1	. 79
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Schleimhautentzündung (PT, UEs) in der Studie SOLO1	. 79
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie SOLO1 (Kohorte in China)	. 93
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs in der Studie SOLO1 (Kohorte in China)	. 94
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie SOLO1 (Kohorte in China)	. 94
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs in der Studie SOLO1 (Kohorte in China)	.95

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BICR	Blinded independent central Review (verblindete unabhängige zentrale Überprüfung)
BRCA	Breast Cancer Susceptibility Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
CA-125	Cancer-Antigen 125
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomografie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
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
gBRCA Keimbahn-BRCA-Mutation	
GCP	Good clinical Practice
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MRT	Magnetresonanztomografie
PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PET	Positronenemissionstomografie
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (partielles Ansprechen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physical Wellbeing (physisches Wohlbefinden)

Abkürzung	Bedeutung
QS-OVAR	Qualitätssicherungserhebung in deutschen Kliniken zum Ovarialkarzinom
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in solid Tumors
RFS	Recurrence-free Survival (rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
SAS	Safety Analysis Set
sBRCA	somatische BRCA-Mutation
SOC	System organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social Wellbeing (soziales Wohlbefinden)
tBRCA	BRCA-Mutation nachgewiesen im Tumor unabhängig vom Keimbahn-Mutations-Status
TFST	Time to first subsequent Therapy (Zeit bis zur 1. Folgetherapie)
TOI	Trial Outcome Index
TSST	Time to second subsequent Therapy (Zeit bis zur 2. Folgetherapie)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 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. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.07.2019 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 und Patienten 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 (<u>www.g-ba.de</u>).

## 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

Kapitel 2 – Nutzenbewe	Kapitel 2 – Nutzenbewertung				
Abschnitt 2.1	Abschnitt 2.1   Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung				
Abschnitte 2.2 bis 2.6	■ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail				
	<ul> <li>Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>				
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:				
	■ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)				
	<ul> <li>Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>				
Kapitel 3 – Kosten der	Kapitel 3 – Kosten der Therapie				
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:				
	<ul> <li>Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>				
	<ul> <li>Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>				
Abschnitt 3.3	■ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung				
Kapitel 4 – Zusammenf	Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung				
Abschnitte 4.1 bis 4.5	Abschnitte 4.1 bis 4.5  Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]				
AM-NutzenV: Arzneimit	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 Dossiervorlagen 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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.07.2019 übermittelt.

## Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-mutiertem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem <sup>b</sup> BRCA1/2-mutiertem <sup>c</sup> , high-grade epithelialem Ovarialkarzinom <sup>d</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	beobachtendes Abwarten

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der Begriff Ovarialkarzinom wird in der vorliegenden Dossierbewertung zusammenfassend verwendet für das Ovarial-, Eileiter- und das primäre Peritonealkarzinom. Unter BRCA-Mutation werden pathogene Mutationen des BRCA1- und / oder BRCA2-Gens in der Keimbahn oder somatischen Zellen verstanden.

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

b: entsprechend FIGO-Stadien III und IV

c: in der Keimbahn und / oder somatisch

d: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique;

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

11.10.2019

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## **Ergebnisse**

## **Studienpool**

In die Nutzenbewertung wird die Studie SOLO1 eingeschlossen.

## Studiendesign

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d'Obstétrique [FIGO]-Stadium III oder IV) high-grade serösem oder high-grade endometrioidem Ovarialkarzinom eingeschlossen, die auf eine vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie angesprochen haben (vollständig oder partiell). Es wurden ausschließlich Patientinnen eingeschlossen, die eine Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 aufwiesen. Weiteres Einschlusskriterium war, dass sich die Patientinnen in einem guten bis leicht eingeschränkten Allgemeinzustand befanden (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1).

In die Studie wurden insgesamt 391 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 260) oder mit Placebo (N = 131) zugeteilt. Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus. Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Wenn nach 2-jähriger Behandlung keine der vorangehend beschriebenen Abbruchkriterien eingetreten waren und keine Krankheitsanzeichen gemäß RECIST 1.1 und / oder nach Beurteilung der klinischen Verfassung der Patientin vorlagen, sollte die Studienmedikation beendet werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erhielten im Olaparib-Arm noch 13 (5,0 %) Patientinnen die Studienmedikation und im Placeboarm 1 (0,8 %) Patientin.

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

#### **Datenschnitte**

Für die Studie SOLO1 sind 2 Datenschnitte geplant:

- 17.05.2018 (1. Datenschnitt): primäre Analyse nach etwa 196 Progressionsereignissen
- finale Analyse: Gesamtüberleben, ereignisabhängig (60 % Patientinnen mit Ereignis)

Bislang liegen nur Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vor. Dieser war geplant und für die Nutzenbewertung liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten daraus vor. Die finale Analyse

des Endpunkts Gesamtüberleben ist für den Zeitpunkt geplant, wenn 60 % der eingeschlossenen Patientinnen ein Ereignis hatten.

## Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der SOLO1

Die eingeschlossene Studie SOLO1 war zwar nicht ausgelegt auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten. Dennoch ist die Studie mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet.

Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten in der Studie SOLO1 ist, dass zur Diagnose einer Krankheitsprogression regelmäßige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren vorgesehen waren. Dies führt möglicherweise zu einer systematisch verfrühten Diagnosestellung einer Krankheitsprogression. Da Patientinnen jedoch nicht von einer möglichst frühzeitigen Einleitung einer Folgetherapie profitieren empfiehlt die S3-Leitlinie eine symptomorientierte Herangehensweise ohne regelmäßige Untersuchungsintervalle.

Demgegenüber ist als Annäherung an beobachtendes Abwarten zu werten, dass in der Studie SOLO1 im Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes über einen Behandlungsabbruch bzw. eine Weiterbehandlung nach Progress gemäß RECIST – und damit folglich über den Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie – entschieden werden konnte. Zudem wurden insgesamt 90 (23,0 %) Patientinnen im Studienverlauf entblindet (Olaparib: 38 [14,6 %] Patientinnen; Placebo: 52 [39,7 %] Patientinnen), davon nahezu alle nach Krankheitsprogression (34 [13,1 %] im Olaparib-Arm und 51 [39,0 %] im Kontrollarm). Es wird angenommen, dass dies auch mit Hinblick auf die Folgetherapie erfolgte und dann die Patientinnen gemeinsam mit der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt über Folgetherapien entschieden haben. Außerdem gibt es hinsichtlich der als Folgetherapien eingesetzten Wirkstoffe keinen Hinweis auf einen systematischen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) wird für die Studie SOLO1 als niedrig eingestuft. Auf endpunktspezifischer Ebene werden die Ergebnisse aller Endpunkte, bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs, als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Davon unabhängig führen fragestellungsübergreifend die Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

## **Ergebnisse**

#### Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 17.05.2018 waren insgesamt etwa 21 % (Olaparib: 21,2 %; Placebo: 20,6 %) der Patientinnen verstorben. Die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben ist für den Zeitpunkt geplant, wenn 60 % der eingeschlossenen Patientinnen ein Ereignis hatten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Morbidität

*Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)* 

Der Gesundheitszustand wurde über die VAS des EQ-5D erhoben. Der Erhebungszeitraum umfasste dabei auch den Zeitraum nach Krankheitsprogression. Es zeigt sich 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

FACT-O-Gesamtscore

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den Gesamtscore des Fragebogens FACT-O erfasst. Der Erhebungszeitraum umfasste dabei auch den Zeitraum nach Krankheitsprogression. Es zeigt sich über einen Zeitraum von 24 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib. Das 95 %-Konfidenzintervall für das Hedges' g liegt dabei jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], es lässt sich also nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq$  3) und Abbruch wegen UEs

Bei den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Für den Endpunkt SUEs ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

## Spezifische UEs

 Myelodysplastisches Syndrom und myeloproliferate Neubildungen, akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis

Da bei den spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom und myeloproliferate Neubildungen, akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis im Placeboarm jeweils keine Ereignisse auftraten, kann das Hazard Ratio (HR) für diese Endpunkte nicht geschätzt werden. Es traten allerdings auch im Olaparib-Arm jeweils nur bei wenigen Patientinnen Ereignisse auf (myelodysplastisches Syndrom und myeloproliferate Neubildungen: 1 Patientin; akute myeloische Leukämie: 2 Patientinnen; Pneumonitis: 5 Patientinnen). 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.

 Anämie, Geschmacksstörung, Dyspnoea, Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen, Muskelspasmen, Asthenie und Schleimhautentzündung

Bei den spezifischen UEs Anämie, Geschmacksstörung, Dyspnoea, Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen, Muskelspasmen, Asthenie und Schleimhautentzündung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

# 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 zeigen sich allein negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Diese betreffen ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer und insgesamt wenigen eingetretenen Ereignisse (Olaparib: 21,2 %; Placebo: 20,6 %) keine aussagekräftigen Ergebnisse vor. Somit ist in der vorliegenden Datensituation eine Abwägung der positiven und negativen Effekte nicht sinnvoll möglich, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutiertem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platin-basierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen haben (vollständig oder partiell), keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

11.10.2019

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

Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem <sup>b</sup> BRCA1/2-mutiertem <sup>c</sup> , highgrade epithelialem Ovarialkarzinom <sup>d</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

b: entsprechend FIGO-Stadien III und IV

c: in der Keimbahn und / oder somatisch

d: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.

e: In die Studie SOLO1 wurden ausschließlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen sowie nur wenige Patientinnen mit nicht seröser Histologie (Olaparib: 15 [5,8 %]; Placebo: 1 [0,8 %]). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. Patientinnen mit nicht seröser Histologie des Ovarialkarzinoms übertragen werden können.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-mutiertem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem <sup>b</sup> BRCA1/2-mutiertem <sup>c</sup> , high-grade epithelialem Ovarialkarzinom <sup>d</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	beobachtendes Abwarten

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der Begriff Ovarialkarzinom wird in der vorliegenden Dossierbewertung zusammenfassend verwendet für das Ovarial-, Eileiter- und das primäre Peritonealkarzinom. Unter BRCA-Mutation werden pathogene Mutationen des BRCA1- und / oder BRCA2-Gens in der Keimbahn oder somatischen Zellen verstanden.

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. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

Studienliste zu Olaparib (Stand zum 03.05.2019)

b: entsprechend FIGO-Stadien III und IV

c: in der Keimbahn und / oder somatisch

d: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique;

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

11.10.2019

- bibliografische Recherche zu Olaparib (letzte Suche am 03.05.2019)
- Suche in Studienregistern zu Olaparib (letzte Suche am 03.05.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

Suche in Studienregistern zu Olaparib (letzte Suche am 22.07.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

## 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie								
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	Gesponserte Studie <sup>a</sup>	Studie Dritter						
	(ja / nein)	(ja / nein)	(ja / nein)						
D0818C00001 (SOLO1 <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.									

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

## 2.3.2 Studiencharakteristika

## 2.3.2.1 Beschreibung des Studiendesigns der Studie SOLO1

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

11.10.2019

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
SOLO1	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadium III oder IV <sup>b</sup> ) BRCA1/2-mutiertem high-grade serösem oder high-grade endometrioidem Ovarialkarzinom, die auf eine vorangehende platinhaltige Erstlinien-chemotherapie angesprochen <sup>c</sup> haben, mit einem ECOG-PS ≤ 1	Hauptkohorte Olaparib (N = 260) Placebo (N = 131)  Kohorte in China Olaparib (N = 44) Placebo (N = 20)	Screening:  ≤ 28 Tage  Behandlung: bis zur  Krankheitsprogression gemäß RECIST <sup>d</sup> , Toxizität, Rückzug der Einwilligungs- erklärung, oder Behandlungsende nach 2 Jahren, wenn keine Krankheitsanzeichen vorliegen <sup>e</sup> Beobachtung <sup>f</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder finaler Analyse	Hauptkohorte  118 Zentren in: Australien, Brasilien, Chinag, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, USA und Vereinigtes Königreich  08/2013–laufend Datenschnitte:  primäre Analyseh: 17.05.2018  finale Analyse des Gesamtüberlebens: ereignisabhängig (60 % Patientinnen mit Ereignis)  Kohorte in China  12/2014–laufend Datenschnitte: primäre Analyseh: 17.05.2018	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

11.10.2019

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (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: gemäß [3]
- c: vollständiges oder partielles Ansprechen zum Zeitpunkt der Nachbehandlungsuntersuchung; vollständiges Ansprechen definiert als keine Anzeichen messbarer oder nicht messbarer Erkrankung gemäß RECIST 1.1 und ein normaler CA-125-Spiegel; partielles Ansprechen definiert als Reduktion um ≥ 30 % des Tumorvolumens von Beginn bis Ende der Chemotherapie oder kein Hinweis auf eine messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 ohne CA-125-Spiegel im Normalbereich
- d: Im Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes konnten die Patientinnen weiter mit der Studienmedikation behandelt werden, so lange sie von der Behandlung profitierten und keine anderen Abbruchgründe vorlagen.
- e: gemäß RECIST in der Version 1.1 und / oder nach Beurteilung der klinischen Verfassung der Patientin
- f: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben
- g: 5 Patientinnen aus China wurden sowohl in die Hauptkohorte als auch in die Kohorte in China eingeschlossen.
- h: Die primäre Analyse sollte stattfinden nachdem entweder 196 Progressionsereignisse auftraten oder 36 Monate nach Einschluss der letzten Patientin vergangen waren (Hauptkohorte) bzw. mindestens 29 Progressionsereignisse auftraten (Kohorte in China).

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CA-125: Cancer-Antigen 125; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

11.10.2019

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Intervention	Vergleich
SOLO1	Olaparib 300 mg, oral, 2-mal täglich als Filmtablette (Tagesgesamtdosis: 600 mg), zur gleichen Tageszeit, in 12 Stunden Abstand	Placebo, oral, 2-mal täglich als Filmtablette, zur gleichen Tageszeit, in 12 Stunden Abstand

Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Toxizität möglich<sup>a</sup>

#### Vorbehandlung

#### **Erforderlich:**

platinbasierte Erstlinienchemotherapie (intravenös oder intraperitoneal) bestehend aus 6 bis 9
 Zyklen oder aus mindestens 4 Zyklen bei Abbruch der Therapie wegen therapieassoziierten
 Nebenwirkungen; letzte Dosis innerhalb 8 Wochen vor Randomisierung

#### Nicht erlaubt:

- PARP-Inhibitoren
- Bevacizumab begleitend zur platinhaltigen Erstlinienchemotherapie vor Studieneinschluss
- jegliche Prüfmedikation während der Behandlung mit der platinhaltigen Erstlinienchemotherapie

#### Begleitbehandlung

## **Erlaubt:**

- Kortikosteroide zur Symptomkontrolle bei Hirnmetastasen sowie Bisphosphonate oder Denosumab bei Knochenerkrankungen, jeweils in stabiler Dosis bei Start der Einnahme mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn
- palliative Radiotherapie zur Schmerzbehandlung von bereits bei Studienbeginn bestehenden Knochenmetastasen, so lange kein Hinweis auf Krankheitsprogression
- Antiemetika, Antidiarrhoika
- G-CSF bei febriler Neutropenie Grad ≥ 3
- Warfarin, subkutanes Heparin

#### Nicht erlaubt:

- andere Chemotherapie, andere Krebstherapie, Immuntherapie, Hormontherapie
   (Hormonersatztherapie akzeptabel), Radiotherapie, biologische Therapie oder andere neuartige
   Wirkstoffe und Prüfpräparate
- Lebendvakzine
- potente CYP3A4-Inhibitoren beziehungsweise -Induktoren, sowie Medikamente, pflanzliche Präparate oder Lebensmittel mit bekannter CYP3A4-Enzymaktivität

CYP: Cytochrom P450; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor;

PARP: Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;

UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Bei der Studie SOLO1 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d'Obstétrique [FIGO]-Stadium III oder IV) high-grade serösem oder high-grade endometrioidem Ovarialkarzinom eingeschlossen, die auf eine vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie angesprochen haben (vollständig oder partiell). Es wurden ausschließlich Patientinnen eingeschlossen, die eine Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 aufwiesen. Weiteres Einschlusskriterium war, dass sich die Patientinnen in einem guten bis leicht eingeschränkten

a: Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichungen zu den Anforderungen der Fachinformationen vorgenommen.

Allgemeinzustand befanden (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status  $[ECOG-PS] \le 1$ ).

Im Rahmen der Studie wurde bei allen Patientinnen untersucht, ob eine BRCA-Mutation in der Keimbahn vorliegt. Dazu wurden entweder der Myriad-Integrated-BRACAnalysis-Test oder der Myriad-BRACAnalysis-CDx-Test verwendet und bei Patientinnen in China der BGI-Test. Darüber hinaus wurden, wo verfügbar, retrospektive Analysen an archivierten Tumorproben mittels dem Foundation-Medicine-FoundationOne-CDx-Clinical-Trial-Assay durchgeführt, um den BRCA-Mutationsstatus im Tumorgewebe zu evaluieren. Nur von insgesamt 23 Patientinnen gab es keine archivierte Tumorprobe. Die Ergebnisse zum gBRCA- und tBRCA-Mutationsstatus sind in Tabelle 9 dargestellt.

