

IQWiG-Berichte – Nr. 1072

Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-111 Version: 1.0

Stand: 10.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-111

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: <u>berichte@iqwig.de</u> Internet: <u>www.iqwig.de</u>

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Achim Wöckel, Universitätsklinikum Würzburg, 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

- Anke Kummer
- Christiane Balg
- Charlotte Guddat
- Inga Overesch
- Annette Pusch-Klein
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Olaparib, Bevacizumab, Ovarialtumoren, Eileitertumoren, Peritonealtumoren, Nutzenbewertung, NCT02477644

Keywords: Olaparib, Bevacizumab, Ovarian Neoplasms, Fallopian Tube Neoplasms, Peritoneal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02477644

Inhaltsverzeichnis

				Seite
T	abell	enve	erzeichnis	v
A	bbild	lung	sverzeichnis	vii
A	Abkürzungsverzeichnisx			X
1	Hi	nter	grund	1
	1.1	Ve	rlauf des Projekts	1
	1.2	Ve	rfahren der frühen Nutzenbewertung	1
	1.3	Er	läuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2	Nu	ıtzen	bewertung	3
	2.1	Ku	rzfassung der Nutzenbewertung	3
	2.2	Fra	agestellung	11
	2.3	Inf	Formationsbeschaffung und Studienpool	12
	2.3	3.1	Eingeschlossene Studien	12
	2.3	3.2	Studiencharakteristika	13
	2.4	Er	gebnisse zum Zusatznutzen	26
	2.4	4.1	Eingeschlossene Endpunkte	26
	2.4	4.2	Verzerrungspotenzial	29
	2.4	4.3	Ergebnisse	30
	2.4	4.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	38
	2.5	Wa	ahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
	2.5	5.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	
	2.5	5.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	50
3	An	zah	l der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	53
	3.1		mmentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem satznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	53
	3.1	1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	
		1.2	Therapeutischer Bedarf	
	3.	1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	
	3.	1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	
	3.2	Ko	ommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A,	
			schnitt 3.3)	59
	3.2	2.1	Behandlungsdauer	59
	3.2	2.2	Verbrauch	60
	3.2	2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60

	3.2	.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
	3.2	.5	Jahrestherapiekosten	60
	3.2	.6	Versorgungsanteile	60
4	Zus	sam	menfassung der Dossierbewertung	61
	4.1	Zu	gelassene Anwendungsgebiete	61
	4.2		edizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur eckmäßigen Vergleichstherapie	61
	4.3		zahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden tientengruppen	62
	4.4	Ko	sten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
	4.5	An	forderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
5	Lite	erat	ur	67
A	nhang	g A	Kaplan-Meier-Kurven; Studie PALOA-1; Datenschnitt 22.03.2020	71
A			Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen; Studie PALOA-1; chnitt 22.03.2020	86
A	nhang	g C	Forest Plots (Eigene Berechnungen)	91
A	nhang	g D	Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	92
A	nhang	gЕ	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	94
A	-	_	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene ungsweise Patientenorganisationen)	

Tabellenverzeichnis

Seit	te
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	. 2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib + Bevacizumab	. 3
Tabelle 3: Olaparib + Bevacizumab - Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 1	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib + Bevacizumab 1	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	20
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	23
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	24
Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	25
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	27
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	29
Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	31
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Olaparib	34
Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	40
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab	45
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab	50
Tabelle 20: Olaparib + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	52
Tabelle 21: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)	54

Tabelle 22: Olaparib + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	61
Tabelle 23: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	62
Tabelle 24: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	63
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	92
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	.95
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	.97
Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	. 98
Tabelle 29: Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	.99

Abbildungsverzeichnis

Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben71
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)71
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)72
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)73
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit den Endpunkt Schlaflosigkeit (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)74
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)74
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt abdominale / gastrointestinale Symptome (Symptomskala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt periphere Neuropathie (Symptomskala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt hormonelle Symptome (Symptomskala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nebenwirkungen der Chemotherapie (Symptomskala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven den Endpunkt Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (Symptomskala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt physische Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)	79
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)	79
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)	80
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)	30
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)	81
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)	81
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs	32
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) 8	32
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs	
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (PTs, UEs)	83
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (PT, UEs)	34
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	84
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue und Asthenie (PTs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	85
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	85
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS])	86
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS])	86
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo])	
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patientinnen mit partiellen Ansprechen (PR)	87
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen mit einem Alter ≤ 65 Jahre)	88

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen mit einem Alter > 65 Jahre)	88
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS])	89
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS])	89
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo])	90
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen mit partiellen Ansprechen (PR)	90
Abbildung 41: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppenkombinationen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) vs. NED / CR (IDS) + PR	91
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)	93
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte)	93

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRCA	Breast Cancer Susceptibilty Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIS	Genomic Instability Score
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRD	homologe Rekombinationsdefizienz
IDS	Intervall debulking Surgery (Intervalloperation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
NED	No Evidence of Disease (kein nachweisbarer Tumor)
PARP	Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase
PDS	Primary debulking Surgery (Primäroperation)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (partielles Ansprechen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-OV28	Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tBRCA	Tumor-BRCA
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 der Wirkstoffkombination Olaparib + Bevacizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2020 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.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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 – Nutzenbewertung			
Abschnitt 2.1	■ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung		
Abschnitte 2.2 bis 2.5	■ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail		
	 Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht 		
Kapitel 3 – Kosten der	Kapitel 3 – Kosten der Therapie		
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:		
	 Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) 		
	 Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie f ür die gesetzliche Krankenversicherung) 		
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung			
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: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 der Wirkstoffkombination Olaparib + Bevacizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich mit Bevacizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d'Obstétrique[FIGO]-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) assoziiert ist. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine Mutation in den Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Genen 1 oder 2 (BRCA 1 / 2) und / oder genomische Instabilität.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib + Bevacizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom ^b , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^c assoziiert ist	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.
- c. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz

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 die Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab 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.

Ergebnisse

Studienpool

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Studie PAOLA-1 eingeschlossen.

Studiencharakteristika

Die PAOLA-1-Studie ist eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib + Bevacizumab zu Placebo + Bevacizumab in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und / oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platin- / taxanbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) zeigten. In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die während der Erstlinienchemotherapie mindestens 6 Zyklen einer platin- / taxanbasierten Chemotherapie erhalten hatten und von denen mindestens die letzten 3 Zyklen in Kombination mit Bevacizumab gegeben wurden. Die Patientinnen mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und eine normale Knochenmarks- und Organfunktion aufweisen.

Insgesamt wurden 806 Patientinnen im Verhältnis 2:1 auf eine bis zu 2-jährige Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit der Fortführung der Bevacizumab-Therapie oder auf eine alleinige Fortführung der Bevacizumab-Therapie stratifiziert randomisiert. Stratifizierungsmerkmale waren der Mutationsstatus der Tumor-BRCA-Gene (tBRCA [mutiert vs. nicht mutiert]) sowie das Ergebnis der Erstlinientherapie. In Bezug zum Ergebnis der Erstlinientherapie wurden 4 Ausprägungen unterschieden:

- NED (PDS): Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor (NED) nach Primäroperation (Primary debulking Surgery [PDS])
- NED / CR (IDS): Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen (CR) nach Intervalloperation (Intervall debulking Surgery [IDS])
- NED / CR (Chemo): Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie
- PR: Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR)

Während der Erstlinientherapie und bis zur Randomisierung durfte bei den Patientinnen kein Anzeichen einer Progression der Grunderkrankung vorliegen. Die Behandlung mit Olaparib und Bevacizumab erfolgte gemäß Zulassung.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Relevante Teilpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung nur die Teilpopulation derjenigen Patientinnen betrachtet, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA 1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität. Diese Teilpopulation ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant und umfasst 255 Patientinnen im Olaparib + Bevacizumab-Arm und 132 Patientinnen im Vergleichsarm mit Placebo + Bevacizumab.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Symptomatik (Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] sowie des EORTC Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28 [QLQ-OV28]), zum Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions – visuelle Analogskala [EQ-5D VAS]), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und Skalen des EORTC QLQ-OV28), für die als spezifische UEs ausgewählten UEs mit Beobachtungszeit bis zum Tod oder Studienende, sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist dabei trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor. Für Patientinnen der Subgruppen NED / CR (IDS) und PR ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit

vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen)

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Das Ausmaß der Effekte ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-OV28 – Symptomskalen)

Für die Endpunkte hormonelle Symptome und Nebenwirkungen der Chemotherapie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Das Ausmaß der Effekte ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Endpunkte abdominale / gastrointestinale Symptome, periphere Neuropathie sowie für die Skala der Einzelfragen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für jüngere Patientinnen (< 65 Jahre) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich mit Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für ältere Patientinnen (≥ 65 Jahre) ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Für die Endpunkte physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-OV28

Für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor. Für Patientinnen der Subgruppen NED (PDS), NED / CR (Chemo) und PR ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS]) ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis (PTs, UEs)

Für die Endpunkte myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

<u>Übelkeit (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]) sowie Fatigue und Asthenie (PTs, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])</u>

Für die Endpunkte Übelkeit (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie Fatigue und Asthenie (PTs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab. Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) sowie für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR).

Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) ergibt sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab. Hinzu kommt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein weiterer Hinweis auf einen positiven Effekt mit beträchtlichem Ausmaß. Demgegenüber stehen mehrere Hinweise auf negative Effekte mit erheblichem bzw. beträchtlichem Ausmaß in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptomatik und schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte jedoch nicht vollständig infrage. Insgesamt ergibt sich daher für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bevacizumab.

Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor/mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. Demgegenüber stehen mehrere Hinweise auf negative Effekte mit erheblichem bzw. beträchtlichem Ausmaß in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere **Symptomatik** und schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach IDS ergibt sich zusätzlich noch ein negativer Effekt mit erheblichem Ausmaß in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Insgesamt ergibt sich daher für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor/mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Olaparib + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bevacizumab.

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

Tabelle 3: Olaparib + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO- Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom ^c , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab	■ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^d assoziiert ist		Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. In die Studie PAOLA-1 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen sowie nur wenige Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie (5,6 % in der relevanten Teilpopulation). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie übertragen werden können.
- c. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.
- d. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.

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

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich mit Bevacizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d'Obstétrique-[FIGO]-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) assoziiert ist. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine Mutation in den Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Genen 1 oder 2 (BRCA 1 / 2) und / oder genomische Instabilität.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib + Bevacizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom ^b , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^c assoziiert ist	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.
- c. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz

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 BRCA 1- und / oder BRCA 2-Gens in der Keimbahn oder den somatischen Zellen verstanden.

Der pU benennt die Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab 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 + Bevacizumab (Stand zum 02.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Olaparib + Bevacizumab (letzte Suche am 25.09.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Olaparib + Bevacizumab (letzte Suche am 02.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Olaparib + Bevacizumab (letzte Suche am 01.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

Suche in Studienregistern zu Olaparib + Bevacizumab (letzte Suche am 09.12.2020)

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 + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie	St	udienkategori	e	Ve	fügbare Quellen	
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studien- bericht (ja / nein [Zitat])	Register- einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation ja / nein [Zitat])
Studie GINECO-		nein ^d		nein ^e		io [7]
OV125b (PAOLA-1°)	ја	nem	Jа	пеш	ja [3-6]	ja [7]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.

c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

d. Sponsor der Studie ist Arcagy Research. Der pU ist finanziell beteiligt.

e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

10.03.2021

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer		Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PAOLA-1	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen ^b mit einem neu diagnostizierten, fortgeschrittenen (FIGO- Stadien IIIB-IV°) high- grade serösen oder endometrioidem ^d Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und / oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer platin- / taxan- basierten Erstlinien- Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ^e ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Olaparib + Bevacizumab (N = 537) Placebo + Bevacizumab (N = 269) davon relevante Teilpopulation ^f : Olaparib + Bevacizumab (n = 255) Placebo + Bevacizumab (n = 132)	Screening: ≤ 28 Tage vor Randomisierung ^g Behandlung: ■ mit Olaparib bzw. Placebo bis zu 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST ^h ■ mit Bevacizumab bis zu insgesamt 15 Monaten ⁱ Beobachtung ^j : endpunktspezifisch maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	137 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Japan, Monaco, Österreich Schweden und Spanien 07/2015 ^k —laufend Datenschnitte: 22.03.2019 ¹ 30.09.2019 ^m 22.03.2020 ^{n, o}	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

10.03.2021

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der	Studiendauer	Ort und Zeitraum	Primärer Endpunkt;
			randomisierten		der Durchführung	sekundäre Endpunkte ^a
			Patientinnen)			