In die Hauptkohorte wurden insgesamt 391 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 260) oder mit Placebo (N = 131) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Ansprechen auf die platinhaltige Erstlinienchemotherapie zum Zeitpunkt der Nachbehandlungsuntersuchung (vollständig / partiell). Ein vollständiges Ansprechen (CR) war definiert als keine Anzeichen messbarer oder nicht messbarer Erkrankung gemäß modifizierter Response Evaluation Criteria in solid Tumors in der Version 1.1 (RECIST 1.1) und ein normaler Cancer-Antigen-125(CA-125)-Spiegel. Als partielles Ansprechen (PR) war definiert, wenn sich das Tumorvolumen von Beginn bis Ende der Chemotherapie um  $\geq$  30 % reduziert hatte oder wenn es zwar keinen Hinweis auf eine messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 gab, aber der CA-125-Spiegel nicht bis in den Normalbereich gesunken war.

Die Daten einer zur Studie SOLO1 gehörenden Kohorte in China stellt der pU in Anhang 4-G6 des Modul 4 A ergänzend dar. Die Kohorte in China umfasst 64 Patientinnen, von denen 59 Patientinnen nach Abschluss der Randomisierung der Hauptkohorte eingeschlossen wurden. Die Studiendauer der Kohorte in China betrug bis zum vorliegenden Datenschnitt (17.05.2018) etwa 3,4 Jahre und ist somit nur etwa 1,4 Jahre kürzer als die der Hauptkohorte mit bislang etwa 4,8 Jahren Laufzeit. Der pU gibt an, dass aus den Daten der Kohorte in China insbesondere in Bezug auf Langzeiteffekte keine relevanten Zusatzinformationen zu erwarten seien. Er zieht diese daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Das Vorgehen des pU ist nicht adäquat (siehe Abschnitt 2.7.3.2). Dies bleibt in der vorliegenden Bewertungssituation jedoch ohne Konsequenz, da die Ergebnisse der Kohorte in China die gleiche Effektrichtung aufweisen, wie die der Hauptkohorte (siehe Anhang E) und sich durch deren Berücksichtigung an der Gesamtaussage zum Zusatznutzen nichts ändern würde.

Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Die Patientinnen wurden entweder bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Im Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes konnten die Patientinnen jedoch dennoch nach einem Krankheitsprogress gemäß RECIST 1.1 mit der Studienmedikation weiter behandelt werden, so lange sie von der Behandlung aus Sicht der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes profitierten und keine anderen Abbruchkriterien vorlagen. Wenn nach 2-jähriger Behandlung keine der vorangehend beschriebenen Abbruchkriterien eingetreten waren und keine Krankheitsanzeichen gemäß RECIST 1.1 und / oder nach Beurteilung der klinischen Verfassung der Patientin vorlagen, sollte die Studienmedikation beendet werden. Der CA-125-Spiegel wurde zwar regelhaft erhoben, ein erhöhter CA-125-Spiegel war aber kein Abbruchkriterium. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erhielten im Olaparib-Arm noch 13 (5,0 %) Patientinnen die Studienmedikation und im Placeboarm 1 (0,8 %) Patientin (siehe auch Abschnitt 2.3.2.4).

Die Entscheidung über die Art der Folgetherapie nach Therapieabbruch lag im Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes. Dazu war eine Entblindung der Patientinnen und Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte im Protokoll nicht vorgesehen. Es gab aber insgesamt 90 (23,0 %) Patientinnen, die im Studienverlauf entblindet wurden (Olaparib: 38 [14,6 %] Patientinnen; Placebo: 52 [39,7 %] Patientinnen). Des Weiteren war gemäß Protokoll nach Progression der Erkrankung ein Wechsel vom Placeboarm zu einer Behandlung mit Olaparib nicht erlaubt. Dennoch erhielten insgesamt 22,9 % (n = 30) der Patientinnen aus dem Placeboarm außerhalb des Studiendesigns Olaparib als 1. Folgetherapie. Ansonsten gab es keine Vorgaben bezüglich der Folgetherapien.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag der Anteil an Patientinnen mit einer gegen Krebs gerichteten Folgetherapie im Olaparib-Arm bei 35,0% (n=91) und im Vergleichsarm bei 71,8% (n=94) (siehe Tabelle 26). Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Patientinnen zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Olaparib-Arm bereits bis zu 7 Linien und im Placeboarm bis zu 5 Linien weiterer Folgetherapien erhalten hatten.

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

#### **Datenschnitte**

Für die Studie SOLO1 sind 2 Datenschnitte geplant:

- 17.05.2018 (1. Datenschnitt): primäre Analyse nach etwa 196 Progressionsereignissen
- finale Analyse: Gesamtüberleben, ereignisabhängig (60 % Patientinnen mit Ereignis)

Bislang liegen nur Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vor. Dieser war geplant und für die Nutzenbewertung liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten daraus vor. Die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben ist für den Zeitpunkt geplant, wenn 60 % der eingeschlossenen Patientinnen ein Ereignis hatten.

## 2.3.2.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SOLO1

## 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 [4] 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 der Studie SOLO1

Die eingeschlossene Studie SOLO1 war zwar nicht ausgelegt auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten. Dennoch ist die Studie mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet.

Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten in der Studie SOLO1 ist, dass zur Diagnose einer Krankheitsprogression regelmäßige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren vorgesehen waren. Dies führt möglicherweise zu einer systematisch verfrühten Diagnosestellung einer Krankheitsprogression. So ist anzunehmen, dass zwar bereits ein Progress der Erkrankung mittels apparativer Diagnostik detektiert werden kann, die Patientin jedoch zum Zeitpunkt der durchgeführten bildgebenden Untersuchung noch symptomfrei ist. Ein früherer Beginn einer Folgetherapie ist jedoch nach gegenwärtiger Datenlage nicht mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden, sondern führt vielmehr zu einer früheren Verschlechterung der Lebensqualität [5]. Die S3-Leitlinie empfiehlt daher eine symptomorientierte Herangehensweise ohne regelmäßige Untersuchungsintervalle [4]. In den Studienunterlagen ist nicht beschrieben, inwieweit die regelmäßig durchgeführten klinischen Untersuchungen auch gynäkologische Untersuchungen umfassten.

Demgegenüber ist als Annäherung an beobachtendes Abwarten zu werten, dass in der Studie SOLO1 im Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes über einen Behandlungsabbruch bzw. eine Weiterbehandlung nach Progress gemäß RECIST – und damit folglich über den Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie – entschieden werden konnte. Zudem wurden insgesamt 90 (23,0 %) Patientinnen im Studienverlauf entblindet (Olaparib: 38 [14,6 %] Patientinnen;

Placebo: 52 [39,7 %] Patientinnen), davon nahezu alle nach Krankheitsprogression (34 [13,1 %] im Olaparib-Arm und 51 [39,0 %] im Kontrollarm). Es wird angenommen, dass dies auch mit Hinblick auf die Folgetherapie erfolgte und dann die Patientinnen gemeinsam mit der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt über Folgetherapien entschieden haben. Außerdem gibt es hinsichtlich der als Folgetherapien eingesetzten Wirkstoffe keinen Hinweis auf einen systematischen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend wird das Vorgehen in der Studie SOLO1 als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet und die Studie zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Aspekte ist jedoch die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt. Es können daher basierend auf den vorliegenden Daten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## 2.3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung in der Studie SOLO1

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
Studie SOLO1	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder finaler Analyse
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis zur primären Analyse <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis zur primären Analyse <sup>a</sup>
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
myelodysplastisches Syndrom / akute myeloische Leukämie / weitere Neubildungen	bis zum Tod oder finaler Analyse
19.12.2014 (Einschluss 1. Patientin: 26.08.2013) (Krankheitsprogression bis zu 36 Monate oder bis Amendment vom 19.02.2016 erfolgte die Erhebur 1. Datenschnitt.	itsprogression. Durch ein Protokoll-Amendment vom erfolgte die Erhebung unabhängig von einer zum 1. Datenschnitt. Mit einem weiteren Protokolling unabhängig von der Behandlungsdauer bis zum Dimensions; FACT-O: Functional Analysis of Cancer

Therapy – Ovarian; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

11.10.2019

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Der Erhebungszeitraum für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasste zwar zuletzt planmäßig auch die Zeit nach Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 oder nach Therapieende bis zum in dieser Nutzenbewertung ausgewerteten Datenschnitt (primäre Analyse). Jedoch war es nicht von Studienbeginn an geplant, diese Endpunkte über Krankheitsprogression hinaus zu erheben. Dies wurde erst mit einem Protokoll-Amendment vom 19.12.2014 eingeführt. Die Erhebung war dann zunächst für maximal 36 Monate oder bis zum primären Datenschnitt geplant und wurde mit Protokoll-Amendment vom 19.02.2016 nochmals verlängert bis zum primären Datenschnitt (ohne möglicherweise früheres Erhebungsende). Die Studie lief zum Zeitpunkt des Protokoll-Amendments vom 19.12.2014 etwa 16 Monate. Es ist deshalb unklar, wie viele Patientinnen vor dem 19.12.2014 bereits eine Krankheitsprogression hatten und damit für diese die Erhebung des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität früher beendet wurde. Dass die Erhebung danach zunächst für maximal 36 Monate vorgesehen war, hat keine Konsequenz, da die Studie zum Zeitpunkt des Protokoll-Amendments vom 19.02.2016 erst etwa 30 Monate lief.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, ist es jedoch erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

#### 2.3.2.4 Patientencharakteristika und Studienverlauf

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Olaparib	Placeboa
Charakteristika	•	
Kategorie		
SOLO1	$N^{b} = 260$	$N^b = 131$
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (9)	53 (10)
Abstammung, n (%)		
weiß	214 (82)	106 (81)
nicht weiß	46 (18) <sup>c</sup>	25 (19) <sup>c</sup>
Region, n (%)		
Europa	101 (38,8°)	53 (40,5°)
andere	159 (61,2)°	78 (59,5) <sup>c</sup>
ECOG-PS, n (%)		
0	200 (76,9)	105 (80,2)
1	60 (23,1)	25 (19,1)
fehlend	0 (0)	1 (0,8)
Art der BRCA-Mutation, n (%)		
$gBRCA^{d}$	253 (97,3)	130 (99,2)
tBRCA <sup>e</sup>	214 (82,3)	110 (84,0)
sBRCA	2 (0,8°)	0 (0)
Gen-Lokalisation der BRCA-Mutation, n (%)f		
BRCA1	191 (73,5)	91 (69,5)
BRCA2	66 (25,4)	40 (30,5)
beide	3 (1,2)	0 (0)
Histologie, n (%)		
serös	245 (94,2)	130 (99,2)
nicht serös <sup>g</sup>	15 (5,8) <sup>c</sup>	1 (0,8)
primäre Tumorlokalisation, n (%)		
Ovarien	220 (84,6)	113 (86,3)
Eileiter	22 (8,5)	11 (8,4)
primäres Peritoneum	15 (5,8)	7 (5,3)
andere	3 (1,2)	0 (0)
Tumorgrad, n (%)		
G1 (gut differenziert)	0 (0)	0 (0)
G2 (mäßig differenziert)	26 (10,0)	12 (9,2)
G3 (gering differenziert)	215 (82,7)	105 (80,2)
G4 (undifferenziert)	5 (1,9)	4 (3,1)
GX (nicht beurteilbar)	14 (5,4)	10 (7,6)
Krankheitsdauer [Monate], MW (SD)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Studie	Olaparib	Placeboa
Charakteristika		
Kategorie		
SOL01	$N^{b} = 260$	$N^b = 131$
FIGO-Stadium bei Diagnose, n (%)		
Stadien I–II	0 (0)	0 (0)
Stadium III <sup>h</sup>	220 (84,6) <sup>c</sup>	105 (80,2) <sup>c</sup>
Stadium IV	40 (15,4)	26 (19,8)
Debulking-Operation vor Randomisierung, n (%)		
ja	256 (98,5)	128 (97,7)
nein	4 (1,5)	3 (2,3)
Residuale makroskopische Resterkrankung nach Debulking-Operation, n (%)		
ja	55 (21,2)	29 (22,1)
nein	200 (76,9)	98 (74,8)
unbekannt	1 (0,4)	1 (0,8)
Zyklen an platinhaltiger Erstlinienchemotherapie, n (%)		
< 6 Zyklen	4 (1,5) <sup>c</sup>	1 (0,8)
6 Zyklen	198 (76,2)	106 (80,9)
> 6 Zyklen	58 (22,3)°	24 (18,3) <sup>c</sup>
objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie, n (%) <sup>i</sup>		
CR	213 (81,9)	107 (81,7)
PR	47 (18,1)	24 (18,3)
Therapieabbruch, n (%)	247 (95,0) <sup>j</sup>	129 (98,5°) <sup>j</sup>
Studienabbruch, n (%)	$77(29,6)^{k}$	$40(30,5)^{k,1}$

(Fortsetzung)

11.10.2019

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

- a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)
- b: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
- c: eigene Berechnung
- d: gemäß Myriad; mit BRCA-VUS gab es 1 Patientin und mit BRCAwt 2 Patientinnen, beide im Olaparib-Arm
- e: gemäß Foundation Medicine; mit BRCA-VUS gab es insgesamt 5 Patientinnen (Olaparib: 3 Patientinnen; Placebo: 2 Patientinnen), mit BRCAwt insgesamt 12 Patientinnen (Olaparib: 10 Patientinnen; Placebo: 2 Patientinnen)
- f: gemäß Myriad oder BGI und ansonsten gemäß lokal berichtetem BRCA-Gen-Namen bei Studieneinschluss g: endometrioid, gemischt epithelial, serös papillär
- h: zusammengesetzt aus den Kategorien III, IIIA, IIIB und IIIC
- i: gemäß Randomisierung
- j: davon haben 123 (47,3 %) Patientinnen im Olaparib-Arm und 35 (26,9 %) Patientinnen im Placeboarm die Therapie nach 2 Jahren Behandlung protokollkonform beendet
- k: davon sind 55 (21,2 %) Patientinnen im Olaparib-Arm und 26 (19,8 %) Patientinnen im Placeboarm verstorben
- 1: 1 Patientin hat die Studie vor der 1. Dosis der Studienmedikation abgebrochen.
- BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; BRCA-VUS: 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; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sBRCA: somatische BRCA-Mutation; tBRCA: BRCA-Mutation nachgewiesen im Tumor unabhängig vom Mutationsstatus in der Keimbahn; vs.: versus

Die Charakteristika der Studienpopulation sind zwischen den beiden Armen Olaparib und Placebo hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen waren im Mittel etwa 54 Jahre alt und überwiegend weiß, wobei etwas weniger als die Hälfte in Europa waren. Die Patientinnen hatten bei Diagnose mehrheitlich einen Tumor des FIGO-Stadiums III sowie einen uneingeschränkten Allgemeinzustand (ECOG-PS von 0). Bei nahezu allen Patientinnen wurde vor Randomisierung eine Debulking Operation durchgeführt und etwa 76 % hatten danach keine residuale makroskopische Resterkrankung. Eine CR auf die darauffolgende platinhaltige Erstlinienchemotherapie hatten etwa 82 % der Patientinnen.

Es hatten nahezu alle Patientinnen eine BRCA-Mutation in der Keimbahn (gBRCA) sowie insgesamt etwa 83 % auch eine BRCA-Mutation im Tumor (tBRCA). Eine rein somatische Mutation (sBRCA), d. h. ausschließlich eine BRCA-Mutation im Tumor aber nicht in der Keimbahn, hatten lediglich 2 Patientinnen im Olaparib-Arm. Darüber hinaus waren in der Studie SOLO1 kaum Patientinnen mit nicht seröser Histologie.

## Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen.

11.10.2019

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Olaparib	Placeboa
Dauer Studienphase Endpunktkategorie		
SOLO1	N = 260	N = 131
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	24,6 [0; 52,0] <sup>b</sup>	13,9 [0,2; 45,5] <sup>b</sup>
Mittelwert (SD)	20,0 (10,8) <sup>b</sup>	15,0 (8,9) <sup>b</sup>
Beobachtungsdauer		
Gesamtüberleben	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
UEs / SUEs / 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 2.3.2.2)

IQR: Interquartilsabstand; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Die mediane Behandlungsdauer war in der Studie SOLO1 im Olaparib-Arm mit 24,6 Monaten fast doppelt so lang wie im Placeboarm mit 13,9 Monaten. Der Unterschied in der Behandlungsdauer ist hauptsächlich auf einen Unterschied in der Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von Krankheitsprogression zurückzuführen. Im Olaparib-Arm beendeten 123 (47,3 %) Patientinnen nach 2 Jahren ihre Behandlung, da sie keine Krankheitsanzeichen hatten, im Placeboarm waren es 35 (26,7 %) Patientinnen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erhielten im Olaparib-Arm noch 13 (5,0 %) Patientinnen die Studienmedikation und im Placeboarm 1 (0,8 %) Patientin.

Für die Beobachtungsdauern der eingeschlossenen Endpunkte liegen keine Angaben vor. Es ist ausschließlich eine Angabe verfügbar für die Zeit von Randomisierung bis Zensierung, die eine Näherung für die Beobachtungszeit des Endpunkts Gesamtüberlebens darstellt. Im Median betrug diese im Olaparib-Arm 43,5 Monate und im Placeboarm 42,5 Monate und war damit zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Für die übrigen Endpunkte wird angenommen, dass zwischen den Armen ein ähnlich großer Unterschied in der Beobachtungsdauer wie in der Behandlungsdauer besteht, wenn diese nicht unbegrenzt beobachtet wurden (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 8).

b: eigene Berechnung aus Angaben in Wochen

c: ausschließlich Angabe für die Zeit von Randomisierung bis Zensierung vorhanden als Näherung für die Beobachtungszeit des Gesamtüberlebens mit im Median [IQR] von 43,5 [40,3; 47,9] Monaten im Olaparib-Arm und 42,5 [40,7; 46,5] Monaten im Placeboarm

11.10.2019

## 2.3.2.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	PU Š		Verblindung		ge		Ir		
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängig Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzia auf Studienebene		
SOLO1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus									

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die eingeschlossene Studie SOLO1 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

## 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Gesamtscores des Functional Analysis of Cancer Therapy Ovarian (FACT-O)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - □ schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs

11.10.2019

- myelodysplastisches Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UEs) und myeloproliferate
   Neubildungen (PT, UEs)
- akute myeloische Leukämie (PT, UEs)
- Pneumonitis (PT, UEs)
- weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie wertet der pU in seinem Dossier gemeinsam aus. Dabei geht aus einem Abgleich mit den Studienunterlagen hervor, dass 1 Ereignis von myeloproliferater Neubildung in diese Auswertung eingegangen ist.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O-Gesamtscore)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad≥3)	Myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs)	Akute myeloische Leukämie (PT, UEs)	Pneumonitis (PT, UEs)	Weitere spezifisch ${ m UEs^a}$
SOLO1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Geschmacksstörung (PT, UEs), Hypertonie (PT, UEs), Dyspnoea (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Muskelspasmen (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs) und Schleimhautentzündung (PT, UEs)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Assessment 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

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie		Endpunkte									
	Studienebene	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O-Gesamtscore)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad≥3)	Myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs)	Akute myeloische Leukämie (PT, UEs)	Pneumonitis (PT; UEs)	Weitere spezifisch UEsª
SOLO1	N	$H^b$	H <sup>b, c, d</sup>	H <sup>b, c, d</sup>	$H^d$	Ne	$H^{d}$	H <sub>p</sub>	H <sup>b</sup>	$H^d$	$\mathbf{H}^{\mathrm{d}}$

- a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Geschmacksstörung (PT, UEs), Hypertonie (PT, UEs), Dyspnoea (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Muskelspasmen (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs) und Schleimhautentzündung (PT, UEs)
- b: Patientinnen im Interventionsarm konnten nach einem Progress im Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes außerhalb des Zulassungsstatus Olaparib bekommen. Anzahl der Patientinnen und Dauer dieser Weiterbehandlung sind nicht bekannt; hoher Anteil an Patientinnen im Placeboarm, die als 1. Folgetherapie einen PARP-Inhibitor erhielten (33 [25,2 %] Patientinnen)
- c: hohe Anzahl an entblindeten Patientinnen im Studienverlauf (38 [14,6 %] im Olaparib-Arm und 52 [39,7 %] im Kontrollarm) bei subjektiver Endpunkterhebung; es ist unbekannt wie viele unverblindete Erhebungen in die Auswertungen eingegangen sind.
- d: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
- e: Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; 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 der über Progress hinaus erhobenen Endpunkte Gesamtüberleben, myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs) sowie akute myeloische Leukämie (PT, UEs) werden als hoch verzerrt eingestuft, da in der Studie SOLO1 Patientinnen im Interventionsarm nach einer Krankheitsprogression im Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes außerhalb des Zulassungsstatus 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 als 1. Folgetherapie einen Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase(PARP)-Inhibitor erhielten. Diese Weiterbehandlung ist für Patientinnen in der Therapielinie nach 1. platinhaltiger Chemotherapie nach Progress nicht zugelassen und für Patientinnen, die 2 Jahre nach Beenden der

platinhaltigen Erstlinienchemotherapie keine Krankheitsanzeichen haben, ist der Beginn einer weiteren Therapie nicht angezeigt [4].

Die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O-Gesamtscore) wurden nur teilweise über Progress hinaus erhoben (siehe Abschnitt 2.3.2.3). Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O-Gesamtscore) gelten die für das Gesamtüberleben und die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs) sowie akute myeloische Leukämie (PT, UEs) beschriebenen Aspekte deshalb nur dann, wenn Erhebungen über Progress hinaus eingegangen sind. Bei einer Erhebung über Progress hinaus kommt für die Endpunkte Gesundheitszustand (EO-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O-Gesamtscore) hinzu, dass bei subjektiver Endpunkterhebung ein hoher Anteil an Patientinnen im Studienverlauf entblindet wurde (38 [14,6 %] im Olaparib-Arm und 52 [39,7 %] im Kontrollarm). Es ist jedoch nicht bekannt, wie viele unverblindete Erhebungen in die Auswertungen eingegangen sind. Bei den Ergebnissen der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O-Gesamtscore), in die keine Erhebungen über Krankheitsprogression hinaus eingegangen sind, gibt es die Problematik unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

Die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq$  3), Pneumonitis und der weiteren spezifischen UEs (die alle planmäßig lediglich bis 30 Tage nachbeobachtet wurden) werden ebenfalls als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse aller Endpunkte mit niedrig bewertet.

# Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusammenfassend ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse aller Endpunkte zum einen basierend auf den Ergebnissen zum Verzerrungspotenzial – abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UEs – aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials niedrig. Zum anderen führen die Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2.2) 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.

# 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Olaparib mit beobachtendem Abwarten bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutiertem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang A. Da der pU die spezifischen UEs myelodysplatisches Syndrom und myeloproliferate Neubildungen sowie akute myeloische Leukämie gemeinsam auswertet, findet sich dort eine entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

Die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Kohorte in China befinden sich in Anhang E.1 und die Kaplan-Meier-Kurven dazu in Anhang E.2. Für die Kohorte in China stellt der pU keine Kaplan-Meier-Kurven zu den spezifischen UEs myelodysplatisches Syndrom und myeloproliferate Neubildungen sowie akute myeloische Leukämie und Pneumonitis dar.

11.10.2019

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Olaparib			Placeboa	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup>	
Endpunktkategorie Endpunkt	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] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>	
SOLO1						
Mortalität						
Gesamtüberleben	260	n. e. 55 (21,2)	131	n. e. 27 (20,6)	0,95 [0,60; 1,53]; 0,890	
Nebenwirkungen <sup>d</sup>						
UEs (ergänzend dargestellt)	260	0,1 [k. A.] 256 (98,5)	130	0,3 [k. A.] 120 (92,3)	_	
SUEs	260	n. e. [k. A.] 54 (20,8)	130	n. e. [k. A.] 16 (12,3)	1,58 [0,93; 2,87]; 0,099	
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	260	42,1 [k. A.] 102 (39,2)	130	n. e. [k. A.] 24 (18,5)	2,30 [1,50; 3,68]; 0,002	
Abbruch wegen UEs	260	n. e. [k. A.] 30 (11,5)	130	n. e. [k. A.] 3 (2,3)	4,86 [1,73; 20,30]; 0,004	
myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 1 (0,4°)	130	n. e. [k. A.] 0 (0)	n. b.	
akute myeloische Leukämie (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 2 (0,8 <sup>e</sup> )	130	n. e. [k. A.] 0 (0)	n. b.	
Pneumonitis (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 5 <sup>f</sup> (1,9)	130	n. e. [k. A.] 0 (0)	n. b.	
weitere spezifische UEs						
Anämie (PT, schwere UEs mit CTCAE- Grad ≥ 3)	260	n. e. [k. A.] 55 (21,2)	130	n. e. [k. A.] 2 (1,5)	15,42 [4,80; 94,13]; < 0,001	
Geschmacksstörung (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 68 (26,2)	130	n. e. [k. A.] 5 (3,8)	7,45 [3,32; 21,27]; < 0,001	
Dyspnoe (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 39 (15,0)	130	n. e. [k. A.] 7 (5,4)	2,49 [1,18; 6,10]; 0,029	
Übelkeit (PT, UEs)	260	0,3 [k. A.] 201 (77,3)	130	n. e. [k. A.] 49 (37,7)	3,31 [2,44; 4,58]; < 0,001	

(Fortsetzung)

11.10.2019

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Studie		Olaparib		Placeboa	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup>
Endpunktkategorie Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit	HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
		Ereignis n (%)		Ereignis n (%)	
SOLO1					
Stomatitis (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 23 (8,8)	130	n. e. [k. A.] 3 (2,3)	3,62 [1,26; 15,30]; 0,025
Erbrechen (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 104 (40,0)	130	n. e. [k. A.] 19 (14,6)	3,08 [1,94; 5,18]; < 0,001
Muskelspasmen (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 17 (6,5)	130	n. e. [k. A.] 1 (0,8)	7,61 [1,55; 137,23]; 0,021
Asthenie (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 63 (24,2)	130	n. e. [k. A.] 16 (12,3)	2,06 [1,22; 3,68]; 0,008
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	260	n. e. [k. A.] 17 (6,5)	130	n. e. [k. A.] 1 (0,8)	7,69 [1,57; 138,62]; 0,022

a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)

CR: vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ID: Inzidenzdichte; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PR: partielles Ansprechen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b: HR und 95 %-KI berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie (CR / PR)

c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie (CR / PR)

d: UEs bis 30 Tage nach Behandlungsende (außer myelodysplastisches Syndrom, myeloproliferate Neubildungen und akute myeloische Leukämie); planmäßig ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung

e: eigene Berechnung

f: einschließlich 1 Patientin mit interstitieller Lungenerkrankung (PT)

11.10.2019

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie Endpunktkategorie		Olapa	arib		Place	ebo <sup>a</sup>	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup>
Endpunkt	N <sup>b</sup>	Werte Studien beginn MW (SD)	Änderung nach 24 Monaten MW <sup>c</sup> (SE)	N <sup>b</sup>	Werte Studien beginn MW (SD)	Änderung nach 24 Monaten MW° (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
SOLO1							
Morbidität							
Gesundheitszustand EQ-5D VAS <sup>d</sup>	237	77,1 (15,40)	1,85 (0,66)	127	80,4 (13,09)	2,06 (0,95)	-0,21 [-2,49; 2,07]; 0,854
Gesundheitsbezogene	Lebens	qualität					
FACT-O- Gesamtscore <sup>d</sup>	238	113,46 (18,23)	-0,56 (0,73)	124	115,83 (18,57)	2,11 (1,06)	-2,67 [-5,20; -0,14] 0,038 Hedges' g: -0,23 [-0,45; -0,02]
FACT-O-Subskalen (	ergänze	end darges	tellt)				
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 2.3.2.2)
- b: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- c: MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Behandlung, Visite und Wert zu Baseline, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Baseline und Visite
- d: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz;

MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung;

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 2.4.2 und 2.3.2.2 dargelegt – für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

#### Mortalität

#### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 17.05.2018 waren insgesamt etwa 21 % (Olaparib: 21,2 %; Placebo: 20,6 %) der Patientinnen verstorben. Die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben ist für den Zeitpunkt geplant, wenn 60 % der eingeschlossenen Patientinnen ein Ereignis hatten. 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 der Einschätzung des pU.

#### Morbidität

## Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Der Gesundheitszustand wurde über die VAS des EQ-5D erhoben. Der Erhebungszeitraum umfasste dabei auch den Zeitraum nach Krankheitsprogression. Es zeigt sich 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 weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf mehreren Operationalisierungen einen Zusatznutzen ableitet.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### FACT-O-Gesamtscore

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den Gesamtscore des Fragebogens FACT-O erfasst. Der Erhebungszeitraum umfasste dabei auch den Zeitraum nach Krankheitsprogression. Es zeigt sich über einen Zeitraum von 24 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib. Das 95 %-Konfidenzintervall für das Hedges' g liegt dabei jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], es lässt sich also nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung stimmt im Ergebnis mit der des pU überein.

## Nebenwirkungen

### **SUEs**

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren

11.10.2019

Schaden von Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Diese Einschätzung stimmt im Ergebnis mit der des pU überein, der die Endpunkte zu Nebenwirkungen jedoch zusammenfassend bewertet.

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

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Endpunkte zu Nebenwirkungen zusammengefasst bewertet und insgesamt keinen Zusatznutzen für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten ableitet.

# Spezifische UEs

Myelodysplastisches Syndrom und myeloproliferate Neubildungen, akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis

Da bei den spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom und myeloproliferate Neubildungen, akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis im Placeboarm jeweils keine Ereignisse auftraten, kann das Hazard Ration (HR) für diese Endpunkte nicht geschätzt werden. Es traten allerdings auch im Olaparib-Arm jeweils nur bei wenigen Patientinnen Ereignisse auf (myelodysplastisches Syndrom und myeloproliferate Neubildungen: 1 Patientin; akute myeloische Leukämie: 2 Patientinnen; Pneumonitis: 5 Patientinnen). 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 bei der Ableitung des Zusatznutzens keine spezifischen UEs berücksichtigt.

Anämie, Geschmacksstörung, Dyspnoe, Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen, Muskelspasmen, Asthenie und Schleimhautentzündung

Bei den spezifischen UEs Anämie, Geschmacksstörung, Dyspnoe, Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen, Muskelspasmen, Asthenie und Schleimhautentzündung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens keine spezifischen UEs berücksichtigt.

# 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden – bis auf das Merkmal Region (Europa, Asien, Rest der Welt) – a priori definierten potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter  $(<65, \ge 65)$
- Region (Europa, Asien, Rest der Welt)
- Erkrankungsstadium bei initialer Diagnose (FIGO-Stadium III, FIGO-Stadium IV)
- Art der BRCA-Mutation (gBRCA + tBRCA, sBRCA)
- Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinie-Chemotherapie gemäß Randomisierung (CR, PR)
- residuale makroskopische Resterkrankung nach Debulking-Operation vor Studieneinschluss (ja, nein)

Der pU legt für alle relevanten Endpunkte – abgesehen von den spezifischen UEs Hypertonie, Stomatitis, Muskelspasmen und Schleimhautentzündung – Subgruppenanalysen vor. Da lediglich 2 Patientinnen mit ausschließlicher BRCA-Mutation im Tumor (sBRCA) eingeschlossen wurden, konnten keine Subgruppenanalysen nach dem präspezifizierten Merkmal Art der BRCA-Mutation (gBRCA + tBRCA, sBRCA) durchgeführt werden.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen. Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

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

#### 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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 [6].

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.

# 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

# Bestimmung der Endpunktkategorie

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da die Mehrheit der in diesen Endpunkt eingegangenen Ereignisse schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq$  3) waren.