- 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. ECOG-PS ≤ 1 und normale Knochenmarks- und Organfunktion
- c. gemäß FIGO-Klassifizierung von 1988 [7], entsprechend den Stadien III-IV der aktuellen FIGO-Klassifizierung [8].
- d. oder anderem epithelialen, nicht muzinösen Ovarialkarzinom beim Vorliegen einer Keimbahnmutation im BRCA 1- oder BRCA 2-Gen.
- e. Patientinnen mussten vor der Randomisierung ≥ 3 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den 3 letzten Zyklen der platinbasierten Chemotherapie erhalten haben. Nur im Falle einer Intervalloperation ist es erlaubt, nur 2 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten 3 Zyklen der platinbasierten Chemotherapie, erhalten zu haben.
- f. Patientinnen, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität. Die genomische Instabilität ist definiert als Genomic Instability Score nach Myriad ≥ 42 [9].
- g. Die Patientinnen mussten innerhalb von 3–9 Wochen nach der letzten Chemotherapie randomisiert werden (letzte Dosis ist der Tag der letzten Infusion) und alle wichtigen Toxizitäten aus der vorangegangenen Chemotherapie müssen zu CTCAE-Grad 1 oder besser abgeklungen sein (ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie).
- h. Patientinnen, die nach Überzeugung der Studienärztin oder des Studienarztes weiteren Nutzen aus einer fortgeführten Behandlung ziehen, können über den Zeitraum von 2 Jahren oder nach Progression weiterbehandelt werden.
- i. inklusive der Gaben während der Vorbehandlung
- j. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.
- k. Einschluss der 1. Patientin 07/2015. Einschluss der letzten Patientin 09/2017.
- 1. finale PFS-Analyse (geplant nach 458 Ereignissen für PFS)
- m. regulatorisch veranlasster Datenschnitt
- n. Geplante finale PFS2-Analyse (geplant nach 411 Ereignisse für PFS2 oder spätestens 1 Jahr nach finaler PFS-Analyse), geplante Interimsanalyse für das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.
- o. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist geplant ab ca. 60 % Datenreife (die genaue Anzahl der Ereignisse sollte nach der Interimsanalyse festgelegt werden) oder spätestens 3 Jahre nach finaler PFS-Analyse.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie	Intervention	Vergleich				
PAOLA-1	 600 mg/Tag Olaparib, (2-mal täglich 2 Filmtabletten a 150 mg), oral zur gleichen Tageszeit^a mit 12 Stunden Abstand 15 mg/kg Bevacizumab i. v. alle 3 Wochen für insgesamt 15 Monate / 22 Zyklen^b 	 Placebo, (2-mal täglich), oral zur gleichen Tageszeit^a mit 12 Stunden Abstand 15 mg/kg Bevacizumab i. v. alle 3 Wochen für insgesamt 15 Monate / 22 Zyklen^b 				
	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen u	und -abbruch aufgrund von Toxizität möglich ^c				
	Vorbehandlung Erforderlich:					
	■ 6–9 Zyklen einer platin- / taxanbasierten Che	emotherapie ^d				
	■ ≥ 3 Zyklen Bevacizumab zusammen mit den letzten 3 Zyklen der platinbasierten Chemotherapie ^e					
	Nicht erlaubt					
	■ jegliche vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor, einschließlich Olaparib					
	 Behandlung mit einer Prüfmedikation während der Erstlinienchemotherapie 					
	Begleitbehandlung					
	Erlaubt:					
	• jegliche Medikation, mit Ausnahme der benannten nicht erlaubten Begleitbehandlungen, die nach der Einschätzung der Studienärztin bzw. des Studienarztes für das Wohlergehen der Patientin notwendig sind und nicht die Behandlung mit der Studienmedikation beeinträchtigen					
	Nicht erlaubt:					
	 andere Krebstherapie, d. h. Chemotherapie, Immuntherapie, Hormontherapie, Radiotherapie, Therapie mit antineoplastischen Medikamenten, biologische Therapien oder neuartige Wirkstoffe 					
	■ Lebendvakzine					
	CYP3A4-Inhibitoren					

- a. bei Nichteinhalten der Einnahmezeit kann die verpasste Medikamentenaufnahme nur innerhalb von
 2 Stunden nachgeholt werden
- b. inklusive der Gaben während der Vorbehandlung
- c. Wiederholte Unterbrechungen der Medikamenteneinnahme aus demselben Grund waren für ≤ 4 Wochen erlaubt. Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen wurden ohne relevante Abweichungen zu den Anforderungen der Fachinformation vorgenommen.
- d. Falls die platin- / taxanbasierte Behandlung aufgrund von Toxizität gegenüber der Platintherapie abgebrochen wurde, müssen die Patientinnen mindestens 4 Zyklen der platinbasierten Behandlung erhalten haben.
- e. bei Patientinnen mit IDS mindestens 2 Zyklen Bevacizumab zusammen mit den letzten 3 Zyklen der platinbasierten Chemotherapie

CYP: Cytochrom P450 Enzym; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Intervalloperation; i. v.: intravenös; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; PARP: Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die PAOLA-1-Studie ist eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib + Bevacizumab zu Placebo + Bevacizumab in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und / oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platin- / taxanbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein

Ansprechen (vollständig oder partiell) zeigten. In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die während der Erstlinienchemotherapie mindestens 6 Zyklen einer platin- / taxanbasierten Chemotherapie erhalten hatten und von denen mindestens die letzten 3 Zyklen in Kombination mit Bevacizumab gegeben wurden. Die Patientinnen mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und eine normale Knochenmarks- und Organfunktion aufweisen. Zudem mussten Nebenwirkungen aus der vorangegangen Chemotherapie auf einen Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Event(CTCAE)-Grad ≤ 1 abgeklungen sein.

Insgesamt wurden 806 Patientinnen im Verhältnis 2:1 auf eine bis zu 2-jährige Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit der Fortführung der Bevacizumab-Therapie oder auf eine alleinige Fortführung der Bevacizumab-Therapie stratifiziert randomisiert. Stratifizierungsmerkmale waren der Mutationsstatus der Tumor-BRCA-Gene (tBRCA [mutiert vs. nicht mutiert]) sowie das Ergebnis der Erstlinientherapie. In Bezug zum Ergebnis der Erstlinientherapie wurden 4 Ausprägungen unterschieden:

- NED (PDS): Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor (NED) nach Primäroperation (Primary debulking Surgery [PDS])
- NED / CR (IDS): Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen (CR) nach Intervalloperation (Intervall debulking Surgery [IDS])
- NED / CR (Chemo): Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie
- PR: Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR)

Während der Erstlinientherapie und bis zur Randomisierung durfte bei den Patientinnen kein Anzeichen einer Progression der Grunderkrankung vorliegen. Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 3 bis 9 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie, die entsprechend der Zulassung bei nahezu allen Patientinnen aus einer Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel bestand. Die Behandlung mit Olaparib und Bevacizumab erfolgte gemäß Zulassung [10,11]. Die Patientinnen in beiden Studienarmen sollten ihre Therapie mit 15 mg/kg Bevacizumab für insgesamt 22 Zyklen (inklusive der Zyklen in der Erstlinientherapie) fortführen. Zusätzlich erhielten die Patientinnen im Interventionsarm 2-mal täglich 300 mg Olaparib, die Patientinnen im Kontrollarm ein entsprechendes Placebo.

Die Patientinnen sollten die Studienmedikation für 2 Jahre oder bis Krankheitsprogression gemäß modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 bzw. bis zum Erfüllen eines anderen Abbruchkriteriums (Entscheidung der Patientin, unerwünschte Ereignisse [UEs], schwere Protokollverletzungen) erhalten. Die Behandlung konnte allerdings auch über die vorgesehenen 2 Jahre oder eine Krankheitsprogression hinaus fortgesetzt werden, wenn die Patientin nach Einschätzung der Ärztin oder des Arztes weiterhin von der Therapie profitierte. Die Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation waren im Studienprotokoll nicht vorgegeben, sodass jegliche medizinische Intervention frei im Ermessen

der Ärztin oder des Arztes zusammen mit der Patientin festgelegt wurde. Dazu war eine Entblindung der Patientinnen und Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte im Studienprotokoll nicht vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UEs.

Relevante Teilpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung nur die Teilpopulation derjenigen Patientinnen betrachtet, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA 1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität. In der PAOLA-1-Studie wurde in Gewebeproben aller Patientinnen mittels Myriad MyChoice HRD plus Assay der Genomic Instability Score (GIS) ermittelt [9]. Der pU legt Auswertungen einer Teilpopulation vor, die einen positiven HRD-Status, definiert als eine genomische Instabilität mit einem GIS \geq 42 und/oder einer pathogenen BRCA-Mutation im Tumor, aufwiesen. Diese Teilpopulation ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant und umfasst 255 Patientinnen im Olaparib + Bevacizumab-Arm und 132 Patientinnen im Vergleichsarm mit Placebo + Bevacizumab.

Datenschnitte

Für die Studie liegen Daten zu 3 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt vom 22.03.2019: a priori geplante finale PFS-Analyse nach 458 Ereignissen für PFS
- 2. Datenschnitt vom 30.09.2019: regulatorisch veranlasster Datenschnitt
- 3. Datenschnitt vom 22.03.2020: a priori geplante Interimsanalyse für das Gesamtüberleben

Die finale Analyse für das Gesamtüberleben ist noch ausstehend. Laut Studienprotokoll soll sie durchgeführt werden, wenn etwa 60 % der Patientinnen verstorben sind oder spätestens 3 Jahre nach finaler PFS-Analyse, also spätestens im März 2022.

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten für den 3. Datenschnitt vor. Diese Daten dienen als Grundlage für die Nutzenbewertung.

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
PAOLA-1	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder finaler Analyse
Morbidität	
EORTC QLQ-C30	bis 2 Jahre nach Studienbeginn
EORTC QLQ-OV28	bis 2 Jahre nach Studienbeginn
EQ-5D VAS	bis 2 Jahre nach Studienbeginn
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis 2 Jahre nach Studienbeginn
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
ausgewählte spezifische UEs ^a	bis zum Tod oder finaler Analyse

a. In der Studie als UEs von speziellem Interesse (UESIs) oder als erwartete UEs vorab festgelegte spezifische UEs sollten bis zum Tod oder Studienende nachbeobachtet werden. Die Auswertungen zu diesen UEs liegen im Modul 4 A des pU als UESI-Auswertungen vor. Die verlängerte Nachbeobachtung betraf die folgenden UEs: Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Asthenie, Hypertonie, Proteinurie, GI-Perforationen, Abszess und Fisteln, Komplikationen der Wundheilung, Blutungen, arterielle Thromboembolie, venöse Thromboembolie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, kongestive Herzinsuffizienz, Nicht-GI-Fisteln oder Abszesse, myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, sekundäre Neubildungen, Pneumonitis.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; GI: Gastrointestinal; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte UEs, schwere UEs und schwerwiegende UEs (SUEs) sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zwar bis zu 2 Jahre nach Studienbeginn erhoben, die Beobachtungszeiten sind aber auch hier verkürzt. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Zusätzlich sollten in der Studie PAOLA-1 vorab festgelegte spezifische UEs als UEs von speziellem Interesse oder als erwartete UEs bis zum Tod oder Studienende nachbeobachtet werden.

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charaktoristikum	Olaparib + Bevacizumab Na = 255	Placebo + Bevacizumab Na = 132	
Charakteristikum Kategorie	N'' = 255	N'' = 132	
PAOLA-1			
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (9)	57 (10)	
Region, n (%)	<i>57</i> (<i>7</i>)	37 (10)	
Europa	245 (96,1)	126 (95,5)	
Japan	10 (3,9)	6 (4,5)	
ECOG-PS, n (%)		(',- ')	
0	190 (74,5)	100 (75,8)	
1	61 (23,9)	31 (23,5)	
fehlend	4 (1,6)	1 (0,8)	
primäre Tumorlokalisation, n (%)		() /	
Ovar	217 (85,1)	118 (89,4)	
Eileiter	24 (9,4)	5 (3,8)	
Peritoneum	14 (5,5)	9 (6,8)	
Histologie, n (%)	, , ,		
serös	242 (94,9)	124 (93,9)	
Endometrioid	9 (3,5)	4 (3,0)	
klarzellig	1 (0,4)	0 (0)	
undifferenziert	1 (0,4)	3 (2,3)	
andere	2 (0,8)	1 (0,8)	
FIGO-Stadium ^b , n (%)			
IIIB	25 (9,8)	9 (6,8)	
IIIC	157 (61,6)	81 (61,4)	
IV	73 (28,6)	42 (31,8)	
tBRCA-Mutationsstatus			
vor Randomisierung, n (%)			
tBRCA mutiert	150 (58,8)	65 (49,2)	
nicht tBRCA mutiert	105 (41,2)	67 (50,8)	
operative Vortherapie			
Patientinnen ohne Operation, n (%)	10 (3,9)	8 (6,1)	
vorherige Operation, n (%)	245 (96,1)	124 (93,9)	
davon mit makroskopischem Tumorrest	79 (32,2°)	43 (34,7°)	
davon ohne makroskopischen Tumorrest	166 (67,8°)	81 (65,3°)	
vorherige Primäroperation (PDS), n (%)	145 (56,9)	79 (59,8)	
davon mit makroskopischem Tumorrest	55 (37,9°)	30 (38,0°)	
davon ohne makroskopischen Tumorrest	90 (62,1°)	49 (62,0°)	

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Olaparib + Bevacizumab	Placebo + Bevacizumab
Charakteristikum	$N^a = 255$	$N^a = 132$
Kategorie		
vorherige Intervalloperation (IDS), n (%)	100 (39,2)	45 (34,1)
davon mit makroskopischem Tumorrest	24 (24,0°)	13 (28,9°)
davon ohne makroskopischen Tumorrest	76 (76,0°)	32 (71,1°)
Zyklen an platinhaltiger Erstlinienchemotherapie, n (%)		
≤ 6 Zyklen	177 (69,4)°	92 (69,7) ^c
7–8 Zyklen	60 (23,5)°	30 (22,7)°
≥ 9 Zyklen	18 (7,1) ^c	10 (7,6)°
Zyklen mit Bevacizumab in der Erstlinienchemotherapie, n (%)		
≤ 3 Zyklen	44 (17,3) ^c	21 (15,9)°
4–5 Zyklen	103 (40,4)°	43 (32,6)°
≥ 6 Zyklen ^h	108 (42,4)	68 (51,5)
Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung, n (%)		
NED (PDS) ^d	92 (36,1)	48 (36,4)
NED / CR (IDS) ^e	74 (29,0)	38 (28,8)
NED / CR (Chemo) ^f	40 (15,7)	20 (15,2)
PR^g	49 (19,2)	26 (19,7)
Therapieabbruch, n (%)	120 (47,1) ^{i, j}	94 (71,8) ^{i,j}
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^k	k. A. ^k

- a. Anzahl randomisierter Patientinnen
- b. gemäß FIGO-Klassifizierung von 1988 [7]
- c. eigene Berechnung
- d. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation
- e. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation
- f. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie
- g. Patientinnen mit partiellem Ansprechen
- h. Laut Fachinformation für Bevacizumab darf der Wirkstoff im Anwendungsgebiet für bis zu 6 Zyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel gegeben werden [11]. Aus den Angaben in Modul 4 A geht nicht hervor, wie viele Patientinnen mehr als 6 Zyklen in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben.
- i. eigene Berechnung; Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl behandelter Patientinnen
- j. In der relevanten Teilpopulation brachen 21,6 % im Interventionsarm und 55,7 % der Patientinnen im Vergleichsarm die Studienmedikation wegen Krankheitsprogression nach RECIST ab.
- k. Keine Angaben für die relevante Teilpopulation. In der Gesamtpopulation brachen jeweils 29 % der randomisierten Patientinnen des Interventions- und des Kontrollarms die Studie ab (davon wegen Tod: 89 % vs. 91 %).