11.10.2019

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,95 [0,60; 1,53] p = 0,890	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: 1,85 vs. 2,06 MD: -0,21 [-2,49; 2,07] p = 0,854	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebens	squalität	
FACT-O-Gesamtscore	MW: -0,56 vs. 2,11 MD: -2,67 [-5,20; -0,14] p = 0,038 Hedges' g: -0,23 [-0,45; -0,02] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,58 [0,93; 2,87] p = 0,099	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: 42,1 vs. n. e. HR: 2,30 [1,50; 3,68] HR: 0,43 [0,27; 0,67] <sup>e</sup> p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	$eq:continuous_continuous$
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 4,86 [1,73; 20,30] HR: 0,21 [0,05; 0,58] <sup>e</sup> p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0.75,Risiko \geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
akute myeloische Leukämie (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

11.10.2019

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
Endpunkt	Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	
weitere spezifische UEs		
Anämie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 15,42 [4,80; 94,13] HR: 0,06 [0,01; 0,21] <sup>e</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	$eq:continuous_continuous$
Geschmacksstörung (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 7,45 [3,32; 21,27] HR: 0,13 [0,05; 0,30] <sup>e</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	$\label{eq:continuous} Endpunktkategorie: \\ nicht schwerwiegende / nicht schwere \\ Nebenwirkungen \\ KI_o < 0,80 \\ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich \\$
Dyspnoe (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,49 [1,18; 6,10] HR: 0,40 [0,16; 0,85] <sup>e</sup> p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	$eq:continuous_continuous$
Übelkeit (PT, UEs)	Median: 0,3 vs. n. e. HR: 3,31 [2,44; 4,58] HR: 0,30 [0,22; 0,41] <sup>e</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	$eq:continuous_continuous$
Stomatitis (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 3,62 [1,26; 15,30] HR: 0,28 [0,07; 0,79] <sup>e</sup> p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	$eq:continuous_continuous$
Erbrechen (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 3,08 [1,94; 5,18] HR: 0,32 [0,19; 0,52] <sup>e</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 (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup> Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
Muskelspasmen (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 7,61 [1,55; 137,23] HR: 0,13 [0,01; 0,65] <sup>e</sup> p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	$eq:continuous_continuous$
Asthenie (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,06 [1,22; 3,68] HR: 0,49 [0,27; 0,82]° p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	$eq:continuous_continuous$
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 7,69 [1,57; 138,62] HR: 0,13 [0,01; 0,64] <sup>e</sup> p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	$eq:continuous_continuous$

a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; HR: Hazard Ratio;

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>0</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls;

MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes

Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

# 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt

c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>0</sub>)

d: 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.

e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

11.10.2019

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen  Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
	■ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
	• spezifische UEs:
	<ul> <li>Anämie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3):</li> <li>Anhaltspunkt für einen höheren Schaden –</li> <li>Ausmaß: erheblich</li> </ul>
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen
	spezifische UEs:
	<ul> <li>Geschmacksstörung, Übelkeit, Stomatitis,</li> <li>Erbrechen, Muskelspasmen, Schleimhautentzündung: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
	<ul> <li>Dyspnoea, Asthenie: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse E	Events; UE: unerwünschtes Ereignis

In der Gesamtschau zeigen sich allein negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Diese betreffen ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer und insgesamt wenigen eingetretenen Ereignisse (Olaparib: 21,2 %; Placebo: 20,6 %) keine aussagekräftigen Ergebnisse vor. Somit ist in der vorliegenden Datensituation eine Abwägung der positiven und negativen Effekte nicht sinnvoll möglich, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutiertem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platin-basierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen haben (vollständig oder partiell), keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem <sup>b</sup> BRCA1/2-mutiertem <sup>c</sup> , high- grade epithelialem Ovarialkarzinom <sup>d</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>

- a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b: entsprechend FIGO-Stadien III und IV
- c: in der Keimbahn und / oder somatisch
- d: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.
- e: In die Studie SOLO1 wurden ausschließlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen sowie nur wenige Patientinnen mit nicht seröser Histologie (Olaparib: 15 [5,8 %]; Placebo: 1 [0,8 %]). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. Patientinnen mit nicht seröser Histologie des Ovarialkarzinoms übertragen werden können.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

# 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

AstraZeneca. Olaparib maintenance monotherapy in patients with BRCA mutated ovarian cancer following first line platinum based chemotherapy (SOLO-1): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.07.2019 [Zugriff: 24.07.2019]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01844986">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01844986</a>.

AstraZeneca. A phase 3, randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in patients with BRCA mutated advanced (FIGO stage 3-4) ovarian cancer following first line platinum based chemotherapy [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 12.04.2019 [Zugriff: 24.07.2019]. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-132360">https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-132360</a>.

AstraZeneca. A phase III, randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in patients with BRCA mutated advanced (FIGO stage III-IV) ovarian cancer following first line platinum based chemotherapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 24.07.2019]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract\_number:2013-001551-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract\_number:2013-001551-13</a>.

AstraZeneca. Olaparib maintenance monotherapy in patients with BRCA mutated ovarian cancer following first line platinum based chemotherapy (SOLO-1): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.07.2019 [Zugriff: 24.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844986.

AstraZeneca. A phase III, randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in patients with BRCA mutated advanced (FIGO stage III-IV) ovarian cancer following first line platinum based chemotherapy: study D0818C00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

AstraZeneca. A phase III, randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in patients with BRCA mutated advanced (FIGO stage III-IV) ovarian cancer following first line platinum based chemotherapy: China cohort; study D0818C00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

AstraZeneca. A phase III, randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in patients with BRCA mutated advanced (FIGO stage III-IV) ovarian cancer following first line platinum based chemotherapy: study D0818C00001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

AstraZeneca. A phase III, randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in patients with BRCA mutated advanced (FIGO stage III-IV) ovarian cancer following first line platinum based chemotherapy: China cohort; study D0818C00001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018; 379(26): 2495-2505.

# 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

# 2.7.1 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 [7]. 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 der eingeschlossenen Studie SOLO1 in Abschnitt 2.3.2.2.

# 2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl 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 als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und / oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. Die Nutzenbewertung von Olaparib erfolge dabei auf der Basis von RCTs basierend auf patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Der Fragestellung des pU wird gefolgt.

#### Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind bis auf folgenden Punkt sachgerecht:

# Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

## 2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

## 2.7.3.1 Methodik der 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.

# 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 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 der eingeschlossenen Studie SOLO1 keine zusätzliche geeignete Studie identifiziert.

#### 2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (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 besteht aus der Studie SOLO1. In dieser RCT wurde Olaparib mit Placebo verglichen. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet und wird, dem pU folgend, trotz bestehender Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Die Daten einer zur Studie SOLO1 gehörenden Kohorte in China stellt der pU lediglich ergänzend dar. Der pU gibt mit Verweis auf die abgeschlossene Nutzenbewertung von Olaparib zum platinsensitiven, rezidivierten Ovarialkarzinom [8] an, dass aus den Daten insbesondere in Bezug auf Langzeiteffekte keine relevanten Zusatzinformationen zu erwarten seien. Er zieht diese Kohorte daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran und legt keine die beiden Kohorten zusammenfassenden Berechnungen vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht adäquat. Die Kohorte in China lief mit 3,5 Jahren nur etwa 1,3 Jahre kürzer als die Hauptkohorte der Studie SOLO1. Ein Ausschluss der chinesischen Kohorte basierend auf der kürzeren Beobachtungszeit ist daher nicht angemessen. Es wäre sachgerecht die Daten der beiden Kohorten auf Basis der individuellen Patientendaten (IPD) gemeinsam auszuwerten. Solche Auswertungen legt der pU jedoch nicht vor. Dies bleibt in der vorliegenden Bewertungssituation allerdings ohne Konsequenz, da die Ergebnisse der Kohorte in China die gleiche Effektrichtung aufweisen, wie die der Hauptkohorte und sich durch deren Berücksichtigung an der Gesamtaussage zum Zusatznutzen nichts ändern würde. Hinzu kommt, dass die vorgelegten separaten Auswertungen für die beiden Kohorten nicht vollständig disjunkt sind, da 5 Patientinnen sowohl in die Analyse der Hauptkohorte, als auch in die Auswertung der Kohorte in China eingehen (4 [1,5 %] Patientinnen im Olaparib-Arm und 1 [0,8 %] im Placeboarm). Aus diesen Gründen werden somit in der vorliegenden Nutzenbewertung keine eigenen metaanalytischen Auswertungen durchgeführt.

# 2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

# 2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 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 fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen haben, schließt der pU die Studie SOLO1 ein. Das Studiendesign beschreibt der pU hinreichend.

## Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der RCT SOLO1 wurde Olaparib mit Placebo verglichen. Eine Placebobehandlung ist jedoch nicht unbesehen mit der Nachsorgestrategie beobachtendes Abwarten gleichzusetzen. Die für

die vorliegende Nutzenbewertung vorgenommene Operationalisierung des beobachtenden Abwartens und eine Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der eingeschlossenen Studie ist in Abschnitt 2.3.2.2 zu finden.

Die Studie SOLO1 wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Mängel in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.4.2).

# Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SOLO1 und somit der Nutzenwertung auf den deutschen Versorgungskontext uneingeschränkt gegeben sei. 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 Studie SOLO1 vergleicht der pU mit denen einer Qualitätssicherungserhebung in deutschen Kliniken zum Ovarialkarzinom (QS-OVAR) [9,10]. Dabei stellt er keine relevanten Unterschiede fest.

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

# 2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

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 Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU zur endpunkt-übergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs ist sachgerecht.

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für die Studie SOLO1 ist für die vorliegende Nutzenbewertung vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Die Bewertung mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ist sachgerecht.

Der pU bewertet das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für alle in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig. Dieser Einschätzung wird nur für

die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs gefolgt. Dabei ist jedoch trotzdem die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium "Abbruch" ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Abweichend vom pU werden die Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs) und akute myeloische Leukämie (PT, UEs) als hoch verzerrt eingestuft. In der Studie SOLO1 konnten Patientinnen im Interventionsarm nach einer Krankheitsprogression, festgestellt nach RECIST, im Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes außerhalb des Zulassungsstatus Olaparib bekommen. Die Anzahl der Patientinnen und die Dauer dieser Weiterbehandlung sind nicht bekannt. Des Weiteren gibt es einen hohen Anteil an Patientinnen im Placeboarm, die als 1. Folgetherapie einen PARP-Inhibitor erhielten (33 [25,2 %] Patientinnen). Diese Weiterbehandlung ist für Patientinnen in der Therapielinie nach 1. platinhaltiger Chemotherapie nach Progress nicht zugelassen und für Patientinnen, die 2 Jahre nach Beenden der platinhaltigen Erstlinienchemotherapie keine Krankheitsanzeichen haben, ist der Beginn einer weiteren Therapie nicht angezeigt [4].

Die Erhebung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-O-Gesamtscore) war zu Studienbeginn nur bis zur Krankheitsprogression geplant. Dies wurde während des Studienverlaufs mit einem Protokoll-Amendement vom 19.12.2014 auch auf die Zeit nach einer Krankheitsprogression verlängert. Auf Basis der Ergebnisse zum PFS (Olaparib: 102 [39,2 %] Patientinnen mit Ereignis und einer noch nicht erreichten medianen Zeit bis PFS; Placebo: 96 [73,3 %] Patientinnen mit Ereignis und einer medianen Zeit bis PFS von 13,8 Monaten) lässt sich schließen, dass die Krankheitsprogression im Placeboarm früher und häufiger auftrat als im Olaparib-Arm. Für Patientinnen mit einer Krankheitsprogression vor Verabschiedung des Protokoll-Amendements liegen für diese Endpunkte somit unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Für Patientinnen mit einer Krankheitsprogression nach Verabschiedung des Protokoll-Amendements gingen - analog zu den Endpunkten Gesamtüberleben und den spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs) sowie akute myeloische Leukämie (PT, UEs) – Erhebungen in die Auswertung ein, wenn im Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes außerhalb des Zulassungsstatus weiterhin Olaparib verabreicht wurde. Es bleibt jeweils unklar, wie viele Patientinnen dies betrifft. Abweichend vom pU werden diese Endpunkte aus den oben genannten Gründen als hoch verzerrt eingestuft.

Ein weiterer Aspekt der für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O-Gesamtscore) zu einer Bewertung mit einem

hohen Verzerrungspotenzial führt, wenn in die Auswertung Erhebungen über Krankheitsprogression hinaus eingegangen sind, ist die unvollständige Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Der pU adressiert die Problematik einer bereits im Protokoll vorgesehenen Entblindung in medizinischen Notfällen, jedoch berücksichtigt er bei seiner Bewertung lediglich die 5 Patientinnen, die bereits vor einer diagnostizierten Krankheitsprogression entblindet wurden. Da diese Endpunkte teils auch nach Eintritt einer Krankheitsprogression weiter erhoben wurden, ist dieses Vorgehen nicht sachgerecht. Es bleibt unklar, wie viele unverblindete Erhebungen in die Auswertungen eingegangen sind, jedoch ist die Anzahl entblindeter Patientinnen im Studienverlauf mit 38 (14,6 %) im Olaparib-Arm und 52 (39,7 %) im Kontrollarm sowohl hoch, als auch unterschiedlich zwischen den Armen.

Ebenfalls abweichend vom pU werden die Ergebnisse für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Pneumonitis und die weiteren spezifischen UEs als hoch verzerrt eingestuft. Die Beobachtungszeit dieser Endpunkte wird maßgeblich durch die Krankheitsprogression gesteuert, da sie nur bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet wurden. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Krankheitsprogression und diesen Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Bei einem Verhältnis der medianen Behandlungszeit des Kontrollarm gegenüber der des Olaparib-Arms von 56 % ist dies in einem deutlichen Umfang möglich.

# 2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

## 2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

#### Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, beschreibt der pU keine Methodik zur Durchführung von Metaanalysen. Das ist angemessen.

# Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.4) für welche Endpunkte Sensitivitätsanalysen a priori geplant worden seien. Für diese in der Studie SOLO1 a priori geplanten Sensitivitätsanalysen macht er keine Angaben zu der eingesetzten Methodik. Er gibt an, lediglich die für die Nutzenbewertung relevanten Sensitivitätsanalysen zu beschreiben und darzustellen. Jedoch präsentiert er in seinem Dossier Ergebnisse aus 2 Sensitivitätsanalysen für Endpunkte, für die er nicht beschreibt, dass diese a priori geplant wurden. Hierbei handelt es sich um ein zusätzliches Responsekriterium von 10 Punkten für den Endpunkt EQ-5D VAS und um eine Auswertung mittels Inzidenzdichten für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen. Beide Sensitivitätsanalysen werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

# 2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

#### Mortalität

Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie SOLO1 ist er definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache. Die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben ist für den Zeitpunkt geplant, wenn 60 % der eingeschlossenen Patientinnen ein Ereignis hatten. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vom 17.05.2018 hatten insgesamt etwa 21 % (Olaparib: 21,2 %; Placebo: 20,6 %) der Patientinnen ein Ereignis. Es liegen somit für den Endpunkt Gesamtüberleben zum vorliegenden Datenschnitt keine aussagekräftigen Ergebnisse vor.

#### 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 oder CA-125 oder Symptomatik oder andere, Prüfarzt beurteilt)

Das PFS1 war in der Studie SOLO1 definiert als Zeit von Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach RECIST oder Tod jedweder Ursache. Die Operationalisierung des PFS1 stützt sich dabei ausschließlich 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 1. Progression (PFS1). Für das PFS1 erfolgte die Feststellung der Krankheitsprogression ausschließlich auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST 1.1, entweder durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt oder ein BICR. Die Bestimmung einer Krankheitsprogression für die Operationalisierung PFS2 war nicht eingeschränkt auf ein Kriterium, sondern erfolgte entweder auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST 1.1 oder aufgrund eines erhöhten CA-125-Spiegels oder aufgrund von nicht näher definierter Symptomatik oder auf Basis anderer Kriterien nach Einschätzung der Prüfärztin 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.

In der Nutzenbewertung sollte sich dies aber auch in patientenrelevanten Endpunkten zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Die Operationalisierung des PFS2 in der Studie SOLO1 beruht zwar auch auf anderen Erhebungsmethoden als bildgebende Verfahren. Den Studienunterlagen nach jedoch wurde insgesamt nur für 4 (1,0 %) Patientinnen mit einem PFS2 ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben. Eine Progression gemäß RECIST-Kriterien wurde für 22 % der Patientinnen als Grund für die Diagnose eines PFS2 dokumentiert. Die übrigen Gründe waren Progression gemäß CA-125-Level (Olaparib: 2,3 %; Placebo: 2,3 %), andere Progression (Olaparib: 0,4 %; Placebo: 1,5 %) oder Tod (Olaparib: 5,0 %; Placebo: 4,6 %). Das PFS2 in der vorliegenden Operationalisierung ist somit ebenfalls zum größten Teil nicht patientenrelevant und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

 Rezidive (Rezidivrate, rezidivfreies Überleben und Zeit bis zum Rezidiv): nicht eingeschlossen

Der pU wertet im Dossier den Endpunkt Rezidive aus und legt dabei, basierend auf einer Teilpopulation der Patientinnen, die folgenden post hoc definierten Operationalisierungen vor:

- Rezidivrate: Anteil der Patientinnen mit neuer Zielläsion / Nichtzielläsion. Dabei wird gemäß Angaben in Modul 4 A das Versterben einer Patientin nicht als Ereignis gezählt.
- rezidivfreies Überleben (RFS): kombinierter Endpunkt aus Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten einer neuen Zielläsion / Nichtzielläsion oder Tod jedweder Ursache.
- Zeit bis zum Rezidiv: operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer neuen Zielläsion / Nichtzielläsion. Dabei wird gemäß Angaben in Modul 4 A das Versterben einer Patientin nicht als Ereignis gezählt. Der pU präsentiert diese Auswertung als Sensitivitätsanalyse.

Alle 3 Auswertungen basieren auf den Erhebungen in der Studie SOLO1 zum progressionsfreien Überleben (PFS1 gemäß RECIST, Prüfarzt beurteilt). Dabei schränkt der pU die Auswertungspopulation auf diejenigen Patientinnen ein, die bei Randomisierung ein vollständiges Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie zeigten (keine Zielläsionen / Nichtzielläsionen bestimmt durch eine radiologische Untersuchung und ein normaler CA-125-Wert bei Randomisierung). Es handelt sich daher bei den hier vom pU betrachteten Patientinnen um eine Teilpopulation des zum PFS analysierten Patientenkollektivs (etwa 82 % der PFS-Population). Für diese Teilpopulation identifiziert der pU jede festgestellte neue Zielläsion / Nichtzielläsion gemäß modifizierter RECIST-Kriterien in der Version 1.1 als Rezidiv. Die Detektion eines Rezidivs erfolgt daher ausschließlich auf bildgebenden Verfahren (unter Hinzunahme von CA-125) ohne Berücksichtigung von den Patientinnen wahrnehmbaren Symptomen und ist daher nicht unmittelbar patientenrelevant (siehe oben zum Endpunkt PFS). In der S3-Leitlinie wird bei symptomfreien Patientinnen jedoch von einer routinemäßigen apparativen Diagnostik abgeraten, da eine dadurch früher erkannte Krankheitsprogression nach gegenwärtiger Datenlage nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt, sondern

vielmehr zu einer früheren Verschlechterung der Lebensqualität [4]. Stattdessen werden körperliche und insbesondere gynäkologische Untersuchungen empfohlen.

Zur Patientenrelevanz des Endpunkts Rezidive argumentiert der pU, dass das Auftreten von Rezidiven insbesondere in einem kurativen Setting einen patientenrelevanten Endpunkt darstelle. Die Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms bestehend aus zytoreduktiver Operation und anschließender systemischer Therapie verfolge einen kurativen Therapieansatz [11]. Auch wenn nach Abschluss der Primärtherapie nicht für alle Patientinnen eine dauerhafte Rezidivfreiheit erreicht werden könne, sei die Kuration die grundlegende Intention dieser therapeutischen Schritte [12]. Aus Sicht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sei für die individuelle Patientin die Erfassung von Rezidiven vor allem in einer frühen Therapiesituation von Relevanz [13]. Der pU schreibt außerdem, dass in vorangegangenen Bewertungsverfahren das Auftreten von Rezidiven bei tumorfreien Patientinnen, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, als unmittelbar patientenrelevant eingestuft wurde. Das Auftreten eines Rezidivs bedeute dann für die Patientin das Scheitern des Heilversuchs. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt, dies wird im Folgenden begründet.

In den beiden vom pU zitierten Publikationen [11,12] wird zwar allgemein für das fortgeschrittene (und in [11] auch epitheliale) Ovarialkarzinom beschrieben, dass bei optimaler Durchführung der Primärtherapie bestehend aus zytoreduktiver Operation und anschließender systemischer Therapie in der Primärsituation auch in fortgeschrittenen Stadien ein kurativer Ansatz möglich sei. Allerdings wird in [12] zugleich darauf hingewiesen, dass dennoch über 70 % dieser Patientinnen im weiteren Krankheitsverlauf ein Rezidiv erleiden. Auch die European-Society-for-Medical-Oncology(ESMO)-Leitlinie bestätigt, dass trotz optimaler Operation und platinhaltiger Erstlinienchemotherapie die Mehrheit der Patientinnen ein Rezidiv erleiden [14]. Zudem ist derzeit unklar, ob durch den Einsatz von Olaparib in der Erhaltungstherapie in der vorliegenden Situation eine kurative Situation entsteht, da die Ergebnisse aufgrund der relativen kurzen Beobachtungszeit zum vorliegenden Datenschnitt eine geringe Aussagekraft besitzen (siehe Abschnitte 2.4.3).

Darüber hinaus ist fraglich, ob die Einschränkung des pU auf Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen bei Randomisierung in der Studie SOLO1 überhaupt geeignet ist, diejenigen Patientinnen zuverlässig zu identifizieren, bei denen ein kurativer Therapieansatz vorliegt. Mehrere Studien im Anwendungsgebiet zeigen selbst nach komplettem klinischen oder pathologisch kompletten Ansprechen eine hohe Rate an Rezidiven auf die platinhaltige Erstlinienchemotherapie ([15-17]). Auch die Ergebnisse der Studie SOLO1 bestätigen eine Rezidivrate von etwa 70 % nach 5 Jahren Studiendauer bei Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen bei Randomisierung im Placeboarm.

Daher ist in der vorliegenden Indikation nicht per se anzunehmen, dass es sich um eine kurative Therapiesituation handelt. Der Niederschrift des Beratungsgesprächs [18] ist zu entnehmen, dass der G-BA im vorliegenden Fall nicht von einem kurativen Therapieansatz ausgeht. Der

vom pU post hoc ausgewertete Endpunkt Rezidive wird damit in den vorgelegten Operationalisierungen in der vorliegenden Situation nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

In der Studie SOLO1 wurde sowohl die Zeit bis zur 1. Folgetherapie (TFST) als auch die Zeit bis zur 2. Folgetherapie (TSST) ausgewertet. Die TFST war dabei operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der 1. Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo oder bis zum Tod. Analog dazu war die TSST definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der 2. Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo oder bis zum 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. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt.

Mögliche Vorteile von Olaparib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zum Beginn einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Um einen möglichen Vorteil einer Erhaltungstherapie mit Olaparib auf patientenrelevante Endpunkte zu zeigen, wäre für alle Endpunkte eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch der Studienmedikation hinaus notwendig. Unabhängig davon geht auch die Erhaltungstherapie mit Olaparib selbst mit zum Teil schweren Nebenwirkungen einher.

Diese Endpunkte werden daher nicht zur vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie SOLO1 über die EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf der die Patientin die Frage zu ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Der Erhebungszeitraum umfasste zwar nach Protokolländerung vom 19.12.2014 auch die Zeit nach Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 oder nach Therapieende. Jedoch war es nicht von Studienbeginn an so geplant und es ist unklar, für wie viele Patientinnen vor Änderung die Erhebung früher beendet wurde (siehe Abschnitt 2.3.2.3).

Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Als Auswertungen sind zum einen die mittlere Änderung von Studienbeginn über einen Zeitraum von 12, 18 und 24 Monaten berechnet mittels MMRM verfügbar. Zum anderen legt der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert vor. Wie aus einem Abgleich mit Modul-5-Unterlagen

hervorgeht, handelt es sich dabei jeweils um Operationalisierungen der 1. Verschlechterung bzw. Verbesserung. Als Minimal important Differences (MIDs) legt er post hoc eine Veränderung von 7 Punkten, bzw. 10 Punkten als Sensitivitätsanalyse fest und verweist dabei auf Pickard et al. (2007) [19]. Die Arbeit von Pickard et al. ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefergehende Diskussion dazu ist in der Nutzenbewertung A18-33 [20] zu finden). Für die Nutzenbewertung wird daher die Auswertung der mittleren Änderung herangezogen. Aufgrund des höheren Informationsgehalts im Vergleich zu den Auswertungen über einen Zeitraum von 12 bzw. 18 Monaten, werden die Auswertungen über einen Zeitraum von 24 Monaten herangezogen. Die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung sind ergänzend in Anhang D dargestellt.

# Gesundheitsbezogene Lebensqualität

■ FACT-O (Gesamtscore): eingeschlossen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SOLO1 mittels des Ovarial-karzinoms 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 physisches Wohlbefinden (PWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) mit jeweils 7 Items sowie die Subskala emotionales Wohlbefinden (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 Recallzeit von 7 Tagen.

Wie beim EQ-5D umfasste der Erhebungszeitraum nach Protokolländerung vom 19.12.2014 auch die Zeit nach Krankheitsprogression gemäß RECIST oder nach Therapieende. Jedoch war es nicht von Studienbeginn an so geplant und es ist unklar, für wie viele Patientinnen vor Änderung die Erhebung früher beendet wurde (siehe Abschnitt 2.3.2.3).

Wie für die EQ-5D VAS sind als Auswertungen zum einen die mittlere Änderung von Studienbeginn über einen Zeitraum von 12, 18 und 24 Monaten berechnet mittels MMRM verfügbar. Zum anderen legt der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert vor. Wie aus einem Abgleich mit Modul-5-Unterlagen hervorgeht, handelt es sich auch hierbei jeweils um Operationalisierungen der 1. Verschlechterung bzw. Verbesserung. Als MID wählt der pU für den FACT-O-Gesamtscore post hoc 15 Punkte mit Verweis auf eine Publikation von Osoba et al. (2005) [21]. Die in der Studie SOLO1 zunächst a priori festgelegte MID für den FACT-O von 5 Punkten wurde mit

der Begründung, dass für den FACT-O keine validierte MID existiert, durch ein Protokoll-Amendment ersatzlos gestrichen. Für die FACT-O-Subskalen war als Auswertung die jeweilige Berechnung der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten a priori festgelegt.

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 instrumenten-übergreifendes Verfahren zur Bestimmung eines Responsekriteriums das derzeitig 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. Zudem begründet der pU selbst – wie oben erwähnt – seine Protokolländerung zum FACT-O mit dem Fehlen einer etablierten MID. Die Responderanalysen werden daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In die a priori geplanten Auswertungen zur jeweils mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten gingen Patientinnen ein, die den Fragebogen zu Studienbeginn und zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ausgefüllt hatten. Diese sind auch für die Subskalen des FACT-O in den Studienunterlagen verfügbar. Aufgrund von im Studienverlauf sinkenden und ab Woche 49 deutlich zu geringen Rücklaufquoten mit weit < 70 % der randomisierten Patientinnen sind diese Auswertungen jedoch nicht verwertbar.

Es werden daher die vom pU im Dossier präsentierten Auswertungen der mittleren Änderung von Studienbeginn über einen Zeitraum von 24 Monaten berechnet mittels MMRM herangezogen. Für die Subskalen des FACT-O, die Informationen über das Befinden der Patientinnen bezogen auf einzelne Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bieten, legt der pU solche Auswertungen mittels MMRM nicht vor.

## ■ Trial Outcome Index (TOI): nicht eingeschlossen

Beim TOI handelt es sich um eine Auswertungsart des FACT-O, die nur einzelne Komponenten des FACT-O einbezieht. Der TOI liefert keine zusätzliche relevante Information und gibt 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

Das Safety Analysis Set (SAS) in der Studie SOLO1 umfasst alle Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Der pU schreibt in seinem Dossier, dass für das SAS Patientinnen nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studientherapie, sondern entsprechend der 1. tatsächlich eingenommenen Studienmedikation (Olaparib oder Placebo) zugeordnet worden seien. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass Patientinnen nur dann post hoc nicht dem Arm der randomisierten Behandlung, sondern dem der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation zugeordnet worden wären, wenn diese über den gesamten Studienzeitraum die falsche Behandlung erhalten hätten. In der Studie SOLO1 betraf dies jedoch keine Patientin, sodass dieser Aspekt ohne Konsequenz bleibt.

• Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs 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 für UEs damit auch Beobachtungszeiten in den Studienarmen der relevanten Studie SOLO1 ist eine Auswahl spezifischer UEs ausschließlich auf Basis von Ereignishäufigkeiten und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen nicht sachgerecht. Die Auswahl erfolgte stattdessen unter Betrachtung der 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:

- myelodysplastisches Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs)
- akute myeloische Leukämie (PT, UEs)
- Pneumonitis (PT, UEs)
- □ Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Geschmacksstörung (PT, UEs)
- Dyspnoe (PT, UEs)
- Übelkeit (PT, UEs)
- Stomatitis (PT, UEs)
- Erbrechen (PT, UEs)
- Muskelspasmen (PT, UEs)
- Asthenie (PT, UEs)

Schleimhautentzündung (PT, UEs)

# 2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

#### 2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

#### Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Der pU gibt an, den Interaktionstest, durch den Einschluss des subgruppenbildenden Faktors und des entsprechenden Interaktionsterms in sein jeweils verwendetes Regressionsmodell durchzuführen. Der Methodik wird gefolgt.

## Subgruppenmerkmale

Der pU wertet in Modul 4 A eine Reihe von Subgruppenmerkmalen aus. In der vorliegenden Bewertung werden folgende – bis auf das Merkmal Region (Europa, Asien, Rest der Welt) – a priori definierte Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter bei Randomisierung ( $< 65, \ge 65$ )
- Region (Europa, Asien, Rest der Welt)
- Erkrankungsstadium bei initialer Diagnose (FIGO-Stadium III, FIGO-Stadium IV)
- Art der BRCA-Mutation (gBRCA + tBRCA, sBRCA)
- Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie gemäß Randomisierung (CR, PR)
- residuale makroskopische Resterkrankung nach Debulking-Operation vor Studieneinschluss (ja, nein)

Der pU legt für alle relevanten Endpunkte – abgesehen von den spezifischen UEs Hypertonie, Stomatitis, Muskelspasmen und Schleimhautentzündung – Subgruppenanalysen vor. Da lediglich 2 Patientinnen mit ausschließlicher BRCA-Mutation im Tumor (sBRCA) eingeschlossen wurden, konnten keine Subgruppenanalysen nach dem präspezifizierten Merkmal Art der BRCA-Mutation (gBRCA + tBRCA, sBRCA) durchgeführt werden.

# 2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

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

# 2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

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

# 2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

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

# 2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

# 2.7.8.1 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 führt zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise aus, dass es sich bei der vorgelegten Studie SOLO1 um eine GCP-konform durchgeführte RCT der Phase III mit der Evidenzstufe 1b handele. Dies entspräche der höchstmöglichen Evidenzstufe für randomisierte klinische Studien, sodass sich bei konsistenten Ergebnissen aus den vorgelegten Nachweisen Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten ließen. Das Verzerrungspotenzial stuft er für alle Ergebnisse der relevanten Endpunkte als niedrig ein.

Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Abweichend vom pU wurde die Aussagekraft der Nachweise in der vorliegenden Bewertung insgesamt als ausreichend für einen Anhaltspunkt bewertet. Dies ist dadurch begründet, dass die Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2.2) in der eingeschlossenen Studie SOLO1 insgesamt für alle Endpunkte zu einer niedrigen Aussagesicherheit führen. Auch unabhängig von der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte, außer für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, als hoch eingestuft. Abweichungen vom Vorgehen des pU zur Herleitung der Aussagekraft der Nachweise gibt es zudem bezüglich des Einschlusses von Endpunkten in die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

# 2.7.8.2 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 erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutiertem, highgrade epithelialem Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen haben (vollständig oder partiell) auf Basis der Studie SOLO1 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Die Einstufung des Zusatznutzens begründet er mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Endpunkte Rezidivrate, RFS, PFS, PFS2, TFST und TSST sowie einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen beim Endpunkt Gesundheitszustand (ausgewertet als Zeit bis zur 1. Verbesserung um mindestens 7 Punkte in der EQ-5D VAS). 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 seiner Gesamtschau. Nach seiner Einschätzung ergibt sich dabei unter Betrachtung der vergleichbaren Lebensqualität kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich mit beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt Gesamtüberleben beschreibt der pU, dass kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Einschätzung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der eingeschlossenen Studie SOLO1 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 2.5.2 dargestellt.

# 2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

# 2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

# 2.7.9.2 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.

# 2.7.9.3 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.

11.10.2019

# 2.7.9.4 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 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

# 3 Anzahl der Patientinnen sowie 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

Die Erkrankung des Eierstock-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation. Demnach ist Olaparib als Monotherapie indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und / oder somatisch), highgrade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben [22].

Der pU subsumiert im Dossier alle 3 Entitäten unter dem Begriff Ovarialkarzinom.

# 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert im Zusammenhang mit der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinom einen hohen Bedarf an neuen hochspezifischen Therapieoptionen, die a) bei tumorfreien Patientinnen die Tumorfreiheit aufrechterhalten sowie den Übergang in die palliative Therapiesituation verhindern, b) die Zeit bis zum Progress verlängern und somit die Krankheit besser kontrollieren, c) ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität aufweisen sowie d) eine gute Lebensqualität erhalten können.

## 3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

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

#### Schritt 1) inzidente Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Der pU entnimmt Fallzahlen zur Inzidenz aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) der letzten verfügbaren Jahre 2010 bis 2014 [23]. Dabei berücksichtigt er den Diagnosecode C56 "Bösartige Neubildung des Ovars" der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]. Anschließend extrapoliert er mittels linearer Regression eine geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2019 von 6269 Patientinnen.

Der pU erläutert, dass nach Angaben von klinischen Experten die Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome in der Regel ebenfalls unter dem ICD-10-Code C56 codiert werden. Daher schätzt er keine zusätzlichen Fallzahlen für diese Karzinome.

# Schritt 2) inzidente Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn und / oder somatisch)

Der pU zieht eine Subgruppenauswertung innerhalb einer prospektiven, nicht interventionellen, multizentrischen Studie in Deutschland der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) heran [24]. Diese Studie (AGO-TR-1) schloss sowohl neu diagnostizierte Patientinnen als auch Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines invasiven, epithelialen Ovarialkarzinoms ein und hatte unter anderem das Ziel, die Prävalenz von Keimbahnveränderungen im BRCA zu erheben [25].

Die hier herangezogene Auswertung beruht auf Daten von 281 ausschließlich neu diagnostizierten Patientinnen eines invasiven, epithelialen Ovarialkarzinoms des Jahres 2015. Bei 231 Patientinnen wurde ein fortgeschrittenes Stadium (FIGO-Stadien III und IV) festgestellt (82,21 %). Davon wiesen 201 Patientinnen ein high-grade Ovarialkarzinom auf (87,01 %). Davon wiederum wurden 56 Patientinnen mit BRCA-Mutation (Keimbahn oder somatisch) identifiziert (27,86 %).

Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 1) resultieren 1249 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn und / oder somatisch).

# Schritt 3) inzidente Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn und / oder somatisch), die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie erhalten

Für die weiteren Betrachtungen führt der pU aus, dass Patientinnen nicht berücksichtigt werden, die den Wirkstoff Bevacizumab in Kombination zur Chemotherapie erhalten, da Bevacizumab laut Fachinformation in der sich anschließenden Erhaltungstherapie nur zur Monotherapie zugelassen ist [26]. Daher können diese Patientinnen nicht gleichzeitig mit Olaparib behandelt werden. Somit betrachtet der pU bei den 2 folgenden Auswertungen ausschließlich Patientinnen, die eine Platinchemotherapie ohne Bevacizumab erhielten:

Die oben erwähnte Auswertung der AGO aus dem Jahr 2019 [24] weist einen Anteil von 48,21 % mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab bezogen auf Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, BRCA-mutierten, high-grade epithelialen Ovarial-karzinom aus (27 von 56 Patientinnen).

Zusätzlich zieht der pU einen Zwischenbericht zur AGO Qualitätssicherung aus dem Jahr 2018 heran, bei denen Daten zu den Behandlungen von 928 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten, invasiven, epithelialen Ovarialkarzinom im Jahr 2016 aus verschiedenen Kliniken in Deutschland dokumentiert werden [9]. Daraus entnimmt der pU 391 neu diagnostizierte Patientinnen im fortgeschrittenem Stadium (FIGO IIB bis IV) mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab und bezieht diese auf alle 725 neu diagnostizierten Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO IIB

11.10.2019

bis IV). Somit errechnet er einen Anteil von 53,93 % der Patientinnen mit einer platinbasierten Erstlinientherapie und Bevacizumab. Im Umkehrschluss schließt der pU auf einen Anteil von 46,07 % mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab.

Durch Übertragung der beiden ermittelten Anteilswerte auf die Patientinnen aus Schritt 5) ergibt sich eine Spanne von 575 bis 602 Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie (ohne Bevacizumab) erhalten.

# Schritt 4) inzidente Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn und / oder somatisch), die auf eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie ansprechen

Der pU weist darauf hin, dass gemäß Zulassungsstudie die Patientinnen die Behandlung mit Olaparib spätestens 8 Wochen nach Abschluss ihrer letzten platinbasierten Therapie beginnen. Auf Basis der oben herangezogenen Auswertung der AGO aus dem Jahr 2019 [24] sprechen laut pU alle Patientinnen (100 %) auf die platinbasierte Erstlinienchemotherapie an. Den Ausführungen ist außerdem zu entnehmen, dass das Tumoransprechen in der entsprechenden Studie nicht explizit erfasst und stattdessen das Nichtvorliegen einer Progression innerhalb von 3 Monaten nach letzter gegebener Chemotherapie betrachtet wurde.

# Schritt 5) Anteil der Patientinnen in der Zielpopulation unter Berücksichtigung einer BRCA-Testrate

Der pU entnimmt der Fachinformation, dass vor Therapiebeginn mit Olaparib schädigende oder vermutet schädigende BRCA-Mutationen in Keimbahn und / oder Tumor bestätigt werden müssen [22].

Aus dem Zwischenbericht zur AGO Qualitätssicherung (QS-OVAR) aus dem Jahr 2018 [9] entnimmt der pU einen Anteil von 13,5 % der neu diagnostizierten Patientinnen, bei denen ein Test auf Mutationen durchgeführt wurde. Nach seinen eigenen Einschätzungen wird dieser Anteil im Jahr 2019 auf 60 % ansteigen. Mithilfe dieser beiden Werte berechnet der pU 78 bis 361 Patientinnen mit einer Testung auf BRCA-Mutationen.

Abschließend setzt der pU einen Anteil von 89,9 % weiblichen GKV-Versicherten basierend auf Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes an [27,28]. Es resultieren 70 bis 325 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

# Bewertung des Vorgehens des pU

# Zu Schritt 1)

Der pU schätzt die Inzidenz von 6269 Patientinnen des Ovarialkarzinoms mittels linearer Regression für das Jahr 2019. Das RKI prognostiziert in dem Bericht "Krebs in Deutschland für 2013/2014" eine Inzidenz von 6900 Patientinnen für das Jahr 2018 [29].

Es ist unklar, wie hoch die Fallzahlen der Eileiter- und primären Peritonealkarzinome sind, die mit einem anderem ICD-10-Code diagnostiziert werden und somit nicht durch die Fallzahlen zur Inzidenz des Ovarialkarzinoms (ICD-10-Code C56) des RKI erfasst werden.

# Zu Schritt 2)

Der ermittelte Anteil des sowohl fortgeschrittenen als auch epithelialen Ovarialkarzinoms wird auf die Inzidenz des Ovarialkarzinoms (ICD-10-Code C56) des RKI aus Schritt 1) übertragen. Da die Basispopulation der Subgruppenauswertung aus der Studie, mit dem dieser Anteil ermittelt wird, ausschließlich aus Patientinnen mit invasiven und epithelialen Formen des Ovarialkarzinoms besteht, weicht sie von der Population ab, auf die der Anteil übertragen wird. Es unterbleibt somit ein separater Herleitungsschritt zu den invasiven und epithelialen Formen und führt an dieser Stelle zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

# Zu Schritt 3)

Der pU ermittelt durch einen Umkehrschluss einen unteren Anteilswert von 46,07 % der Patientinnen mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab. Dadurch sind in diesem Anteilswert neben den Patientinnen mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Bevacizumab (Anteil ca. 29 % [9]) zusätzlich auch Patientinnen enthalten, die keine Chemotherapie (Anteil ca. 16,6 % [9]) oder Chemotherapie ohne Platin (Anteil ca. 0,6 % [9]) erhalten haben.

Des Weiteren kann der Anteil mit einer platinbasierten Erstlinientherapie in diesem Herleitungsschritt wesentlich höher ausfallen, falls sich die Anzahl der Patientinnen mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie und Bevacizumab durch den Markteintritt von Olaparib in diesem Anwendungsgebiet zugunsten einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie und anschließender Gabe von Olaparib verringert. Nach eigenen Berechnungen mithilfe der Auswertung der AGO aus dem Jahr 2019 [24] könnte der Anteilswert eine Höhe von bis zu 91 % erreichen, falls die Patientengruppe mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie gesamtheitlich kein Bevacizumab erhält. Allein unter dieser Betrachtung könnte sich die Anzahl der Zielpopulation nahezu verdoppeln.

### Zu Schritt 4)

Das Ansprechen (vollständig oder partiell) auf eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie wird bei der Herleitung über das Nichtvorliegen einer Progression innerhalb von 3 Monaten nach letzter gegebener Chemotherapie operationalisiert. Auf welche Weise das Nichtvorliegen beziehungsweise Vorliegen einer Progression überprüft wurde, bleibt unklar. Das Ansprechen (vollständig oder partiell) in der Zulassungsstudie von Olaparib wurde über das Cancer-Antigen und bildgebende Verfahren nachgewiesen.

#### Zu Schritt 5)

Des Weiteren reduziert der pU die Zielpopulation aufgrund einer BRCA-Testrate. Für die Fragestellung der vorliegenden Bewertung ist jedoch die Anzahl der Patientinnen relevant, die

gemäß Zulassung für die Behandlung mit Olaparib infrage kommen, unabhängig von einem Anteil getesteter Patientinnen. Dieser ist somit für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation nicht zu berücksichtigen.

Generell diskutiert und ermittelt der pU nicht die Patientinnen, die von einem frühen diagnostizierten Stadium des Ovarialkarzinoms im Krankheitsverlauf in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren und damit der Zielpopulation zugerechnet werden könnten.

### Zusammenfassung der Bewertung

In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Betrachtungsjahr maßgeblich aufgrund der inkorrekten Eingrenzung der Zielpopulation durch eine Testrate auf BRCA-Mutationen unterschätzt.

Weiterhin besteht Unsicherheit zu der Operationalisierung des Ansprechens auf eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie und eine tendenzielle Unterschätzung zu der geschätzten Inzidenz der Eierstock-, Eileiter- und Peritonealkarzinome und zu den im aktuellen Betrachtungsjahr progredienten Patientinnen in ein fortgeschrittenes Stadium. Außerdem fehlt der Herleitungsschritt der epithelialen, invasiven Formen des Ovarialkarzinoms.

Werden die zurzeit mit einer platinbasierten Erstlinientherapie und Bevacizumab behandelten Patientinnen der infrage kommenden Zielpopulation zugerechnet, kann sich allein dadurch die Anzahl der Patientinnen nahezu verdoppeln.

### Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU setzt die Extrapolation zur Prognose der Inzidenz des Ovarialkarzinoms für die nächsten 5 Jahre analog der Berechnung des Ausgangswerts zur Inzidenz bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation fort. Somit resultiert eine leichte Abnahme der Anzahl in der Zielpopulation pro Jahr.

Gleichzeitig nimmt der pU an, dass der Anteil der Patientinnen, die eine Erstlinienchemotherapie und Bevacizumab erhalten, durch die Zulassung von Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet abnehmen wird. Es sei daher zu erwarten, dass die mittels linearer Regression prognostizierten zukünftigen Anzahlen in der Zielpopulation unterschätzt sind.

### 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 GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV 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 der Fachinformation [22].

Laut Fachinformation können die Patientinnen "die Behandlung fortführen bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahre, wenn nach 2-jähriger Behandlung die Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar ist. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach 2 Jahren, die nach Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden [22]".

Der pU nimmt eine kontinuierliche Behandlung an.

#### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Olaparib entsprechen der Fachinformation [22]. Die empfohlene Dosis beträgt 2-mal täglich 300 mg Olaparib.

# 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Olaparib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2019 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 empfohlene Untersuchung des großen Blutbilds ergeben sich aus der Fachinformation.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Olaparib Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 82 754,98 € Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU weist auf Kontraindikationen und Therapieabbrüche im Rahmen der Ausführungen zu Versorgungsanteile hin.

11.10.2019

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Betrachtungsjahr maßgeblich aufgrund der inkorrekten Eingrenzung der Zielpopulation durch eine Testrate auf BRCA-Mutationen unterschätzt.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind in der Größenordnung plausibel.

### 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Olaparib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

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

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem <sup>b</sup> BRCA1/2-mutiertem <sup>c</sup> , highgrade epithelialem Ovarialkarzinom <sup>d</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

b: entsprechend FIGO-Stadien III und IV

c: in der Keimbahn und / oder somatisch

d: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.

e: In die Studie SOLO1 wurden ausschließlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen sowie nur wenige Patientinnen mit nicht seröser Histologie (Olaparib: 15 [5,8 %]; Placebo: 1 [0,8 %]). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. Patientinnen mit nicht seröser Histologie des Ovarialkarzinoms übertragen werden können.

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

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Olaparib (Erhaltungstherapie)	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem <sup>b</sup> BRCA1/2-mutiertem <sup>c</sup> , high-grade epithelialem Ovarialkarzinom <sup>d</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	70 bis 325	In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Betrachtungsjahr maßgeblich aufgrund der inkorrekten Eingrenzung der Zielpopulation durch eine Testrate auf BRCA-Mutationen unterschätzt.

a: Angabe des pU

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique;

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin in €	Kommentar
Olaparib (Erhaltungstherapie)	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem <sup>b</sup> BRCA1/2-	82 754,98	Die Jahrestherapiekosten sind in der
beobachtendes Abwarten	mutiertem <sup>c</sup> , high-grade epithelialem Ovarialkarzinom <sup>d</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	patientenindividuell unterschiedlich	Größenordnung plausibel.

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

b: entsprechend FIGO-Stadien III und IV

c: in der Keimbahn und / oder somatisch

d: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.

b: entsprechend FIGO-Stadien III und IV

c: in der Keimbahn und / oder somatisch

d: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

"Die Behandlung mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 300 mg (zwei 150 mg Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg.

Patientinnen können die Behandlung fortführen bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahre, wenn nach 2-jähriger Behandlung die Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar ist. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach 2 Jahren, die nach Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung profitieren können, können länger als 2 behandelt werden. BeimAuftreten von Nebenwirkungen Therapieunterbrechung oder eine Dosisreduktion möglich.

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100 mg Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg).

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

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

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden. Für die Anwendung bei Patienten 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.

Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza 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 mit Lynparza festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und die Patienten entsprechend zu behandeln.

Bei Auftreten von neuen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und die Patienten entsprechend behandelt werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Die Wirksamkeit von Lynparza kann erheblich reduziert sein."

#### 5 Literatur

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

- 1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz AMNOG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (67): 2262-2277.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/.
- 3. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet 2009; 105(1): 3-4.
- 4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Langversion 3.0 [online]. 01.2019. URL: <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/032-035OLL\_S3\_Maligne-Ovarialtumoren\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge\_2019-03.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/032-035OLL\_S3\_Maligne-Ovarialtumoren\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge\_2019-03.pdf</a>.
- 5. Rustin GJ, Van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet 2010; 376(9747): 1155-1163.
- 6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden">https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden</a> Version-5-0.pdf.
- 7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-033, Olaparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen / rezidivierten Ovarialkarzinoms [unveröffentlicht]. 2012.
- 8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Zulassungserweiterung / Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A18-36 [online]. 13.09.2018 [Zugriff: 25.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 666). URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/A18-36">https://www.iqwig.de/download/A18-36</a> Olaparib\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\_V1-0.pdf.
- 9. Harter P, Pfisterer J, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Zwischenbericht zur AGO Qualitätssicherung "QS-OVAR 2016-2021". 2018.
- 10. 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.

- 11. Schrijvers D. Treatment of advanced cancer. In: Catane R, Cherny NI, Kloke M, Tanneberger S, Schrijvers D (Ed). Handbook of advanced cancer care. London: Taylor & Francis Group; 2006. S. 1-4.
- 12. Mahner S, Wölber L, Hilpert F, Baumann K, Kommoss S, De Gregorio N et al. Innovationen in der medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinoms. Gynakologe 2014; 47(12): 942-950.
- 13. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 22.09.2017 [Zugriff: 17.12.2018]. URL: <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\_en.pdf</a>.
- 14. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24(Suppl 6): vi24-vi32.
- 15. Chen H, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Zou J, Feng D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD007414.
- 16. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Chapman D, Hakes TB, Markman M et al. Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. Gynecol Oncol 1991; 42(2): 137-141.
- 17. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10(4): 211-224.
- 18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2019-B-009; Olaparib zur Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms [unveröffentlicht]. 2019.
- 19. 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.
- 20. 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: <a href="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</a>.
- 21. 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.
- 22. Astra Zeneca. Lynparza 100mg/- 150mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 21.08.2019]. URL: <a href="https://www.fachinfo.de">https://www.fachinfo.de</a>.
- 23. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\_stufe1\_node.html.

- 24. Harter P. Prevalence of BRCA in patients with primary or platinum sensitive recurrent ovarian cancer: AGO- TR 1; Zwischenbericht Nr. 3.1 (Mai 2019); deskriptive Analyse zur Charakterisierung der primär-diagnostizierten Kohorte. 2019.
- 25. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marme F et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). PLoS One 2017; 12(10): e0186043.
- 26. Roche. Avastin: Fachinformation [online]. 04.2019 [Zugriff: 22.07.2019]. URL: https://www.fachinfo.de.
- 27. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand: 18. März [online]. [Zugriff: 01.05.2019]. URL: <a href="https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-undfakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html">https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-undfakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html</a>.
- 28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2019 [Zugriff: 03.05.2019]. URL: <a href="https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html">https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html</a>.
- 29. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: <a href="https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs">https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs</a> in Deutschland/kid 2017/krebs in deutschland 2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2 <a href="mailto:cid298?">cid298?</a> blob=publicationFile.