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; Chemo: Chemotherapie; CR: vollständiges Ansprechen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; k. A.: keine Angabe;

IDS: Intervalloperation; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter

Patientinnen; NED: kein nachweisbarer Tumor; PDS: Primäroperation; PR: partielles Ansprechen;

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; tBRCA: Tumor-BRCA

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen waren im Mittel 58 Jahre alt und die große Mehrheit mit etwa 95 % der Patientinnen kam aus Europa. Die Patientinnen wiesen zu 75 % einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem ECOG-PS von 0, auf. Entsprechend der höheren Inzidenz [12,13] wurde die Mehrheit der Patientinnen mit einer primären Tumorlokalisation im Ovar (87 %) und einer serösen Tumorhistologie (95 %) diagnostiziert. Gut 60 % der Patientinnen wurden zudem bei Diagnose dem FIGO-Stadium IIIC zugeordnet, wobei zu beachten ist, dass im Studienprotokoll die FIGO-Klassifizierung von 1988 [7] verwendet wurde. Patientinnen, die bei Diagnose alleinig aufgrund von Metastasen in retroperitonealen Lymphknoten diesem Stadium zugeordnet wurden, würden nach der aktuellen FIGO-Klassifizierung [8] dem Stadium IIIA zugeordnet werden. Alle Karzinome der Patientinnen der vorliegenden relevanten Teilpopulation waren mit einem positiven HRD-Status assoziiert, davon wiesen etwa die Hälfte der Patientinnen eine pathogene BRCA-Mutation im Tumor auf. Bei 58 % der Patientinnen wurde vor der platinhaltigen Erstlinienchemotherapie eine PDS und bei 37 % eine IDS durchgeführt.

Da in die Studie keine Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 und nur wenige Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie eingeschlossen wurden, bleibt unklar, ob die Studienergebnisse auf diese Patientinnen, die auch vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst sind, übertragen werden können.

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie	Olaparib +	Placebo +
Dauer Studienphase	Bevacizumab	Bevacizumab
Endpunktkategorie	N=255	N = 132
PAOLA-1		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Min; Max]	23,8 [0; 36]	16,8 [0; 25]
Beobachtungsdauer ^b [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	36,6 [1,4; 55,5]	36,1 [0,3; 53,7]
Morbidität (EORTC QLQ-C30, -OV28, EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	24,2 [0,0; 52,5]	24,1 [0,0; 41,2]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	24,2 [0,0; 52,5]	24,1 [0,0; 41,2]
Nebenwirkungen ^a (UEs / SUEs / schwere UEs)		
Median [Min; Max]	24,8 [1,2; 36,8]	17,8 [1,1; 26,3]
Nebenwirkungen ^a (ausgewählte spezifische UEs ^c)		
Median [Min; Max]	38,5 [8,9; 55,6]	36,8 [5,3; 53,8]

a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab: $N=255,\,N=131$

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala

Die mediane Behandlungsdauer war im Interventionsarm 7 Monate länger als im Vergleichsarm (23,8 Monate vs. 16,8 Monate).

Die Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben, die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die spezifischen UEs mit Beobachtung bis zum Tod oder Studienende sind vergleichbar. Aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Behandlungsdauern unterscheiden sich entsprechend die Beobachtungsdauern bei den Endpunkten UEs, SUEs und schweren UEs, da diese Endpunkte nur bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation beobachtet werden.

Tabelle 11 zeigt, welche antineoplastischen Folgetherapien Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

b. Der pU macht keine Angaben zur Bestimmung der Beobachtungsdauern.

c. In der Studie als UEs von speziellem Interesse (UESIs) oder als erwartete UEs vorab festgelegte spezifische UEs sollten bis zum Tod oder Studienende nachbeobachtet werden. Die Auswertungen zu diesen UEs liegen im Modul 4 A des pU als UESI-Auswertungen vor.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)			
Wirkstoffklasse	Olaparib + Bevacizumab	Placebo + Bevacizumab		
Wirkstoff	N=255	N = 132		
PAOLA-1				
Patientinnen mit einer 1. Folgetherapie ^a	113 (44,3)	98 (74,2)		
platinbasierte Chemotherapie	98 (86,7)	84 (85,7)		
Carboplatin	98 (86,7)	84 (85,7)		
andere platinbasierte Chemotherapie	2 (1,8)	1 (1,0)		
nicht platinbasierte zytoreduktive Therapie	99 (87,6)	91 (92,9)		
Gemcitabin	15 (13,3)	14 (14,3)		
Paclitaxel	11 (9,7)	8 (8,2)		
Pegylated Liposomal Doxurubicin (PLD-Caelyx)	73 (64,6)	69 (70,4)		
zielgerichtete Therapie	36 (31,9)	57 (58,2)		
Bevacizumab	14 (12,4)	16 (16,3)		
PARP-Inhibitor	16 (14,2)	40 (40,8)		
andere Wirkstoffe	16 (14,2)	14 (14,3)		
andere	15 (13,3)	10 (10,2)		
Patientinnen mit einer 2. Folgetherapie ^a	66 (25,9)	62 (47,0)		
platinbasierte Chemotherapie	18 (27,3)	29 (46,8)		
Carboplatin	18 (27,3)	29 (46,8)		
andere platinbasierte Chemotherapie	4 (6,1)	5 (8,1)		
nicht platinbasierte zytoreduktive Therapie	49 (74,2)	39 (62,9)		
Gemcitabin	16 (24,2)	16 (25,8)		
Paclitaxel	20 (30,3)	13 (21,0)		
Pegylated Liposomal Doxurubicin (PLD-Caelyx)	13 (19,7)	10 (16,1)		
zielgerichtete Therapie	13 (19,7)	19 (30,6)		
Bevacizumab	4 (6,1)	11 (17,7)		
PARP-Inhibitor	4 (6,1)	11 (17,7)		
andere Wirkstoffe	8 (12,1)	7 (11,3)		
andere	10 (15,2)	15 (24,2)		

a. Die für die unten aufgeführten spezifischen Folgetherapien dargestellten prozentualen Anteile wurden bezogen auf die Gesamtzahl an Patientinnen mit 1. bzw. 2. Folgetherapie berechnet.

Die gewählten Wirkstoffe der 1. Folgetherapie sind zwischen den Armen weitgehend gleich verteilt. Patientinnen in beiden Armen erhielten zu 86 % als 1. Folgetherapie eine platinbasierte Chemotherapie. Es fällt jedoch auf, dass prozentual deutlich mehr Patientinnen des

n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PARP: Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Vergleichsarms in der 1. Folgetherapie einen Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitor erhielten. Laut Studienprotokoll war die Wahl der Folgemedikation nicht eingeschränkt, eine Entblindung war nur für medizinische Notfälle vorgesehen, in der die Kenntnis der verabreichten Studienmedikation für die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt notwendig war.

Weiterhin zeigen sich Unterschiede in der 2. Folgetherapie zwischen den Armen. So erhielten mehr Patientinnen des Vergleichsarms in der 2. Folgetherapie eine weitere platinbasierte Chemotherapie, Bevacizumab und / oder einen PARP-Inhibitor.

Die Ursachen für diese Unterschiede sind unklar.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie	ung mgs-	_	Verblindung		gige		<u>i</u>
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängi Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzi auf Studienebene
PAOLA-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomis	sierte kontrollier	te Studie					

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die PAOLA-1-Studie hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werde. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei daher uneingeschränkt gegeben. Er begründet dies damit, dass mehr als 30 % der Patientinnen in deutschen Studienzentren behandelt wurden und auch innerhalb der anderen europäischen Zentren von einer äquivalenten Versorgung der Patientinnen auszugehen sei. Die deutsche und europäische Leitlinie für die Therapie des Ovarialkarzinoms seien weitestgehend konform. Der pU beschreibt, dass die Vorbehandlung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen den Therapieempfehlungen durch die S3-Leitlinie [8], als auch der deutschen Fachinformation zu Bevacizumab [11] entspreche. Die Studie sei entsprechend den Vorgaben der ICH-/GCP-Guideline durchgeführt.

Der pU vergleicht zudem die Patientencharakteristika der Zielpopulation aus der PAOLA-1-Studie mit denen einer Qualitätssicherungserhebung in deutschen Kliniken zum Ovarialkarzinom (QS-OVAR). Dabei stellt der pU keine relevanten Unterschiede hinsichtlich den Tumorentitäten und der Histologie, des Alters und des ECOG-PS fest. Er beschreibt aber Unterschiede im Zeitpunkt der Debulking-Operation (PDS vs. IDS) und dem Anteil an Patientinnen ohne makroskopischen Tumorrest nach PDS / IDS.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC Quality of Life
 Questionnaire Ovarial Cancer 28 (EORTC QLQ-OV28)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European
 Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und Skalen des EORTC QLQ-OV28
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - □ schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - myelodysplastisches Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - akute myeloische Leukämie (PT, UEs)
 - Pneumonitis (PT, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht. Die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie wertet der pU in seinem Dossier gemeinsam aus.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie					Endp	unkte				
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen; EORTC QLQ-OV28 – Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und EORTC QLQ-OV28)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (PTs, UEs) ^b	Pneumonitis (PT, UEs) ^b	Weitere spezifische UEs ^c
PAOLA-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse: VAS: visuelle Analogskala

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte erhoben mit den Symptom- bzw. Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 legt der pU Responderanalysen bis zu einer Verschlechterung um 10 Punkte vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [14,15] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der

b. in der Studie als UEs von speziellem Interesse (UESIs) vorab festgelegt, Nachbeobachtung bis zum Tod oder Studienende

c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Fatigue und Asthenie (PTs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]). Alle als spezifische UEs ausgewählten UEs wurden bis zum Tod oder Studienende nachbeobachtet.

Skalenspannweite). Das ist bei den vorgelegten Responsekriterien nicht der Fall. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen werden dennoch für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten eine hinreichende Annährung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) darstellt. Eine Erläuterung findet sich in der Nutzenbewertung A20-97 [16].

EORTC QLQ-OV28

Der EORTC-QLQ-OV28 ist ein krankheitsspezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 für Patientinnen mit Ovarialkarzinom und umfasst 28 Items.

Der pU zieht in seinem Dossier die validierte Version des Fragebogens heran und wertet die Skalen gemäß dem allgemeinen Scoring Manual der EORTC von 2001 [17] aus, das auf der Webseite der EORTC verfügbar ist. Dort findet sich für den EORTC QLQ-OV28 folgende Zuordnung der Items zu Skalen: abdominale / gastrointestinale Symptome (6 Items), periphere Neuropathie (2 Items), Nebenwirkungen der Chemotherapie (5 Items), hormonelle Symptome (2 Items), Körperbild (2 Items), Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (3 Items), weitere Einzelitems (4) und Sexualität (4 Items; vom pU in Modul 4 A nicht dargestellt, da im Manual von 2001 kein Auswertungsalgorithmus verfügbar ist).

Auf Anfrage bei der EORTC wurde das aktuelle Scoring Manual für den EORTC-QLQ-OV28 [18] zur Verfügung gestellt. Gemäß diesem Scoring Manual werden die Items den Skalen wie folgt zugeordnet: abdominale / gastrointestinale Symptome (7 Items), periphere Neuropathie (3 Items), Nebenwirkungen der Chemotherapie (7 Items), hormonelle Symptome (2 Items), Körperbild (2 Items), Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (3 Items) und Sexualität (2 + 2 bedingte Items). Diese Zuordnung resultiert aus der Feldtestung des EORTC-QLQ-OV28 [19].

Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden herangezogen, da durch die teils abweichende Zuordnung der Items zu den Skalen nicht von einem relevanten Verlust an Informationen ausgegangen wird.

Spezifische UEs

In der Studie PAOLA-1 war die Nachbeobachtung für die meisten UEs bis 30 Tage nach Ende der Behandlung geplant. Zusätzlich sollten vorab festgelegte spezifische UEs als UEs von speziellem Interesse oder als erwartete UEs bis zum Tod oder Studienende nachbeobachtet werden. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten spezifischen UEs waren solche mit verlängerter Nachbeobachtung. Die Beobachtungsdauern für diese Endpunkte sind zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 10), sodass auch eine Betrachtung der Anteile der Patientinnen mit Ereignis unter Verwendung des relativen Risikos adäquat wäre. In der vorliegenden Situation werden für diese Endpunkte jedoch entsprechend der übergeordneten UE-Endpunkte Ereigniszeitanalysen herangezogen. Bei Betrachtung des relativen Risikos zeigen sich zudem hinsichtlich der statistischen Signifikanz die gleichen Ergebnisse.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie			Endpunkte								
	Studienebene	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen; EORTC QLQ-OV28 – Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und EORTC QLQ-OV28)	SUEs	Schwere UEs*	Abbruch wegen UEs	Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (PTs, UEs) ^b	Pneumonitis (PT, UEs) ^b	Weitere spezifische UEs ^c
PAOLA-1	N	N	N	N	N	H^{d}	H^d	Ne	N	N	N

- a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
- b. in der Studie als UEs von speziellem Interesse (UESIs) vorab festgelegt, Nachbeobachtung bis zum Tod oder Studienende
- c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Fatigue und Asthenie (PTs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]). Alle als spezifische UEs ausgewählten UEs wurden bis zum Tod oder Studienende nachbeobachtet.
- d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
- e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie EORTC OLO-OV28), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und Skalen des EORTC QLQ-OV28), für die als spezifischen UEs ausgewählten UEs mit Beobachtungszeit bis zum Tod oder Studienende, sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist dabei trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit 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 Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft ist, nicht abschätzbar.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs wird abweichend zur Einschätzung des pU aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch bewertet. In der relevanten Teilpopulation brachen 21,6 % im Interventionsarm und 55,7 % der Patientinnen im Vergleichsarm die Studienmedikation wegen Krankheitsprogression nach RECIST ab und die mediane Beobachtungszeit unterschied sich maßgeblich zwischen den Studienarmen (24,8 Monate im Interventionsarm vs. 17,8 Monate im Vergleichsarm).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Olaparib + Bevacizumab mit Placebo + Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse der eingeschlossenen Endpunkte sind in Anhang A. Kaplan-Meier-Kurven zu relevanten Subgruppenergebnissen befinden sich in Anhang B. In Anhang C sind Forest Plots zu eigenen Metaanalysen, in Anhang D ergänzend dargestellte Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesundheitszustand aufgeführt. Ergebnisse zu häufigen UEs befinden sich in Anhang E.

Alle Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die relevante Teilpopulation und den Datenschnitt vom 22.03.2020.

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie		Olaparib + Bevacizumab	Place	ebo + Bevacizumab	Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab
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]; p-Wert ^a
PAOLA-1					
Mortalität					
Gesamtüberleben	255	n. e. 61 (23,9)	132	n. e. 42 (31,8)	0,70 [0,47; 1,05]; 0,078
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 -	- Sym	ptomskalen ^b			
Fatigue	255	5,6 [3,1; 6,0] 199 (78,0)	132	5,7 [5,5; 11,1] 98 (74,2)	1,10 [0,86; 1,41]; 0,482
Übelkeit und Erbrechen	255	5,8 [5,6; 8,7] 178 (69,8)	132	19,2 [12,7; 23,5] 70 (53,0)	1,81 [1,37; 2,42]; < 0,001
Schmerzen	255	5,8 [5,6; 8,3] 183 (71,8)	132	5,6 [3,0; 8,1] 95 (72,0)	0,92 [0,72; 1,19]; 0,551
Dyspnoe	255	20,7 [16,0; 52,5] 125 (49,0)	132	18,7 [12,3; 24,9] 67 (50,8)	0,92 [0,68; 1,25]; 0,580
Schlaflosigkeit	255	11,3 [8,4; 14,0] 159 (62,4)	132	8,3 [5,6; 11,1] 91 (68,9)	0,73 [0,56; 0,95]; 0,019
Appetitverlust	255	13,6 [11,1; 22,1] 146 (57,3)	132	22,3 [16,6; 28,7] 65 (49,2)	1,42 [1,06; 1,92]; 0,023
Verstopfung	255	19,9 [16,6; 23,4] 133 (52,2)	132	19,7 [14,0; 22,3] 69 (52,3)	1,03 [0,77; 1,39]; 0,831
Diarrhö	255	24,0 [16,6; 25,9] 124 (48,6)	132	23,5 [19,9; 35,0] 58 (43,9)	1,15 [0,84; 1,58]; 0,409
EORTC QLQ-OV28	3 - Sy	mptomskalen ^b			
abdominale / gastrointestinale Symptome	255	11,1 [8,3; 14,0] 169 (66,3)	132	8,3 [5,7; 11,3] 89 (67,4)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,351
periphere Neuropathie	255	25,3 [18,6; n. b. 114 (44,7)]	132	23 [12,7; n. b.] 58 (43,9)	0,93 [0,68; 1,29]; 0,654
hormonelle Symptome	255	19,1 [14,3; 24,2] 135 (52,9)	132	11,3 [5,6; 19,1] 76 (57,6)	0,75 [0,56; 0,996]; 0,046
Nebenwirkungen der Chemotherapie	255	17,9 [12,0; 24,6] 135 (52,9)	132	11,1 [8,3; 16,6] 82 (62,1)	0,75 [0,57; 0,997]; 0,045
Einzelfragen ^c	255	21,9 [16,6; 25,7] 127 (49,8)	132	19,4 [16,4; n. b.] 64 (48,5)	1,01 [0,75; 1,38]; 0,954

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie		Olaparib + Bevacizumab	Place	ebo + Bevacizumab	Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab
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]; p-Wert ^a
sexuelle Funktion				keine verwertbaren D	aten ^d
Gesundheitsbezogen	e Lebe	ensqualität			
EORTC QLQ-C30	– Funk	ctionsskalen ^e			
globaler Gesundheits- status	255	16,6 [11,5; 21,8] 146 (57,3)	132	13,8 [9,3; 17,2] 81 (61,4)	0,85 [0,65; 1,12]; 0,234
physische Funktion	255	20 [13,9; 52,5] 125 (49,0)	132	16,4 [11,5; 22,4] 74 (56,1)	0,85 [0,64; 1,14]; 0,279
Rollenfunktion	255	8,4 [5,8; 11,2] 167 (65,5)	132	9,3 [6,1; 16,2] 82 (62,1)	1,11 [0,85; 1,46]; 0,450
kognitive Funktion	255	11,1 [8,5; 14,0] 174 (68,2)	132	8,5 [5,9; 13,6] 85 (64,4)	0,91 [0,70; 1,19]; 0,484
emotionale Funktion	255	13,8 [9,0; 19,3] 158 (62,0)	132	11,1 [8,3; 13,8] 85 (64,4)	0,93 [0,71; 1,22]; 0,571
soziale Funktion	255	13,5 [8,6; 19,6] 148 (58,0)	132	11,3 [8,5; 16,4] 81 (61,4)	0,91 [0,69; 1,20]; 0,471
EORTC QLQ-OV2	8 ^b				
Körperbild	255	21,9 [12,7; n. b.] 126 (49,4)	132	18,7 [11,5; 25,1] 71 (53,8)	0,93 [0,70; 1,26]; 0,638
Einstellung bez. Krankheit / Behandlung	255	12,2 [8,3; 24,1] 134 (52,5)	132	17,5 [11,2; n. b.] 65 (49,2)	1,15 [0,86; 1,57]; 0,362
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	255	0,2 [0,2; 0,3] 255 (100)	131	0,3 [0,2; 0,7] 127 (96,9)	-
SUEs	255	n. e. 73 (28,6)	131	n. e. 45 (34,4)	0,75 [0,52; 1,10]; 0,133
schwere UEsf	255	8,6 [5,6; 15,3] 147 (57,6)	131	16,7 [6,6; n. b.] 65 (49,6)	1,20 [0,90; 1,63]; 0,221
Abbruch wegen UEs	255	n. e. 50 (19,6)	131	n. e. 8 (6,1)	3,14 [1,57; 7,18]; 0,002

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie		Olaparib + Bevacizumab	Place	ebo + Bevacizumab	Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
		Patientinnen mit Ereignis n (%)		Patientinnen mit Ereignis n (%)	
myelodysplas- tisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (PTs, UEs) ^{g, h}	255	n. e. 2 (0,8)	131	n. e. 2 (1,5)	0,54 [0,06; 4,51]; 0,531
Pneumonitis (PT, UEs) ^g	255	n. e. 3 (1,2)	131	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,195
Übelkeit (PT, UEs) ^g	255	2,9 [0,8; 16,0] 144 (56,5)	131	n. e. 33 (25,2)	3,10 [2,14; 4,63]; < 0,001
Anämie (PT schwere UEs) ^{f, g}	255	n. e. 47 (18,4)	131	n. e. 1 (0,8)	27,79 [6,08; 492,43]; < 0,001
Fatigue und Asthenie (PTs, schwere UEs) ^{f, g}	255	n. e. 17 (6,7)	131	n. e. 2 (1,5)	4,54 [1,29; 28,70]; 0,027
Hypertonie (PT, schwere UEs) ^{f, g}	255	n. e. 50 (19,6)	131	n. e. 42 (32,1)	0,52 [0,34; 0,79]; 0,002

- a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Ergebnis der Erstlinientherapie und tBRCA-Mutationsstatus
- b. Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
- c. Die Einzelfragen, die in diese Skala eingehen, beziehen sich auf das Vorliegen von Verdauungsstörungen bzw. Sodbrennen, Haarverlust und verändertem Geschmacksempfinden. Gemäß aktuellem Scoring Manual wird diese Skala nicht mehr ausgewertet, sondern die Einzelfragen gehen in die Auswertung der anderen Skalen ein (siehe Abschnitt 2.4.1).
- d. Der pU hat für die Skala Sexualität keine Auswertungen vorgelegt, da gemäß dem von ihm verwendeten Scoring Manual [17] kein Auswertungsalgorithmus vorliegt.
- e: Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
- f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
- g. Nachbeobachtung bis zum Tod oder Studienende
- h. diskrepante Angaben innerhalb von Modul 4 A des Dossiers; Angaben für den Endpunkt MDS / AML Intervention vs. Kontrolle n (%); HR [95 %-KI]; p: 2 (0,8) vs. 1 (0,8); 1,07 [0,10; 23,20]; 0,955

AML: akute myeloische Leukämie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDS: myelodysplastisches Syndrom; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; tBRCA; Tumor-BRCA; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie	Olaparib + Bevacizumab		Place	ebo + Bevacizumab	Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab		
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a		
		Patientinnen mit Ereignis n (%)		Patientinnen mit Ereignis n (%)			

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Olaparib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Bevacizumab			-				Placebo + Bevacizumab Olaparib + Bevacizumab Placebo + Bevacizuma			
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^a (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^a				
PAOLA-1											
Morbidität											
Gesundheitszu- stand (EQ-5D VAS) ^b	217	72,6 (16,5)	1,5 (0,8)	121	72,3 (14,7)	1,4 (1,1)	0,07 [-2,60; 2,74]; 0,959				
a. MW und SE (Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn b. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention vs. Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention. Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen.											
EQ-5D: European Qu MD: Mittelwertdiffer ausgewerteter Patient	enz; l	MMRM: gen	nischtes Modell	l mit M	l esswiederho	lungen; MW: 1	Mittelwert; N: Anzahl				

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und spezifische UEs maximal Hinweise auf und für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. einer eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltpunkte für, beispielsweise einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor. Für Patientinnen der Subgruppen NED / CR (IDS) und PR ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der nur für die Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Bei den Endpunkten der Kategorie Morbidität nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern leitet über alle Endpunkte hinweg den Zusatznutzen ab. Daher wird nachfolgend auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Das Ausmaß der Effekte ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-OV28 – Symptomskalen)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 erhoben.

Für die Endpunkte hormonelle Symptome und Nebenwirkungen der Chemotherapie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Das Ausmaß der Effekte ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Endpunkte abdominale / gastrointestinale Symptome, periphere Neuropathie sowie für die Skala der Einzelfragen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei den Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern leitet über alle Endpunkte hinweg den Zusatznutzen ab. Daher wird nachfolgend auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

EORTC QLQ-C30

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für jüngere Patientinnen (< 65 Jahre) ergibt sich kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für ältere Patientinnen (≥ 65 Jahre) ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab (siehe Abschnitt 2.4.4).

Für die Endpunkte physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-OV28

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Skalen des EORTC QLQ-OV28 erhoben.

Für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor. Für Patientinnen der Subgruppen NED (PDS), NED / CR (Chemo) und PR ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen der Subgruppe NED / CR (IDS) ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab (siehe Abschnitt 2.4.4).

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern leitet über alle UE-Endpunkte hinweg den Zusatznutzen ab. Der pU berücksichtigt zudem keine spezifische UE-Endpunkte für die Ableitung des Zusatznutzen. Daher wird nachfolgend auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

UEs, die ohne Zweifel auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, sollten laut Studienprotokoll nicht als UE gemeldet werden.

SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)

Für den Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad≥3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

Olaparib + Bevacizumab im Vergleich mit Bevacizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Spezifische UE

Alle in der Nutzenbewertung berücksichtigten spezifischen UEs wurden bis zum Studienende beobachtet.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis (PTs, UEs)

Für die Endpunkte myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Übelkeit (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]) sowie Fatigue und Asthenie (PTs, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])

Für die Endpunkte Übelkeit (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie Fatigue und Asthenie (PTs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])

Für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Die Einschätzung zu Nebenwirkungen weicht von der Einschätzung des pU ab, der in der Gesamtschau einen Zusatznutzen als nicht belegt einschätzt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden a priori definierten potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

Alter bei Randomisierung (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

Ergebnis der Erstlinientherapie (NED [PDS] vs. NED / CR [IDS] vs. NED / CR [Chemo] vs. PR)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus 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.

Tabelle 17 stellt die Subgruppenergebnisse von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich mit Placebo + Bevacizumab dar.

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt		Olaparib + Bevacizumab	Plac	ebo + Bevacizumab	Olaparib + Bevac vs. Placebo + Beva	
Merkmal Subgruppe	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] ^a	p- Wert ^a
PAOLA-1						
Gesamtüberleben						
Ergebnis der Erstlin	nienther	apie				
NED (PDS) ^b	92	n. e. 8 (8,7)	48	n. e. 14 (29,2)	0,26 [0,11; 0,61]	0,002
NED / CR (IDS) ^c	74	n. e. 23 (31,1)	38	n. e. 11 (28,9)	1,04 [0,52; 2,23]	0,904
NED / CR (Chemo) ^d	40	n. e. 9 (22,5)	20	n. e. 8 (40,0)	0,54 [0,21; 1,45]	0,216
PR ^e	49	44,0 [32,3; n. b.] 21 (42,9)	26	n. e. 9 (34,6)	1,13 [0,53; 2,60]	0,758
Gesamt					Interaktion:	0,043 ^f
NED (PDS) ^b + NED / CR (Chemo) ^d					0,36 [0,19; 0,68] ^g	0,002 ^g
NED / CR (IDS)° + PR°					1,08 [0,63; 1,85] ^g	$0,778^{g}$
Gesamt	'				Interaktion	0,010 ^h
Globaler Gesundhei	tsstatu	s (EORTC QLQ-C30) – Fun	ktionsskala) ⁱ		
Alter						
< 65 Jahre	185	15,2 [11,0; 19,7] 109 (58,9)	98	16,2 [9,3; 20,8] 56 (57,1)	0,97 [0,70; 1,34]	0,843
≥ 65 Jahre	70	22,1 [11,3; n. b.] 37 (52,9)	34	9,9 [5,5; 15,4] 25 (73,5)	0,51 [0,31; 0,86]	0,013
Gesamt					Interaktion:	0,041 ^f

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt		Olaparib + Bevacizumab	Plac	ebo + Bevacizumab	Olaparib + Bevac vs. Placebo + Beva	
Merkmal Subgruppe	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^a
		Patientinnen mit Ereignis n (%)		Patientinnen mit Ereignis n (%)		
Einstellung bez. Kra	nkheit/	Behandlung (EORT	C QLC	Q-OV28) ^j		
Ergebnis der Erstlin	nienther	apie				
NED (PDS) ^b	92	n. e. 35 (38,0)	48	11,3 [5,6; n. b.] 25 (52,1)	0,60 [0,36; 1,01]	0,053
NED / CR (IDS) ^c	74	5,7 [3,0; 8,7] 47 (63,5)	38	n. e. 15 (39,5)	2,34 [1,34; 4,33]	0,002
NED / CR (Chemo) ^d	40	8,3 [3,1; n. b.] 22 (55,0)	20	12,6 [5,7; n. b.] 12 (60,0)	1,18 [0,59; 2,46]	0,646
PR ^e	49	12,1 [6,2; 22,1] 30 (61,2)	26	17,0 [3,0; n. b.] 13 (50,0)	1,03 [0,55; 2,04]	0,931
Gesamt					Interaktion:	$0,006^{\rm f}$

- a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; unstratifiziert
- b. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation
- c. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation
- d. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie
- e. Patientinnen mit partiellem Ansprechen
- f. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm; unstratifiziert
- g. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)
- h. eigene Berechnung; Q-Test
- i. Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
- j. Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

CR: vollständiges Ansprechen, Chemo: Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IDS: Intervalloperation; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NED: kein nachweisbarer Tumor; PDS: Primäroperation; PR: partielles Ansprechen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Mortalität

Gesamtüberleben

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie. Zunächst wurde geprüft, ob Subgruppen sinnvoll zusammengefasst werden können. Eigene Berechnungen zeigen, dass bei einer zusammenfassenden Betrachtung der Subgruppen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) sowie NED / CR (IDS) + PR jeweils eine homogene Datenlage

für den Endpunkt Gesamtüberleben vorliegt (siehe Ergebnisse in Anhang C). Auch beim Endpunkt PFS sind die Ergebnisse für diese zusammengefassten Subgruppen jeweils homogen. Daher werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die jeweiligen Ergebnisse aus einer entsprechenden Metaanalyse (eigene Berechnung; Modell mit festem Effekt; Verfahren mit inverser Varianz) für diese zusammengefassten Subgruppen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) bzw. NED / CR (IDS) + PR betrachtet.

Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Dieses Ergebnis passt zu den Ergebnissen für das PFS. Sowohl für das PFS (1. Progression erhoben mittels bildgebender Verfahren nach RECIST oder Tod) als auch für das PFS2 (2. Progression [beurteilt durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren, CA-125 oder Symptomatik] oder Tod) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für diese Patientinnen. Insgesamt ergibt sich für die Patientinnen der Subgruppen NED (PDS) und NED / CR (Chemo) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor/mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS]) und für Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse zum PFS sind in dieser Situation nicht geeignet, die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu unterstützen. Für das PFS zeigt sich zunächst ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab für diese beiden Subgruppen, das Ergebnis für das PFS2 zeigt jedoch, wie beim Gesamtüberleben. keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich für diese Subgruppen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich mit Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen nur für die Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation NED (PDS) ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Funktionsskala)

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus durch das Merkmal Alter.

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich für jüngere Patientinnen (< 65 Jahre) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt

sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für ältere Patientinnen (≥ 65 Jahre) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich mit Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich für diese Subgruppe ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich mit Bevacizumab.

Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28)

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit/Behandlung durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie.

Für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung zeigt sich für Patientinnen der 3 Subgruppen NED / CR (PDS), NED / CR (Chemo) und PR jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Subgruppen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor/mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED/CR [IDS]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab. Daraus ergibt sich für diese Subgruppe ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Ergebnis der Subgruppenanalyse nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

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 [14].

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 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen

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.

Schlaflosigkeit, Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen)

Aus den Angaben in Modul 4 A geht nicht hervor, dass die Ereignisse, die zu einer Verschlechterung von Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit oder Übelkeit und Erbrechen geführt haben, überwiegend schwer oder schwerwiegend waren. Daher werden die Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.

Hormonelle Symptome, Nebenwirkungen der Chemotherapie und Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28)

Aus den Angaben in Modul 4 A geht nicht hervor, dass die Ereignisse, die zu einer Verschlechterung der hormonellen Symptome, Nebenwirkungen der Chemotherapie und bez. der Einstellung zur Krankheit / Behandlung geführt haben, überwiegend schwer oder schwerwiegend waren. Daher wird der Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Aus den Angaben in Modul 4 A geht nicht hervor, dass die Mehrheit der UEs, die zu einem Therapieabbruch geführt haben, schwerwiegend oder schwer (CTCAE-Grad ≥ 3) waren. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der mittleren Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität	1	
Gesamtüberleben Ergebnis der Erstlinientherapie		
NED (PDS) ^c + NED / CR (Chemo) ^e	Median: k. A. HR: 0,36 [0,19; 0,68] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
NED / CR (IDS) ^d + PR ^f	Median: k. A. HR: 1,08 [0,63; 1,85] p = 0,778	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-0	C30 – Symptomskalen)	
Fatigue	Median: 5,6 vs. 5,7 HR: 1,10 [0,86; 1,41] p = 0,482	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 5,8 vs. 19,2 HR: 1,81 [1,37; 2,42] HR: 0,55 [0,41; 0,73] ^g p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen	Median: 5,8 vs. 5,6 HR: 0,92 [0,72; 1,19] p = 0,551	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 20,7 vs. 18,7 HR: 0,92 [0,68; 1,25] p = 0,580	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 11,3 vs. 8,3 HR: 0,73 [0,56; 0,95] p = 0,019	$\begin{split} &Endpunktkategorie:\ nicht\\ &schwerwiegende\ /\ nicht\ schwere\\ &Symptome\ /\ Folgekomplikationen\\ &0.90 \le KI_o < 1.00\\ &geringerer\ Nutzen\ /\ Zusatznutzen\ nicht\\ &belegt^h \end{split}$

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe Appetitverlust	Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der mittleren Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a Median: 13,6 vs. 22,3 HR: 1,42 [1,06; 1,92] HR: 0,70 [0,52; 0,94] ^g	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen
	p = 0,023	$\begin{array}{l} 0.90 \leq KI_o < 1.00 \\ \text{geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht} \\ \text{belegt}^h \end{array}$
Verstopfung	Median: 19,9 vs. 19,7 HR: 1,03 [0,77; 1,39] p = 0,831	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: 24,0 vs. 23,5 HR: 1,15 [0,84; 1,58] p = 0,409	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C	OV28 Symptomskalen)	
abdominale / gastrointestinale Symptome	1	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	Median: 25,3 vs. 23 HR: 0,93 [0,68; 1,29] p = 0,654	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
hormonelle Symptome	Median: 19,1 vs. 11,3 HR: 0,75 [0,56; 0,996] p = 0,046	$\begin{split} &Endpunktkategorie: nicht\\ &schwerwiegende / nicht schwere\\ &Symptome / Folgekomplikationen\\ &0.90 \leq KI_o < 1.00\\ &geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht\\ &belegt^h \end{split}$
Nebenwirkungen der Chemotherapie	Median: 17,9 vs. 11,1 HR: 0,75 [0,57; 0,997] p = 0,045	$\begin{split} &Endpunktkategorie: nicht\\ &schwerwiegende / nicht schwere\\ &Symptome / Folgekomplikationen\\ &0.90 \leq KI_o < 1.00\\ &geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht\\ &belegt^h \end{split}$
Einzelfragen	Median: 21,9 vs. 19,4 HR: 1,01 [0,75; 1,38] p = 0,954	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Funktion	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der mittleren Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	MW: 1,5 vs. 1,4 MD: 0,07 [-2,60; 2,74] p = 0,959	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Le	bensqualität	·
EORTC QLQ-C30 – Funk	tionsskalen	
globaler Gesundheitsstatus Alter	5	
< 65 Jahre	Median: 15,2 vs. 16,2 HR: 0,97 [0,70; 1,34] p = 0,843	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	Median: 22,1 vs. 9,9 HR: 0,51 [0,31; 0,86] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0.75 \le \mathrm{KI_o} < 0.90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
physische Funktion	Median: 20 vs.16,4 HR: 0,85 [0,64; 1,14] p = 0,279	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 8,4 vs. 9,3 HR: 1,11 [0,85; 1,46] p = 0,450	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 11,1 vs. 8,5 HR: 0,91 [0,70; 1,19] p = 0,484	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 13,8 vs. 11,1 HR: 0,93 [0,71; 1,22] p = 0,571	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 13,5 vs. 11,3 HR: 0,91 [0,69; 1,20] p = 0,471	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-OV28		
Körperbild	Median: 21,9 vs. 18,7 HR: 0,93 [0,70; 1,26] p = 0,638	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Bevacizamao (memserage	T '	
Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab	Ableitung des Ausmaßes ^b
Effektmodifikator Subgruppe	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der mittleren Änderung im Studienverlauf	
	Effektschätzung [95 %-KI];	
	p-Wert	
	Wahrscheinlichkeit ^a	
Einstellung bez. Krankheit / Be	ehandlung I	1
Ergebnis der Erstlinientherapie		
NED (PDS) ^c	Median: n. e. vs. 11,3	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht
	HR: 0,60 [0,36; 1,01]	belegt
	p = 0.053	
NED / CR (IDS) ^d	Median: 5,7 vs. n. e. HR: 2,34 [1,34; 4,33] HR: 0,43 [0,23; 0,746] ^g	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $KI_0 < 0.75$, Risiko $\geq 5 \%$
	p = 0.002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	geringerer Nutzen, Ausmaß: erheblich
NED / CR (Chemo) ^e	Median: 8,3 vs. 12,6 HR: 1,18 [0,59; 2,46] p = 0,646	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PR ^f	Median: 12,1 vs. 17,0 HR: 1,03 [0,55; 2,04] p = 0,931	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		•
SUEs	Median: n. e. vs. n e. HR: 0,75 [0,52; 1,10] p = 0,133	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere UEs	Median: 8,6 vs. 16,7 HR: 1,20 [0,90; 1,63] p = 0,221	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n e. HR: 3,14 [1,57; 7,18] HR: 0,32 [0,14; 0,64] ^g p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,54 [0,06; 4,51] p = 0,531	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Pneumonitis (UEs)	Median: n. e. vs. n e. HR: n. b. p = 0,195	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der mittleren Änderung im Studienverlauf	
	Effektschätzung [95 %-KI];	
	p-Wert	
	Wahrscheinlichkeit ^a	
Übelkeit (UEs)	Median: 2,9 vs. n e. HR: 3,10 [2,14; 4,63] HR: 0,32 [0,22; 0,47] ^g p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0.80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Anämie (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n e. HR: 27,79 [6,08; 492,43] HR: 0,04 [0,00; 0,16] ^g p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Fatigue und Asthenie (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n e. HR: 4,54 [1,29; 28,70] HR: 0,22 [0,03; 0,78] ^g p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0.75 \le {\rm KI_o} < 0.90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypertonie (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n e. HR: 0,52 [0,34; 0,79] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0.75 \le \mathrm{KI_o} < 0.90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

- a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
- b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).
- c. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation
- d. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation
- e. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie
- f. Patientinnen mit partiellem Ansprechen
- g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
- h. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.

CR: komplettes Ansprechen; Chemo: Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IDS: Intervalloperation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NED: kein nachweisbaren Tumor; PDS: Primäroperation; PR: partielles Ansprechen; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität	
 Gesamtüberleben für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie 	
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen schwere Hypertonie Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen schwere Anämie: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich schwere Fatigue und Asthenie: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität ■ globaler Gesundheitsstatus □ für Patientinnen ≥ 65 Jahre Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	gesundheitsbezogene Lebensqualität: Einstellung bez. Krankheit / Behandlung rür Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: erheblich
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptomatik Ubelkeit und Erbrechen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Übelkeit: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab. Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) sowie für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR).

Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) ergibt sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab. Hinzu kommt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein weiterer Hinweis auf einen positiven Effekt mit beträchtlichem Ausmaß. Demgegenüber stehen mehrere Hinweise auf negative Effekte mit erheblichem bzw. beträchtlichem Ausmaß in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptomatik und schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte jedoch nicht vollständig infrage. Insgesamt ergibt sich daher für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bevacizumab.

Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor/mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit beträchtlichen Ausmaß. Demgegenüber stehen mehrere Hinweise auf negative Effekte mit erheblichem bzw. beträchtlichem Ausmaß in den schwerwiegende / nicht Endpunktkategorien nicht schwere **Symptomatik** und schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach IDS ergibt sich zusätzlich noch ein negativer Effekt mit erheblichem Ausmaß in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Insgesamt ergibt sich daher für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor/mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Olaparib + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bevacizumab.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Olaparib + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO- Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom ^c , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab	■ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^d assoziiert ist		Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. In die Studie PAOLA-1 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen sowie nur wenige Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie (5,6 % in der relevanten Teilpopulation). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie übertragen werden können.
- c. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.
- d. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.

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

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

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

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 Ovarial-, 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 in Kombination mit Bevacizumab zugelassen für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinationsdefizienz assoziiert ist [10]. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA 1/2-Mutation und / oder genomische Instabilität [10].

Der pU subsumiert im Dossier alle 3 Entitäten (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom) unter dem Begriff Ovarialkarzinom.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass in der Erstlinientherapie eines fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms ein hoher Bedarf an neuen und biomarkerspezifischen Optionen in der Erhaltungstherapie besteht, die unter anderem

- das Fortschreiten der Erkrankung verhindern und somit die progressionsfreie Zeit verlängern,
- Rezidive bei einer Tumorfreiheit nach der Erstlinienchemotherapie vermeiden, um die Chance auf Heilung zu erhalten und den Übergang in die palliative Therapiesituation zu verhindern und
- ein gut einstellbares Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität über einen langen Zeitraum und dabei eine gute Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sicherstellen.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet den Umfang der Zielpopulation in mehreren Schritten her, die in Tabelle 21 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 21: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] ^a	Ergebnis (Patientenzahl)
1	geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms ^a für das Jahr 2021	-	7612
2	Patientinnen mit epithelialem Ovarialkarzinom (ohne Borderlinetumoren)	83,9	6386
3	Patientinnen mit epithelialem high-grade Ovarialkarzinom	87,1	5562
4	Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem high-grade Ovarialkarzinom, davon	76,8 ^b	4272
5	Patientinnen, die eine platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab erhalten	58,9 ^b	2516
6	Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, davon	94,2 ^b	2369
7	Patientinnen, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^c assoziiert ist	48	1137
8	Berücksichtigung einer Testrate	50	569
9	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	90,3	514

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

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1) geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms

1a) Der pU entnimmt die Fallzahlen zur Inzidenz mit dem International-Statistical-Classification-of-Diseases-and-Related-Health-Problems(ICD)-10-Code C56 und dem ICD-10-Code C57 der Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 2010 bis 2016 [20]. Unter dem ICD-10-Code C56 werden "Bösartige Neubildung des Ovars" (Ovarialkarzinom) und unter dem ICD-10-Code C57 "Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane" verschlüsselt. Anschließend extrapoliert der pU mittels linearer Regression eine geschätzte Inzidenz von 6847 für den ICD-10-Code C56 und von 1087 für den ICD-10-Code C57 für das Jahr 2021 in Deutschland.