Anhang A - Kaplan-Meier-Kurven zur Studie SOLO1; Datenschnitt vom 17.05.2018

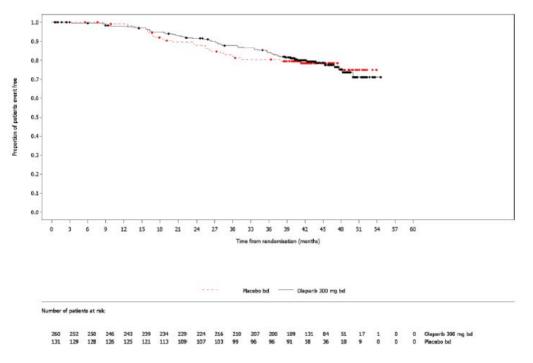


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie SOLO1

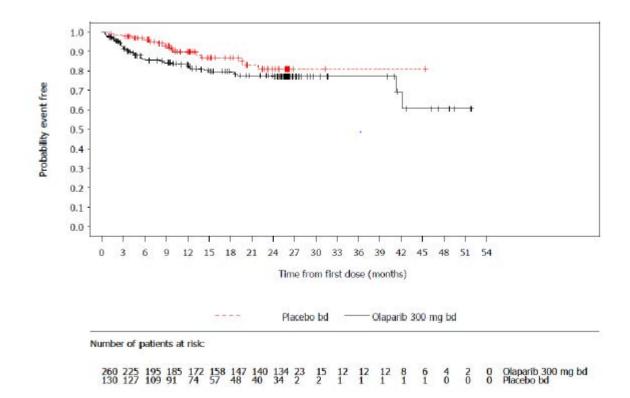


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs in der Studie SOLO1

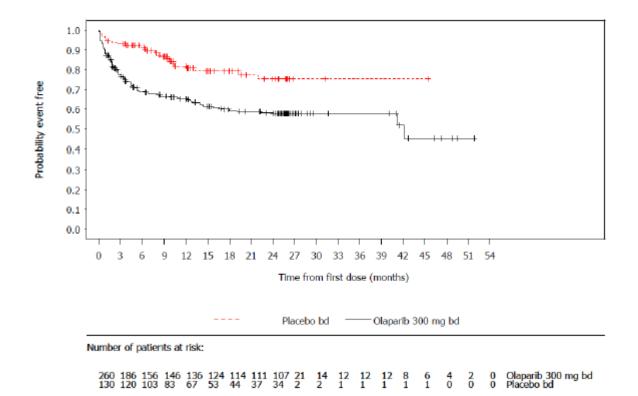


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie SOLO1

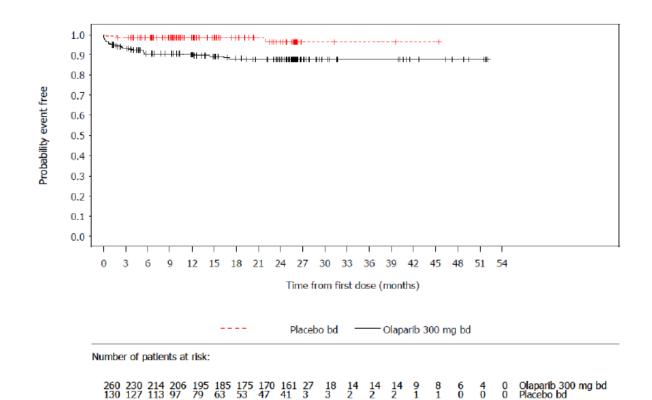


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs in der Studie SOLO1

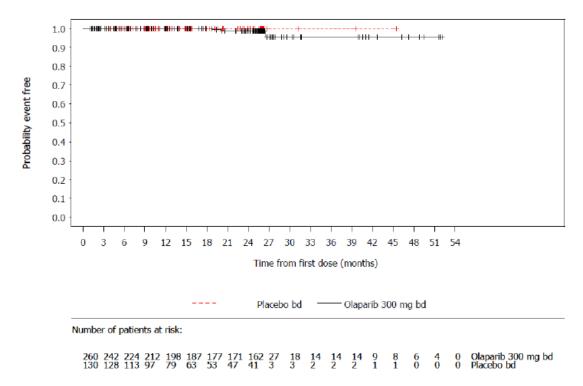


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs) sowie akute myeloische Leukämie (PT, UEs) in der Studie SOLO1

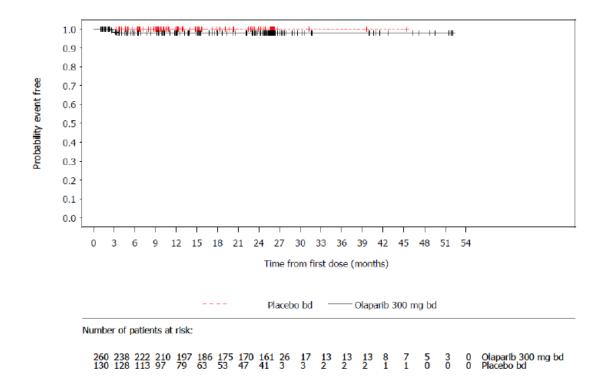
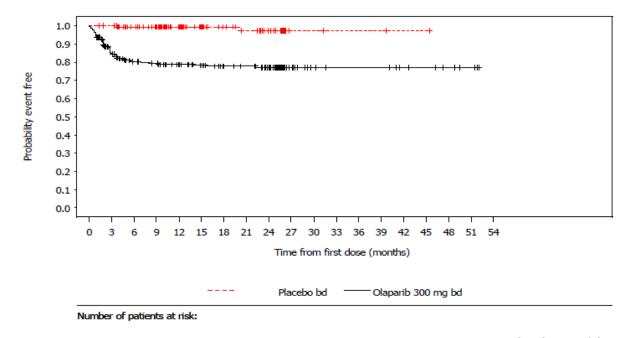
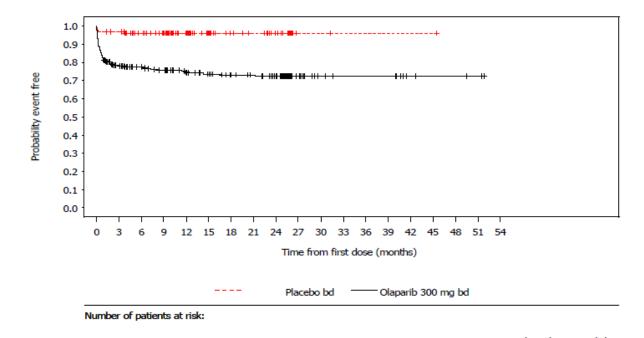


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Pneumonitis (PT, UEs) in der Studie SOLO1



260 204 178 169 159 149 138 135 126 22 15 12 12 12 9 8 6 4 0 Olaparib 300 mg bd 130 128 112 96 79 63 53 46 40 3 3 2 2 2 1 1 0 0 0 Placebo bd

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Anämie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie SOLO1



260 188 174 160 146 137 129 125 117 22 13 10 10 10 5 4 4 3 0 Olaparib 300 mg bd 130 124 108 92 75 59 49 44 38 2 2 1 1 1 1 1 0 0 0 Placebo bd

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Geschmacksstörung (PT, UEs) in der Studie SOLO1

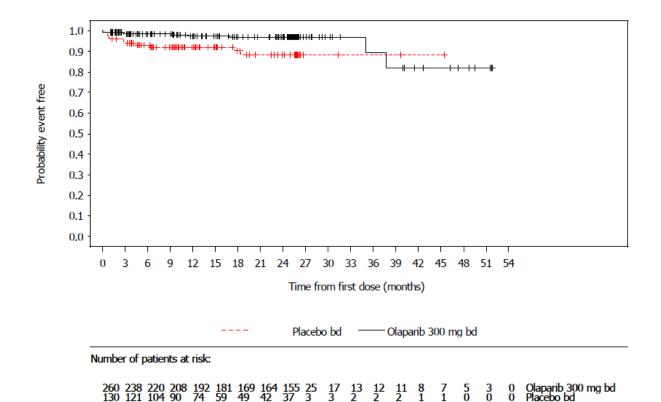
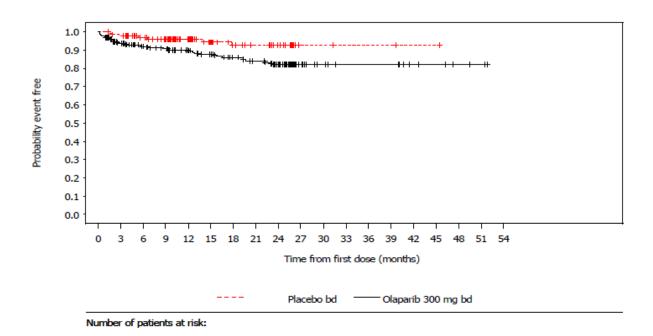


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie (PT, UEs) in der Studie SOLO1



260 227 207 193 180 169 155 147 136 22 15 11 11 11 7 6 4 3 0 Olaparib 300 mg bd 130 125 110 94 76 60 50 44 39 3 3 2 2 2 1 1 0 0 0 Placebo bd

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoea (PT, UEs) in der Studie SOLO1

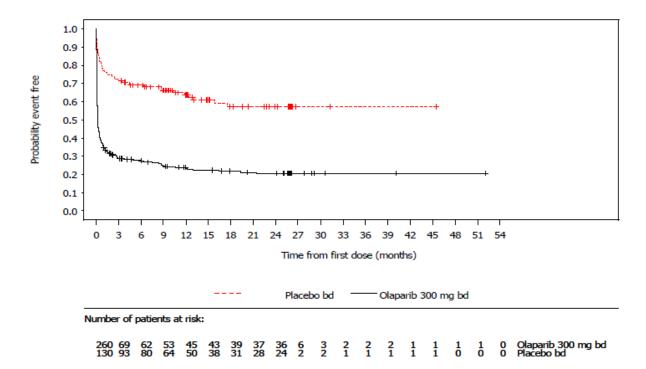
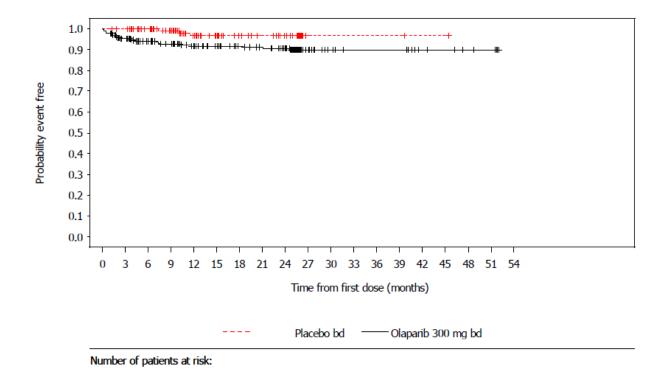


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit (PT, UEs) in der Studie SOLO1



260 230 209 195 181 170 160 155 147 26 17 13 13 13 8 7 5 4 0 Olaparib 300 mg bd 130 128 113 96 76 60 50 44 38 2 2 2 2 2 1 1 0 0 0 Placebo bd

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Stomatitis (PT, UEs) in der Studie SOLO1

11.10.2019

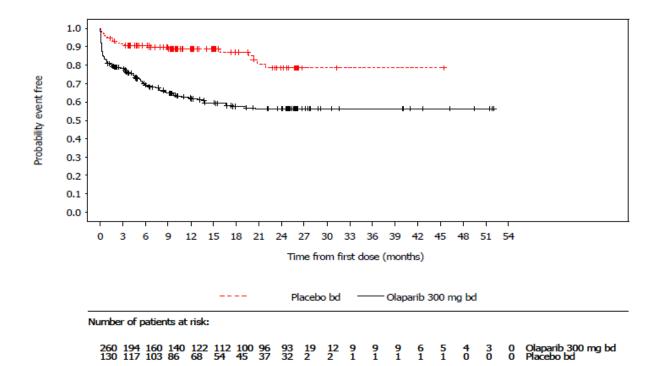


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Erbrechen (PT, UEs) in der Studie SOLO1

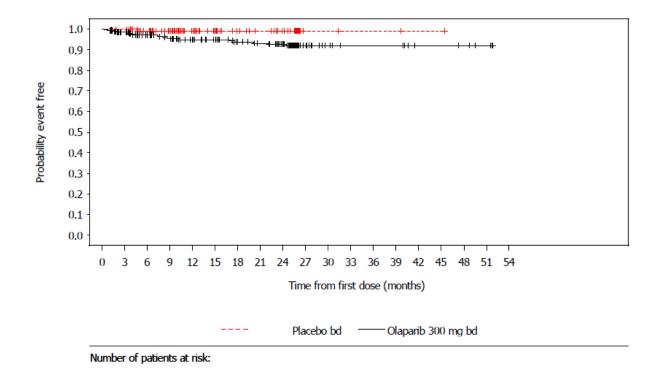


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Muskelspasmen (PT, UEs) in der Studie SOLO1

260 238 217 201 187 178 165 159 149 23 14 10 10 130 128 112 96 78 62 52 46 40 3 3 2 2

Olaparib 300 mg bd Placebo bd

11.10.2019

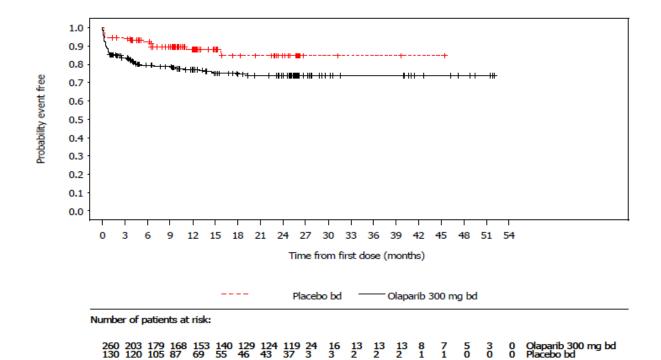


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Asthenie (PT, UEs) in der Studie SOLO1

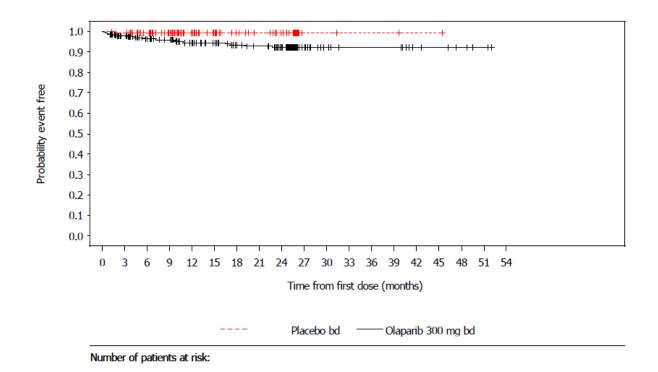


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Schleimhautentzündung (PT, UEs) in der Studie SOLO1

260 237 216 203 186 176 163 158 148 25 16 12 12 12 7 6 130 127 113 97 79 63 53 47 41 3 3 2 2 2 1 1

Olaparib 300 mg bd Placebo bd

11.10.2019

### Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq$  3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens
   5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie		Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis n (%)		
SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Olaparib N = 260	Placebo <sup>b</sup> N = 130		
SOL01	N = 200	N = 130		
Gesamtrate UEs <sup>c</sup>	256 (98,5)	120 (92,3)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	146 (56,2)	67 (51,5)		
Bronchitis	12 (4,6)	0 (0)		
Zystitis	15 (5,8)	5 (3,8)		
Grippe	19 (7,3)	3 (2,3)		
Nasopharyngitis	27 (10,4)	17 (13,1)		
Sinusitis	11 (4,2)	8 (6,2)		
Infektion der oberen Atemwege	28 (10,8)	12 (9,2)		
Harnwegsinfektion	31 (11,9)	8 (6,2)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	126 (48,5)	24 (18,5)		
Anaemie	99 (38,1)	12 (9,2)		
Leukopenie	17 (6,5)	5 (3,8)		
Lymphopenie	12 (4,6)	2 (1,5)		
Neutropenie	41 (15,8)	9 (6,9)		
Thrombozytopenie	21 (8,1)	2 (1,5)		
Erkrankungen des Immunsystems	13 (5,0)	2 (1,5)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	86 (33,1)	30 (23,1)		
Appetit vermindert	51 (19,6)	13 (10,0)		
Hypokaliaemie	15 (5,8)	3 (2,3)		
Hypomagnesiaemie	13 (5,0)	10 (7,7)		
Psychiatrische Erkrankungen	53 (20,4)	34 (26,2)		
Angst	15 (5,8)	11 (8,5)		
Depression	13 (5,0)	13 (10,0)		
Schlaflosigkeit	27 (10,4)	16 (12,3)		
Erkrankungen des Nervensystems	157 (60,4)	63 (48,5)		
Schwindelgefühl	51 (19,6)	20 (15,4)		
Geschmacksstörung	68 (26,2)	5 (3,8)		
Kopfschmerz	59 (22,7)	31 (23,8)		
periphere Neuropathie	16 (6,2)	7 (5,4)		
Somnolenz	10 (3,8)	0 (0)		
Augenerkrankungen	20 (7,7)	7 (5,4)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	18 (6,9)	10 (7,7)		
Herzerkrankungen	18 (6,9)	7 (5,4)		
Palpitationen	12 (4,6)	2 (1,5)		