Der pU erläutert, dass er eine separate Berechnung der Inzidenz der primären Peritonealkarzinome unter anderem aufgrund einer vermuteten geringen Fallzahl nicht vornimmt.

Die neu diagnostizierten Fälle des Eileiterkarzinoms mithilfe des ICD-10-Codes C57.0 "Tuba uterina [Falloppio]" ermittelt der pU wie folgt:

b. eigene Anteilsberechnungen aus den Angaben des pU zu den absoluten Patientenzahlen

c. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1/2-Mutation und / oder genomische Instabilität

1b) Zunächst zieht der pU die Krebsregisterdaten von Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein zur Ermittlung der Inzidenz der Jahre 2006 bis 2014 heran [21-25]. Nach Extrapolation der Fälle mittels linearer Regression für das Jahr 2021 ermittelt er einen Anteil von 70,4 % inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C57.0 "Tuba uterina [Falloppio]" an allen inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C57. Diesen Anteil überträgt der pU auf die Anzahl der Patientinnen mit dem ICD-10-Code C57 aus Schritt 1a) und berechnet somit 765 inzidente Patientinnen mit Eileiterkarzinom für das Jahr 2021.

In der Summe ergibt sich eine Anzahl von 7612 inzidenten Patientinnen mit Ovarialkarzinom (6847 Patientinnen) oder Eileiterkarzinom (765 Patientinnen) für das Jahr 2021, die der pU für seine weiteren Berechnungen zugrunde legt.

Schritt 2) Patientinnen mit epithelialem Ovarialkarzinom

Der pU zieht den Bericht des Registers für gynäkologische Krebserkrankung in England aus dem Jahr 2012 mit einem Überblick zur Inzidenz, Mortalität und zum Überleben des Ovarialkarzinoms heran [26]. Dieser weist einen Anteil von 13,6 % für Borderlinetumoren und 2,5 % für Keimzell- und Keimstrang-Stromatumoren an allen inzidenten Fällen des Ovarialkarzinoms im Jahr 2009 aus.

Durch Abzug dieser Anteile (insgesamt 16,1 %) von den Patientinnen aus Schritt 1) errechnet der pU eine Anzahl von 6386 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten epithelialen Ovarialkarzinom ohne Borderlinetumoren.

Für die nachfolgenden Schritte 3) bis 6) werden laut pU Anteile aus einer aktuellen Auswertung auf Basis der Daten der Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) aus dem Jahr 2016 verwendet [27]. Es wurden 928 neu diagnostizierte Patientinnen mit primär diagnostiziertem epithelialem Ovarialkarzinom eingeschlossen.

Schritt 3) Patientinnen mit epithelialem high-grade Ovarialkarzinom

Laut pU wurden in der Auswertung 87,1 % der neu diagnostizierten epithelialen Ovarialkarzinome den high-grade Tumoren zugeordnet [27].

Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 2) resultieren 5562 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten epithelialen high-grade Ovarialkarzinom.

Schritt 4) Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem high-grade Ovarialkarzinom

Laut pU lag in der Auswertung der QS-OVAR bei 66,9 % der Grundgesamtheit an Patientinnen aus Schritt 2) ein fortgeschrittenes (FIGO-Stadium III bis IV) high-grade Ovarialkarzinom vor [27]. Dies entspricht einem Anteil von 76,8 % der Patientinnen bezogen auf die Patientinnen aus Herleitungsschritt 3).

Somit resultieren in diesem Schritt 4272 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten fortgeschrittenen epithelialen high-grade Ovarialkarzinom.

Schritt 5) Patientinnen, die eine platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab erhalten

Aus den Daten der Auswertung der QS-OVAR zieht der pU einen Anteil von 39,4 % der Patientinnen mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab und anschließender Monotherapie mit Bevacizumab heran [27]. Dieser Anteil bezieht sich auf die Grundgesamtheit der Patientinnen aus Schritt 2).

Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 4) ergibt sich ein Anteil von 58,9 % und eine Anzahl von 2516 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten fortgeschritten epithelialen high-grade Ovarialkarzinom, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab erhalten.

Schritt 6) Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben

Der pU erläutert, dass die Daten der QS-OVAR keine Ansprechraten erfassen. Daher zieht der pU anstelle des Kriteriums des kompletten oder partiellen Ansprechens hilfsweise eine Progressionsfreiheit nach Abschluss der Therapie von mindestens 3 Monaten aus den Daten der QS-OVAR [27] heran, wobei der Progress über den behandelnden Arzt definiert wurde. Nach Angabe des pU sprachen in den Daten der QS-OVAR 37,1 % der Patientinnen auf eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab an [27].

Der pU bezieht diesen Anteil auf die Patientinnen aus Schritt 2) [27] (entspricht einem Anteil von 94,2 % bezogen auf die Patientinnen aus Schritt 5). Daraus resultieren 2369 Patientinnen in diesem Herleitungsschritt.

Schritt 7) Patientinnen, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist

Zur Bestimmung des Anteilswerts eines positiven HRD-Status zieht der pU die internationale randomisierte Studie PAOLA-1 heran. Nach Angabe des pU lässt sich aus dieser Studie für die Patientinnen aus Schritt 6) ein Anteilswert in Höhe von 48 % ableiten.

Es ergibt sich eine Anzahl von 1137 Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist

Schritt 8) Berücksichtigung einer Testrate für HRD

Der pU nimmt eine Testrate von etwa 50 % für HRD im Jahr 2021 an, sodass sich die Zielpopulation auf 569 Patientinnen im Jahr 2021 reduziert.

Schritt 9) Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Abschließend setzt der pU einen Anteil von 90,3 % weiblichen GKV-Versicherten basierend auf Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [28] und des Statistischen Bundesamtes [29] an. Es resultieren 514 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Herleitung des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Punkte sind kritisch zu sehen:

Zu Schritt 1). Der pU legt als Ausgangsbasis seiner Berechnung neben den Fallzahlen zum Ovarialkarzinom zusätzlich 765 Patientinnen mit Eileiterkarzinom zugrunde. Dabei berücksichtigt er nicht die Fälle mit primärem Peritonealkarzinom.

Die Autoren der Publikation von Buttmann-Schweiger et al. 2019 [30] mit einem Überblick zur Epidemiologie des Ovarialkarzinoms (ICD-Code C56) in Deutschland 2013 / 2014 des RKI weisen auf jährlich zusätzlich etwa 450 Fälle bösartiger Tumoren der Tuben und 300 Fälle bösartiger Tumoren des Peritoneums hin (insgesamt etwa 750 Fälle).

Aufgrund der ähnlichen Größenordnung der vom pU ausgewiesenen Fälle ausschließlich zum Eileiterkarzinom und der oben erwähnten Fallzahlen der Karzinome beider Entitäten (Eileiter und Peritoneum) aus Buttmann-Schweiger et al. 2019 [30] kann die Ausgangsbasis des pU insgesamt trotz der ausgeführten Kritik als plausibel angesehen werden.

Zu Schritt 2) Die Anteile zu den Borderlinetumoren sowie Keimzell- und Keimstrang-Stromatumoren, die der pU von der Zielpopulation abzieht, wurden anhand von Daten aus England bestimmt. Es ist zu beachten, dass der Anteil der Gruppe "sonstige und unspezifische Morphologie" in Höhe von 8 % vollständig der Zielpopulation zugerechnet wird [26]. Generell bleibt unklar, ob die Daten z. B. aufgrund länderspezifischer Unterschiede bei der Diagnose auf die deutsche Bevölkerung übertragbar sind.

Zu Schritt 5) Der vom pU herangezogene Anteilswert zu einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab spiegelt die Versorgungssituation aus dem Jahr 2016 wider. Es ist unter anderem fraglich, ob zum Zeitpunkt der Datenerhebung alle Patientinnen, die für Bevacizumab (in Kombination mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie) infrage kamen, mit einer solchen Therapie behandelt wurden. Auf Basis der Publikation von Harter et al. (2020) mit Daten zu Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ist zu entnehmen, dass der Anteil zur Anwendung von Bevacizumab als primäre Erhaltungstherapie (nach einer platinbasierten Kombinationstherapie) von 54,0 % im Jahr 2012 auf 67,3 % im Jahr 2016 gestiegen ist [31].

Zu Schritt 6) Es resultieren Unschärfen für den Anteilswert zum Ansprechen nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab, da der Therapiebeginn mit Olaparib in der Zulassungsstudie frühestens 3 Wochen und spätestens 9 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie erfolgte [10], das Ansprechen bei der

Herleitung der Zielpopulation jedoch über einen längeren Zeitraum ermittelt wurde (mindestens 3-monatige Progressionsfreiheit).

Zu Schritt 7) Der pU zieht eine internationale randomisierte Studie für die Anteilsbestimmung eines positiven HRD-Status heran. Die Übertragbarkeit dieses Anteilswerts ist unsicher, da zum einen nur ein Teil und zwar 51 der 137 eingeschlossen Zentren sowie 30 % der eingeschlossenen Patientinnen aus Deutschland kamen, siehe dazu Modul 4 A des Dossiers, und zum anderen Daten aus randomisierten Studien nur bedingt auf epidemiologische Fragestellungen übertragbar sind.

Zu Schritt 8) Der pU reduziert die Zielpopulation aufgrund einer Testrate auf HRD. 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.

Zusammenfassende Bewertung

Die Anzahl der GKV-Zielpopulation verdoppelt sich auf 1028 Patientinnen, wenn die vom pU angesetzt Testrate (siehe Herleitungsschritt 7) unberücksichtigt bleibt. Sie könnte sich weiterhin erhöhen, wenn alle Patientinnen, die für eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen, berücksichtigt werden. Darüber hinaus führt insbesondere der vom pU angegebene Anteilswert eines positiven HRD-Status in Höhe von 48 % (siehe Herleitungsschritt 8) zu Unsicherheit.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU diskutiert sowohl die sinkenden Erkrankungsraten des Ovarialkarzinoms seit der Jahrtausendwende als auch einen auf die Anzahl der Patientinnen gegenläufigen Effekt durch die häufige Diagnose im fortgeschrittenem Alter im Zusammenhang mit dem demografischen Wandel. Er geht davon aus, dass sich die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation nur geringfügig verringern wird.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 22 in Verbindung mit Tabelle 23.

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen der Zielpopulation in folgende Subgruppen unterteilt

 Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie und

 Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen.

Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

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 die Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab festgelegt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation kann die Behandlung von Olaparib als Erhaltungstherapie fortgeführt werden "bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahren, 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" [10]. Der pU weist Angaben sowohl für das 1. als auch das 2. Behandlungsjahr aus und gibt hierfür jeweils eine kontinuierliche Behandlungsdauer an.

Für die Ermittlung der Anzahl der Zyklen für Bevacizumab als Kombinationspartner des zu Olaparib bewertenden Arzneimittels und als Monotherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pU die Empfehlungen der Fachinformationen heran [10,11,32]. Sie verweisen auf eine maximale Behandlungsdauer von 15 Monaten oder 22 (3-wöchig) Zyklen für Bevacizumab, bestehend aus einer platinbasierten Kombinationstherapie und anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab (mit und ohne Olaparib). Der pU zieht einen Zeitraum von 5 bis 6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationstherapie [10,11,32,33] von der maximalen Behandlungsdauer von 22 Zyklen für Bevacizumab ab und erhält somit für Bevacizumab in der Erhaltungstherapie eine Behandlungsdauer von 16 bis 17 Zyklen sowohl in der Kombinationstherapie mit Olaparib als auch als Monotherapie.

Das Vorgehen des pU ist insgesamt nachvollziehbar.

Es wird darauf hingewiesen, dass der Therapiebeginn mit Olaparib in der Zulassungsstudie frühestens 3 Wochen und spätestens 9 Wochen nach Abschluss der letzten Chemotherapiegabe begonnen wurde [10]. Die Gabe von Bevacizumab hingegen wurde als Erhaltungstherapie in 3-wöchigen Zyklen fortgeführt [10]. Dies hat zur Folge, dass sich die Zeitpunkte des Therapiebeginns von Olaparib und Bevacizumab in der Erhaltungstherapie unterscheiden und die Kosten entsprechend zeitlich versetzt anfallen können. Der pU geht bei seiner Berechnung von einem gleichzeitigen Beginn der Wirkstoffe in der Erhaltungstherapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Olaparib entsprechen der Fachinformation [10].

Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich nach dem Körpergewicht [11,32]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Frauen gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [34] zugrunde. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Bevacizumab sind korrekt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Olaparib und Bevacizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2020 wieder. Der pU berücksichtigt den zu diesem Datum gültigen Mehrwertsteuersatz von 16 % [35].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Olaparib und für Bevacizumab.

Für Bevacizumab fallen jedoch Kosten für die Verabreichung der Infusion und für die Herstellung der parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin für Olaparib in Höhe von 67 320,99 € jeweils für das 1. und 2. Behandlungsjahr. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel.

Für Bevacizumab als Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels Olaparib und als Monotherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 63 108,48 bis 67 052,76 € für das 1. Behandlungsjahr. Die Therapie mit Bevacizumab wird im 1. Behandlungsjahr abgeschlossen, sodass für diesen Wirkstoff im 2. Behandlungsjahr keine Kosten anfallen. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert unter anderem Kontraindikationen und Therapieabbrüche, die den Versorgungsanteil beeinflussen könnten.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Olaparib in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinationsdefizienz assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA 1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: Olaparib + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO- Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom ^c , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab	■ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^d assoziiert ist		Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. In die Studie PAOLA-1 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen sowie nur wenige Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie (5,6 % in der relevanten Teilpopulation). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie übertragen werden können.
- c. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.
- d. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.

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

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

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

Tabelle 23: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Olaparib in Kombination mit Bevacizumab	erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialem Ovarialkarzinom ^b , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^c assoziiert ist, davon Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen	keine Angabe keine Angabe	Die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation verdoppelt sich auf 1028 Patientinnen, wenn die vom pU angesetzt Testrate unberücksichtigt bleibt. Sie könnte sich weiterhin erhöhen, wenn alle Patientinnen, die für eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen, berücksichtigt werden. Darüber hinaus führt insbesondere der vom pU angegebene Anteilswert eines positiven HRD-Status zu Unsicherheit. Angaben zu der Anzahl der Patientinnen in den Subgruppen lassen sich Modul 3 A des Dossiers nicht entnehmen.

a. Angabe des pU

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

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

c. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1/2-Mutation und / oder genomische Instabilität.

10.03.2021

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel- kosten in € ^{ab}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in ۻ	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimitt	tel					
Olaparib +	erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialem Ovarialkarzinom ^c , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten	1. Jahr 67 320,99 2. Jahr 67 320,99	0	0	1. Jahr 67 320,99 2. Jahr 67 320,99	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel
Bevacizumab Erstlin Kombi Anspre haben	Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem	1. Jahr 63 108,48 bis 67 052,76 2. Jahr 0	0	0	1. Jahr bis 67 052,76 2. Jahr 0	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt.
Zweckmäßige Vergleichsth	erapie					
Bevacizumab	erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialem Ovarialkarzinom ^c , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^d assoziiert ist	1. Jahr 63 108,48 bis 67 052,76 2. Jahr 0	0	0	1. Jahr 63 108,48 bis 67 052,76 2. Jahr 0	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt.

10.03.2021

Tabelle 24: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel- kosten in € ^{ab}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in		Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
--	--	---------------------------------	--	---	--	--	-----------

a. Angaben des pU.

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

b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 % [35].

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

d. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1/2-Mutation und / oder genomische Instabilität.

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Bevor eine Behandlung mit Lynparza und Bevacizumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritoneal-karzinoms begonnen wird, muss eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation und/oder GIS bei den Patientinnen mittels einer validierten Testmethode bestätigt sein.

Die empfohlene Lynparza-Dosis für die Monotherapie oder für die Kombination mit Bevacizumab beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg.

In der Kombination von Lynparza mit Bevacizumab beträgt die Dosis von Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen. Es wird auf die vollständige Fachinformation für Bevacizumab verwiesen.

Patientinnen können die Behandlung mit Lynparza 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 mit Lynparza profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden. Die Gesamtdauer der Behandlung mit Bevacizumab, die sowohl den Zeitraum in Kombination mit Chemotherapie als auch den Zeitraum der Erhaltungstherapie umfasst, beträgt maximal 15 Monate.

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 kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden. Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion 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 ein 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 nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten Cytochrom P450 (CYP)3A-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. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.
- 3. Gotic. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB-IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance [online]. 2020 [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr-e/ctr-view.cgi?recptno=R000022619.
- 4. Arcagy/ Gineco Group. Randomisierte, doppel-blinde, Phase III-Studie mit Olaparib vs. Placebo bei Patientinnen mit fortgeschrittenem FIGO IIIB-IV high-grade serösem oder endometrioidem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom in der Erstlinientherapie in der Kombination mit einer platin-taxanbevacizumab- haltigen Chemotherapie und Bevacizumab als Erhaltungstherapie. (PAOLA-1) [online]. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: http://www.drks.de/DRKS00009557.
- 5. Arcagy Research. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance [online]. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2014-004027-52.
- 6. Arcagy Research. Platine, Avastin and OLAparib in 1st Line (PAOLA-1) [online]. 2020 [Zugriff: 11.12.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477644.
- 7. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med 2019; 381(25): 2416-2428. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911361.
- 8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. März. 2020.
- 9. Myriad Genetics. Myriad myChoice HRD Plus assay [online]. [Zugriff: 10.02.2021]. URL: https://myriad-oncology.com/.

- 10. AstraZeneca. Fachinformation. Lynparza 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November. 2020.
- 11. Roche Registration. Fachinformation. Avastin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar. 2020.
- 12. Goodman MT, Shvetsov YB. Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(1): 132-139. https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0771.
- 13. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 6: vi24-vi32. https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt333.
- 14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
- 15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0 V1-0.pdf.
- 16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97 atezolizumab nutzenbewertung-35a-sgb-v v1-0.pdf.
- 17. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition) [online]. 2001. URL: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf.
- 18. EORTC Quality of Life Group and the Quality of Life Unit. EORTC QLQ-OV28 Scoring Manual [unveröffentlicht].
- 19. Greimel E, Bottomley A, Cull A et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer. Eur J Cancer 2003; 39(10): 1402-1408. https://dx.doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00307-1.
- 20. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage_stufel_node.html.
- 21. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C57, C57.0 [online]. 2020 [Zugriff: 25.09.2020]. URL:
- https://www.krebsregister.bremen.de/auswertungen/datenbank/bremen-bremerhaven.html.
- 22. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C57, C57.0 [online]. 2020 [Zugriff: 25.09.2020]. URL: http://datenabfrage.krebsregister-hamburg.de/.

- 23. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C57, C57.0 [online]. 2020. URL: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/daten/datenbankabfrage.
- 24. Landeskrebsregister NRW. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C57, C57.0 [online]. 2020 [Zugriff: 25.09.2020]. URL: https://www.landeskrebsregister.nrw/krebs-in-nrw/interaktive-datenbankabfrage/.
- 25. Krebsregister Schleswig-Hostein. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C57, C57.0 [online]. 2020 [Zugriff: 25.09.2020]. URL: https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/datenbankabfrage.
- 26. Trent Cancer Registry. Overview of Ovarian Cancer in England: Incidence, Mortality and Survival. 2012.
- 27. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F et al. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung "QS-OVAR". Presented in parts at European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Congress 2019 and published in FRAUENARZT 3/2020. 2020.
- 28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-September 2020. Stand: 30. September 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder-Versicherte/KM1_Januar_bis_Juli_2020.pdf.
- 29. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2020 [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-
 <a href="https://www.d
- 30. Buttmann-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. Onkologe 2019; 25: 92-98. https://dx.doi.org/10.1007/s00761-018-0507-8.
- 31. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Daten der QS-OVAR der AGO Studiengruppe, unterstützt von AGO Kommission OVAR, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Nordost-Deutsche Gesellschaft für Gyn. Onkologie (NOGGO). Frauenarzt 2020; 61(3): 182-188.
- 32. Samsung Bioepis. Fachinformation. Aybintio 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2020.
- 33. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365(26): 2473-2483. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1104390.

- 34. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus Fragen zur Gesundheit Körpermaße der Bevölkerung 2017. Statistisches Bundesamt; 2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf? blob=publicationFile.
- 35. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven; Studie PALOA-1; Datenschnitt 22.03.2020

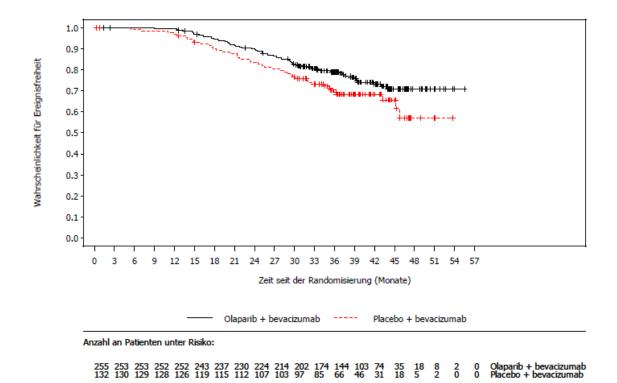


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

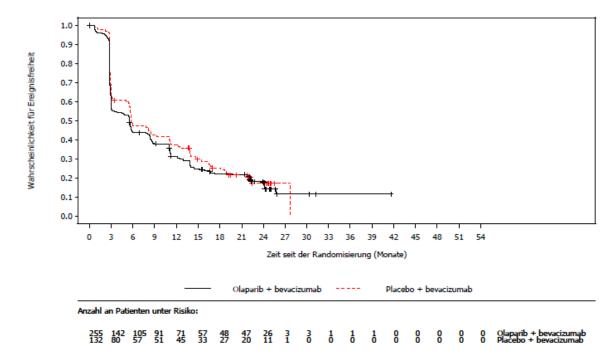


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

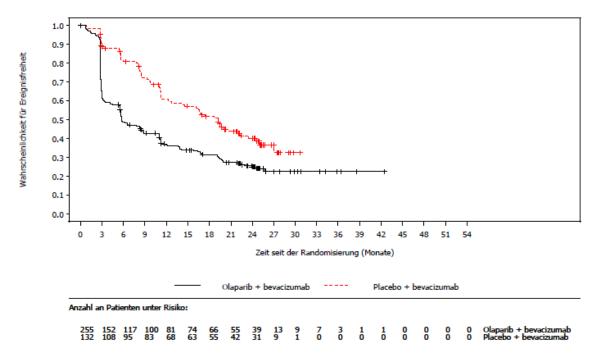


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

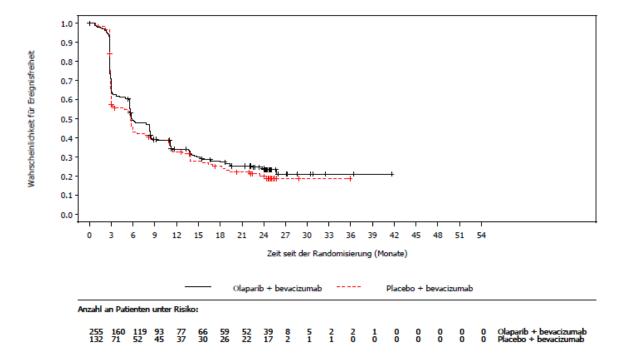


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

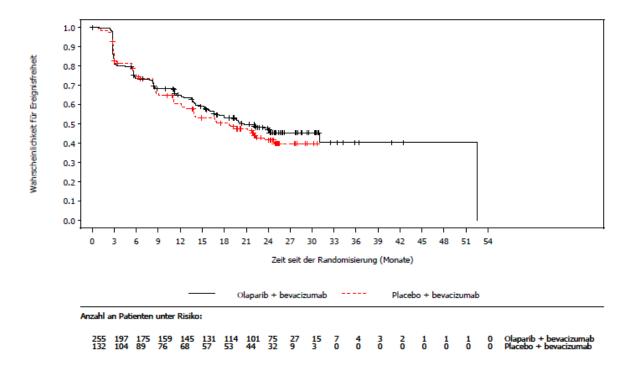


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

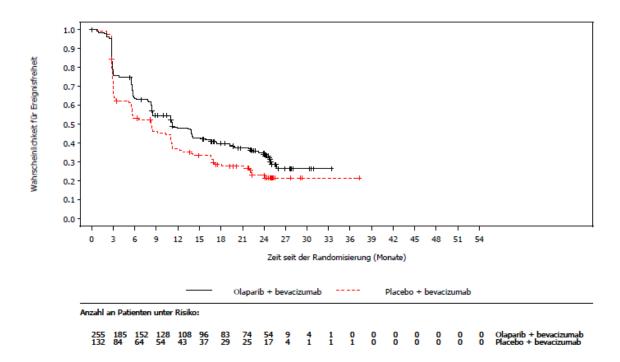


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit den Endpunkt Schlaflosigkeit (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

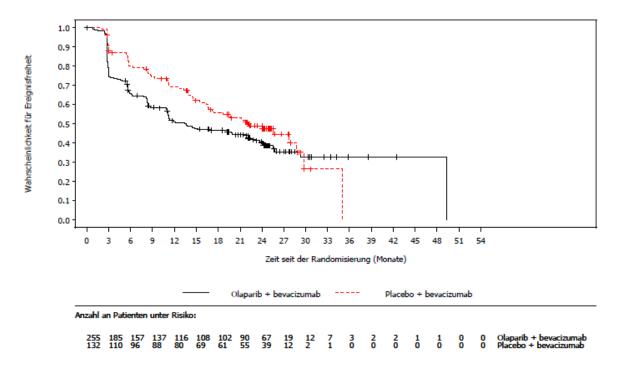


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

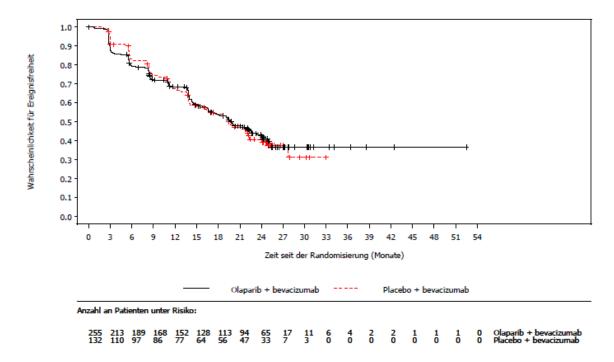


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

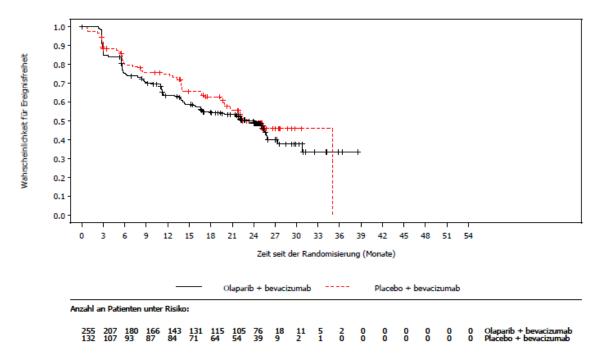


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

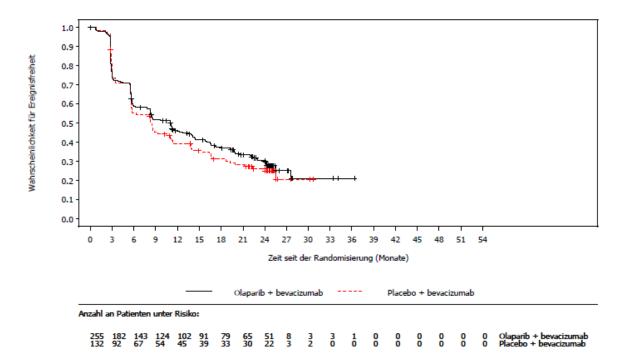


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt abdominale / gastrointestinale Symptome (Symptomskala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

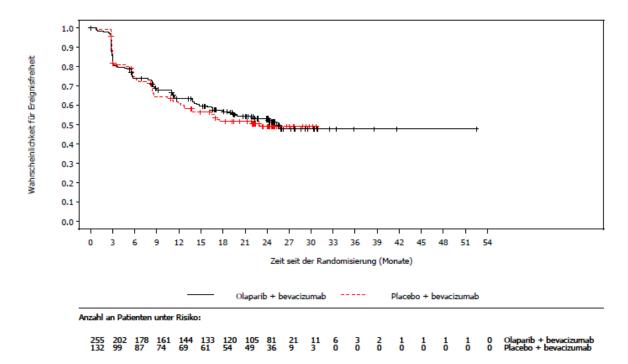


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt periphere Neuropathie (Symptomskala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