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis n (%)		
SOC <sup>a</sup>	Olaparib	Placebob	
PT <sup>a</sup>	N=260	N = 130	
SOLO1			
Gefäßerkrankungen	40 (15,4)	23 (17,7)	
Hitzewallung	17 (6,5)	11 (8,5)	
Hypertonie	9 (3,5)	12 (9,2)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	96 (36,9)	42 (32,3)	
Husten	42 (16,2)	28 (21,5)	
Dyspnoe	39 (15,0)	7 (5,4)	
Nasenverstopfung	10 (3,8)	6 (4,6)	
Schmerzen im Oropharynx	21 (8,1)	12 (9,2)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	240 (92,3)	97 (74,6)	
Bauch aufgetrieben	18 (6,9)	10 (7,7)	
Abdominalschmerz	64 (24,6)	25 (19,2)	
Schmerzen Oberbauch	46 (17,7)	17 (13,1)	
Obstipation	72 (27,7)	25 (19,2)	
Diarrhö	89 (34,2)	32 (24,6)	
Mundtrockenheit	10 (3,8)	6 (4,6)	
Dyspepsie	43 (16,5)	16 (12,3)	
Flatulenz	12 (4,6)	2 (1,5)	
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	11 (4,2)	4 (3,1)	
Uebelkeit	201 (77,3)	49 (37,7)	
Stomatitis	23 (8,8)	3 (2,3)	
Erbrechen	104 (40,0)	19 (14,6)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	82 (31,5)	32 (24,6)	
Erythem	13 (5,0)	4 (3,1)	
Pruritus	12 (4,6)	4 (3,1)	
Ausschlag	16 (6,2)	11 (8,5)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	143 (55,0)	63 (48,5)	
Arthralgie	66 (25,4)	35 (26,9)	
Rückenschmerzen	40 (15,4)	16 (12,3)	
Muskelspasmen	17 (6,5)	1 (0,8)	
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	11 (4,2)	4 (3,1)	
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	16 (6,2)	11 (8,5)	
Myalgie	28 (10,8)	13 (10,0)	
Schmerz in einer Extremität	28 (10,8)	11 (8,5)	

(Fortsetzung)

11.10.2019

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis n (%)		
SOC <sup>a</sup>	Olaparib	Placebob	
$PT^a$	N = 260	N = 130	
SOLO1			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	36 (13,8)	10 (7,7)	
Dysurie	10 (3,8)	0 (0)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	21 (8,1)	8 (6,2)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	199 (76,5)	72 (55,4)	
Asthenie	63 (24,2)	16 (12,3)	
Ermüdung	106 (40,8)	39 (30,0)	
Grippeaehnliche Erkrankung	19 (7,3)	11 (8,5)	
Unwohlsein	11 (4,2)	2 (1,5)	
Schleimhautentzuendung	17 (6,5)	1 (0,8)	
Oedem peripher	24 (9,2)	9 (6,9)	
Fieber	31 (11,9)	12 (9,2)	
Untersuchungen	77 (29,6)	42 (32,3)	
Aspartataminotransferase erhoeht	11 (4,2)	6 (4,6)	
Kreatinin im Blut erhoeht	21 (8,1)	2 (1,5)	
Neutrophilenzahl erniedrigt	20 (7,7)	7 (5,4)	
Gewicht erhoeht	13 (5,0)	12 (9,2)	
Leukozytenzahl erniedrigt	16 (6,2)	6 (4,6)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55 (21,2)	25 (19,2)	
Baenderzerrung	10 (3,8)	0 (0)	

a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

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: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)

c: UEs bis 30 Tage nach Behandlungsende; planmäßig ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung

11.10.2019

Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis n (%)		
SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Olaparib N = 260	Placebo <sup>b</sup> N = 130	
SOLO1			
Gesamtrate SUEs <sup>c</sup>	54 (20,8)	16 (12,3)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (3,8)	5 (3,8)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (8,1)	1 (0,8)	
Anaemie	17 (6,5)	0 (0)	

a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

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

b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)

c: UEs bis 30 Tage nach Behandlungsende; planmäßig ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung

 $\label{lem:condition} \begin{tabular}{ll} Tabelle~24:~Abbrüche~wegen~UEs-RCT,~direkter~Vergleich:~Olaparib~vs.~beobachtendes~Abwarten~\end{tabular}$ 

Studie	Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis n (%)		
SOC <sup>a</sup>	Olaparib	Placebo <sup>b</sup>	
PT <sup>a</sup>	N=260	N = 130	
SOLO1			
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs <sup>c</sup>	30 (11,5)	3 (2,3)	
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (0,4)	0 (0)	
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,4)	0 (0)	
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,2)	1 (0,8)	
Brustkrebs der Frau	1 (0,4)	1 (0,8)	
Invasives duktales Mammakarzinom	1 (0,4)	0 (0)	
Karzinom der Lippe und/oder der Mundhoehle	1 (0,4)	0 (0)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (2,7)	0 (0)	
Anaemie	6 (2,3)	0 (0)	
Lymphopenie	1 (0,4)	0 (0)	
Neutropenie	1 (0,4)	0 (0)	
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	1 (0,4)	0 (0)	
Appetit vermindert	1 (0,4)	0 (0)	
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,4)	0 (0)	
Depression	1 (0,4)	0 (0)	
Schlaflosigkeit	1 (0,4)	0 (0)	
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,8)	0 (0)	
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	1 (0,4)	0 (0)	
periphere Neuropathie	1 (0,4)	0 (0)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,2)	0 (0)	
Dyspnoe	1 (0,4)	0 (0)	
interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,4)	0 (0)	
Pneumonitis	1 (0,4)	0 (0)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (2,3)	1 (0,8)	
Dyspepsie	1 (0,4)	0 (0)	
Uebelkeit	6 (2,3)	1 (0,8)	
Erbrechen	2 (0,8)	0 (0)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (3,8)	1 (0,8)	
Asthenie	2 (0,8)	0 (0)	
Ermüdung	4 (1,5)	1 (0,8)	
Inkarzerierte Hernie	1 (0,4)	0 (0)	
Unwohlsein	2 (0,8)	0 (0)	
Fieber	1 (0,4)	0 (0)	

(Fortsetzung)

11.10.2019

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis n (%)		
SOC <sup>a</sup>	Olaparib	Placebo <sup>b</sup>	
PT <sup>a</sup>	N=260	N = 130	
SOLO1		·	
Untersuchungen	2 (0,8)	1 (0,8)	
Alaninaminotransferase erhoeht	0 (0)	1 (0,8)	
Aspartataminotransferase erhoeht	0 (0)	1 (0,8)	
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	0 (0)	1 (0,8)	
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,4)	0 (0)	
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,4)	0 (0)	

a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

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: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)

c: UEs bis 30 Tage nach Behandlungsende; planmäßig ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung

11.10.2019

Tabelle 25: Häufige UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis n (%)		
SOC <sup>a</sup>	Olaparib	Placebob	
PT <sup>a</sup>	N=260	N = 130	
SOLO1			
Gesamtrate UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3°	102 (39,2)	24 (18,5)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (24,2)	8 (6,2)	
Anaemie	55 (21,2)	2 (1,5)	
Neutropenie	13 (5,0)	4 (3,1)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (6,5)	3 (2,3)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (4,2)	2 (1,5)	
Untersuchungen	12 (4,6)	4 (3,1)	

a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

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

b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)

c: UEs bis 30 Tage nach Behandlungsende; planmäßig ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung

## $\label{lem:condition} \textbf{Anhang C-Angaben zu Folgetherapien}$

Tabelle 26: Häufige Folgetherapien (≥ 3 % in einem Arm) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie Folgetherapie Wirkstoff	Patientinnen mit mindestens 1 Folgetherapie n (%)			
WII ASLOIT	Olaparib N = 260	Placebo <sup>a</sup> N = 131		
SOL01				
jegliche Folgetherapie	91 (35,0)	94 (71,8)		
1. Folgetherapie	88 (33,8)	93 (71,0)		
Bevacizumab	25 (9,6)	15 (11,5)		
Carboplatin	71 (27,3)	70 (53,4)		
Cisplatin	8 (3,1)	11 (8,4)		
Doxorubicin	6 (2,3)	7 (5,3)		
Doxorubicin Hydrochlorid	21 (8,1)	30 (22,9)		
Gemcitabine	22 (8,5)	22 (16,8)		
Gemcitabine Hydrochlorid	3 (1,2)	8 (6,1)		
Olaparib	6 (2,3)	30 (22,9)		
andere antineoplastische Arzneimittel	6 (2,3)	5 (3,8)		
Paclitaxel	25 (9,6)	12 (9,2)		
2. Folgetherapie	47 (18,1)	48 (36,6)		
Bevacizumab	5 (1,9)	8 (6,1)		
Carboplatin	9 (3,5)	17 (13,0)		
Cisplatin	1 (0,4)	4 (3,1)		
Doxorubicin	4 (1,5)	4 (3,1)		
Doxorubicin-Hydrochlorid	13 (5,0)	11 (8,4)		
Gemcitabin	3 (1,2)	6 (4,6)		
Olaparib	4 (1,5)	10 (7,6)		
Paclitaxel	8 (3,1)	11 (8,4)		
3. Folgetherapie	19 (7,3)	20 (15,3)		
Carboplatin	6 (2,3)	5 (3,8)		
Paclitaxel	1 (0,4)	5 (3,8)		
4. Folgetherapie	8 (3,1)	14 (10,7)		
5. Folgetherapie	6 (2,3)	6 (4,6)		

a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)

n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

11.10.2019

### Anhang D – Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie		Olaparib		Placeboa	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup>
Endpunktkategorie Endpunkt	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] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
SOLO1					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
<ol> <li>Verschlechterung um ≥ 7 Punkte</li> </ol>	260	18,4 [k. A.] 140 (53,8)	131	15,6 [k. A.] 79 (60,3)	0,99 [0,75; 1,31]; 0,888
1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	260	19,4 [k. A.] 137 (52,7)	131	15,6 [k. A.] 79 (60,3)	0,95 [0,72; 1,25]; 0,647

a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)

CR: vollständiges Ansprechen; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

b: HR und 95 %-KI berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie (CR / PR)

c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie (CR / PR)

### Anhang E – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Kohorte in China

### E.1 – Ergebnisse der Kohorte in China – ergänzende dargestellt

Tabelle 28: Ergebnisse der Kohorte in China – ergänzende dargestellt (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie		Olaparib		Placeboa	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup>		
Endpunktkategorie Endpunkt		N Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>		
Studie SOLO1							
Mortalität							
Gesamtüberleben 44		n. e. [k. A.] 10 (22,7)	20	n. e. [k. A.] 6 (30,0)	0,77 [0,29; 2,28]; 0,643		
Nebenwirkungen <sup>d</sup>							
UEs (ergänzend dargestellt)	44	0,1 [k. A.] 43 (97,7)	20	0,4 [k. A.] 19 (95,0)	-		
SUEs	44	n. e. [k. A.] 13 (29,5)	20	n. e. [k. A.] 3 (15,0)	1,97 [0,63; 8,63]; 0,293		
schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq$ 3)	44	6,7 [k. A.] 25 (56,8)	20	n. e. [k. A.] 6 (30,0)	2,41 [1,05; 6,51]; 0,050		
Abbruch wegen UEs	44	n. e. [k. A.] 20 3 (6,8)		n. e. [k. A.] 0 (0)	n. b.		
myelodysplastisches Syndrom (PT, UEs) und myeloproliferate Neubildungen (PT, UEs)	44	k. A. [k. A.] 0 (0)	20	k. A. [k. A.] 0 (0)	k. A.		
akute myeloische Leukämie (PT, UEs)	44	k. A. [k. A.] 0 (0)	20	k. A. [k. A.] 0 (0)	k. A.		
Pneumonitis (PT, UEs)	44	k. A. [k. A.] 0 (0)	20	k. A. [k. A.] 1 <sup>e</sup> (5,0)	k. A.		

(Fortsetzung)

11.10.2019

Tabelle 28: Ergebnisse der Kohorte in China – ergänzende dargestellt (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

- a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)
- b: HR und 95 %-KI berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie (CR / PR)
- c: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor Ansprechen auf die vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie (CR / PR)
- d: UEs bis 30 Tage nach Behandlungsende (außer myelodysplastisches Syndrom, myeloproliferate Neubildungen und akute myeloische Leukämie); planmäßig ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung
- e: Es handelt sich dabei um 1 Patientin mit interstitieller Lungenerkrankung (PT).

CR: vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ID: Inzidenzdichte; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PR: partielles Ansprechen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 29: Ergebnisse der Kohorte in China – ergänzende dargestellt (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie Endpunktkategorie	Olaparib				Place	ebo <sup>a</sup>	Olaparib vs. Placebo <sup>a</sup>	
Endpunkt	N <sup>b</sup>	Werte Studien beginn MW (SD)	Änderung nach 24 Monaten MW <sup>c</sup> (SE)	N <sup>b</sup>	Werte Studien beginn MW (SD)	Änderung nach 24 Monaten MW <sup>c</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>	
Studie SOLO1								
Morbidität								
Endpunkte zu	r Sym <sub>l</sub>	otomatik w	urden in der ein	ngesch	lossenen S	tudie SOLO1 n	nicht erhoben.	
Gesundheitszustand EQ-5D VAS <sup>d</sup>	43	88,2 (10,83)	-1,47 (1,23)	20	88,0 (11,29)	1,72 (1,64)	-3,19 [-7,32; 0,95]; 0,128	
Gesundheitsbezogene 1	Lebens	squalität						
FACT-O- Gesamtscore <sup>d</sup>	43	116,2 (19,99)	3,35 (2,56)	20	118,8 (19,58)	10,14 (3,59)	-6,79 [-15,69; 2,11]; 0,132	
FACT-O-Subskalend	(ergänz	end darge	stellt)					
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 2.3.2.2)
- b: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden
- c: MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Behandlung, Visite und Wert zu Baseline, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Baseline und Visite
- d: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz;

MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung;

VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

# E.2 – Kaplan-Meier-Kurven zur Studie SOLO1; Datenschnitt vom 17.05.2018 (Kohorte in China, ergänzende Darstellung)

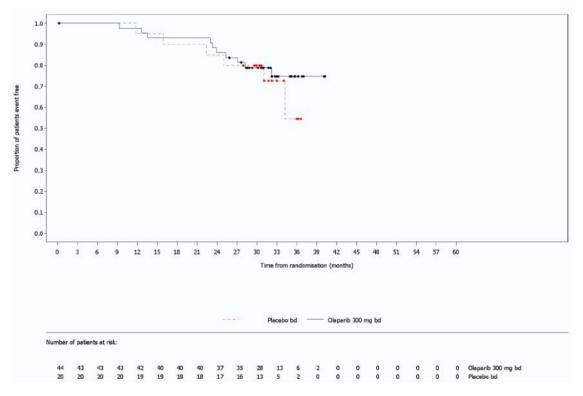


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie SOLO1 (Kohorte in China)

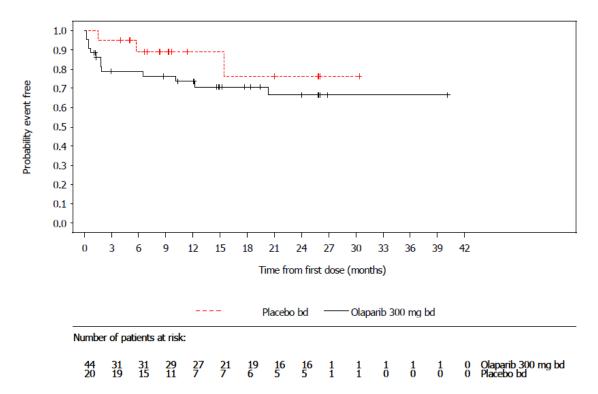


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für SUEs in der Studie SOLO1 (Kohorte in China)

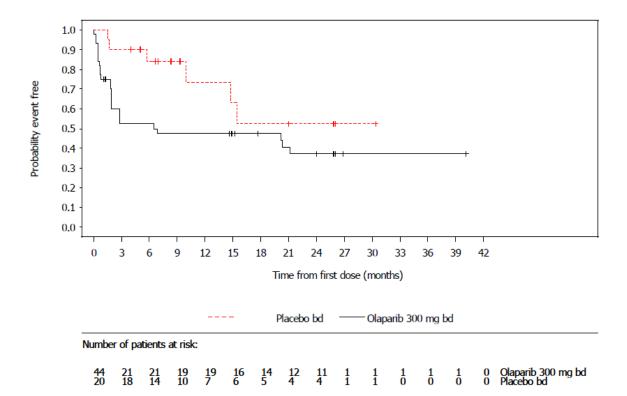


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie SOLO1 (Kohorte in China)

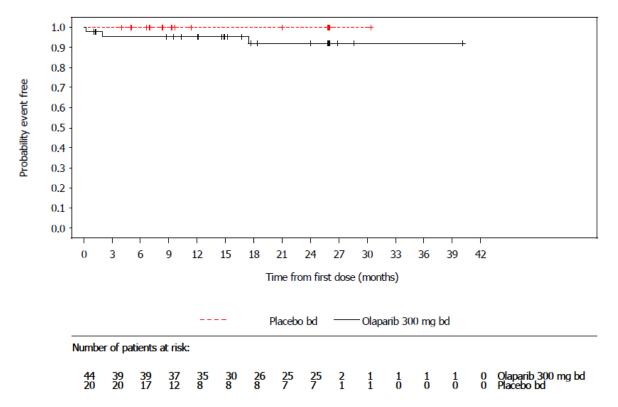


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs in der Studie SOLO1 (Kohorte in China)

# Anhang F – 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 dem Berater 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 Person anhand des "Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version 'frühe Nutzenbewertung". Das Formblatt ist unter <a href="https://www.iqwig.de">www.iqwig.de</a> abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name		Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wöckel, Achim	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	nein

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 pharmazeutischem 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

11.10.2019

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)?