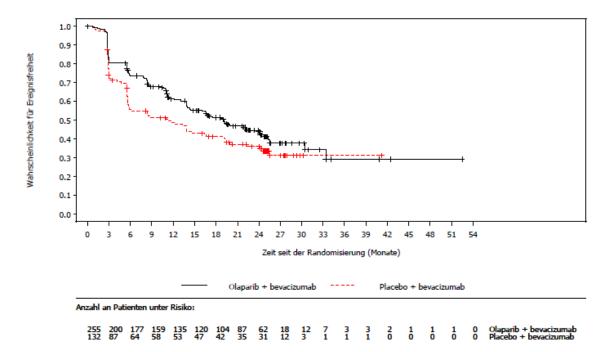


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt hormonelle Symptome (Symptomskala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

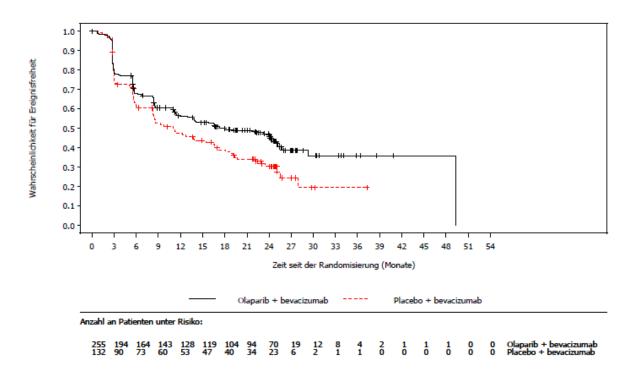


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nebenwirkungen der Chemotherapie (Symptomskala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

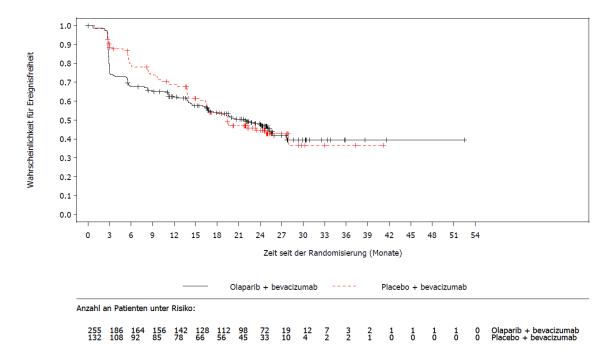


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven den Endpunkt Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 (Symptomskala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

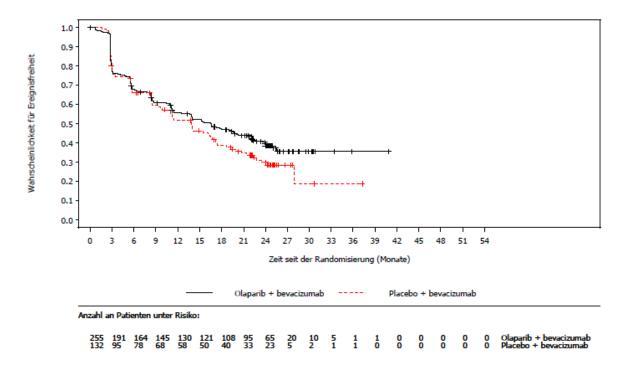


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

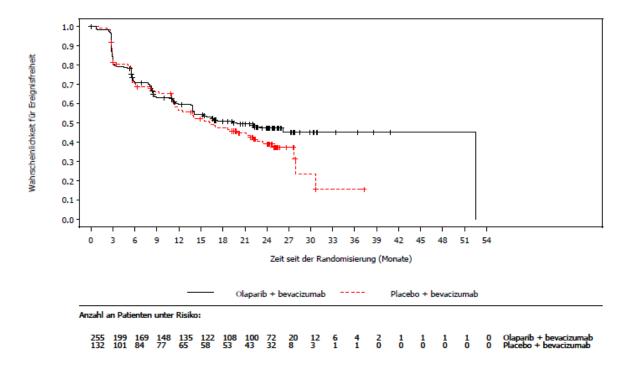


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt physische Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

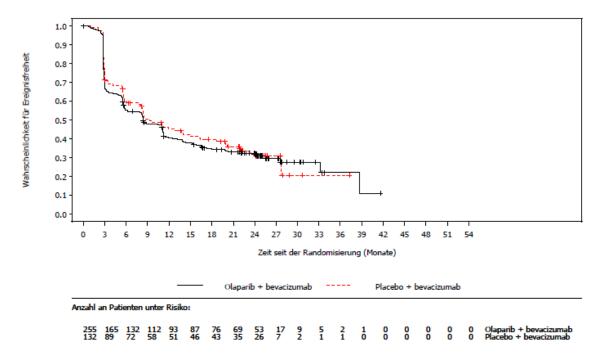


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

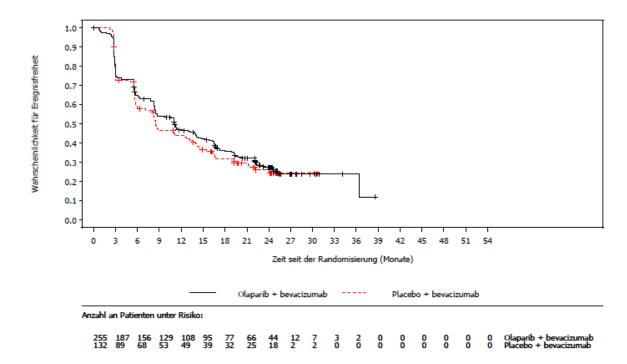


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

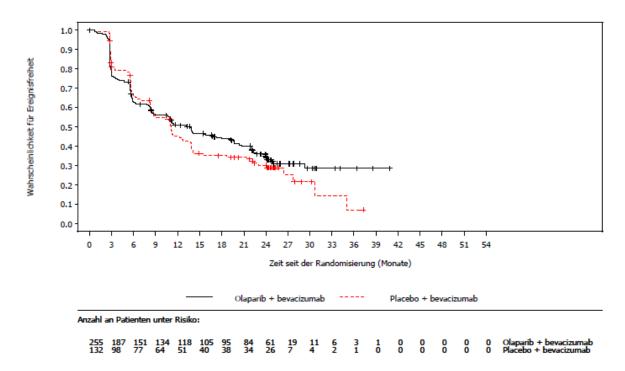


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

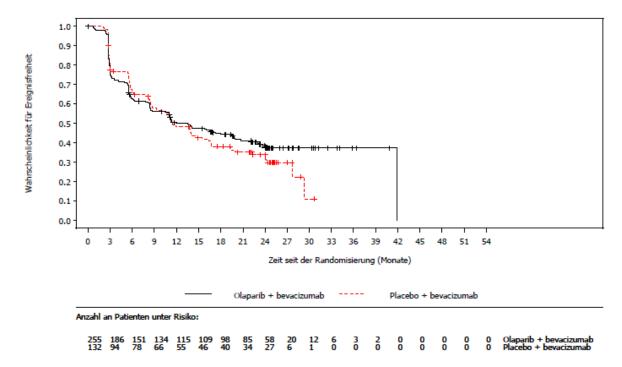


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

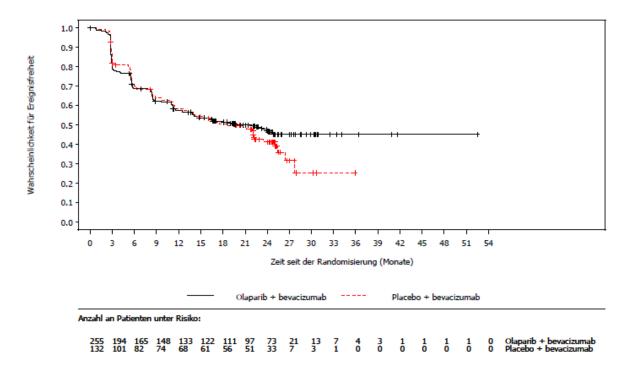


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

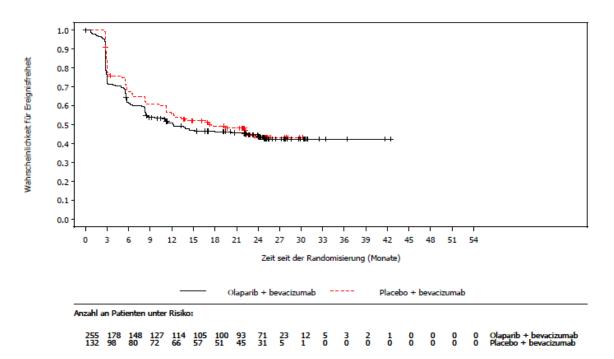


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

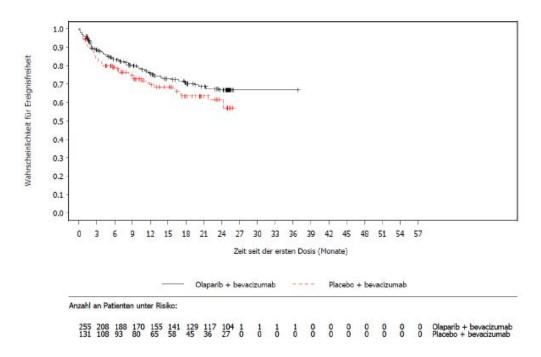


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs

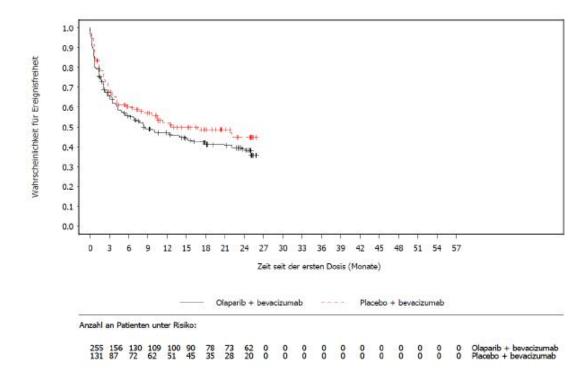


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

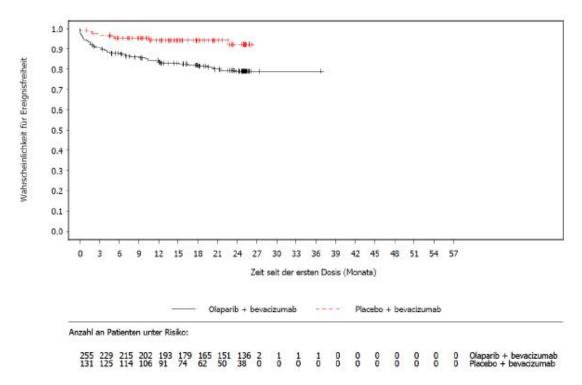


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

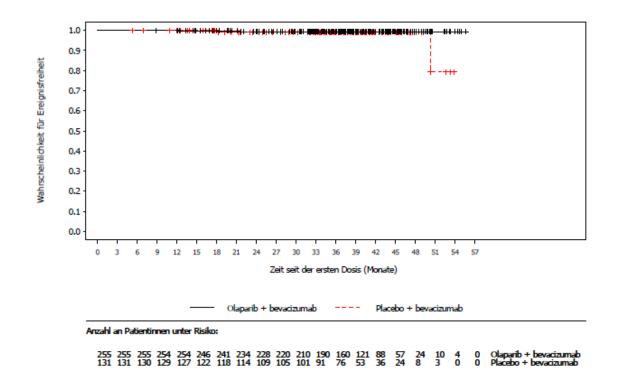


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (PTs, UEs)

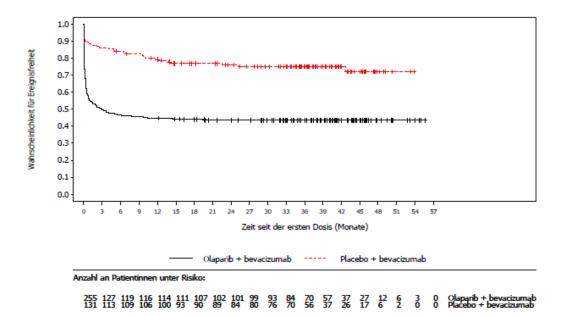
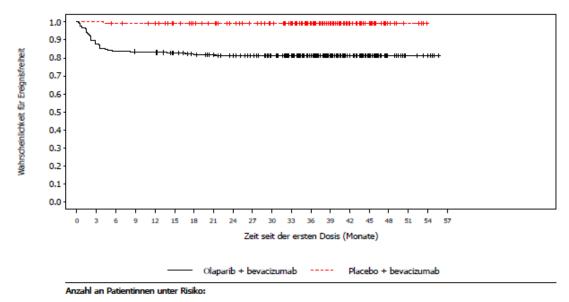
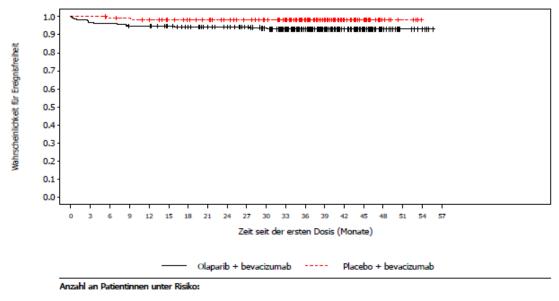


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (PT, UEs)



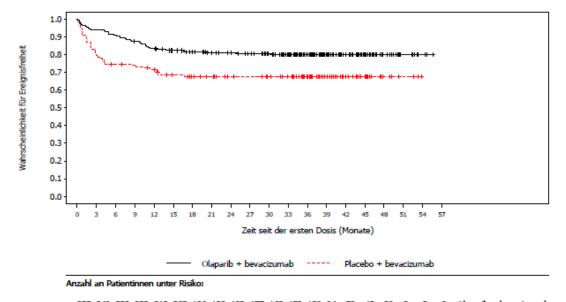
255 224 214 212 211 203 197 191 185 180 170 155 130 97 71 45 18 7 4 0 Claparib + bevacizumab 131 131 129 128 126 121 117 114 109 105 100 90 75 53 36 24 8 4 0 0 Placebo + bevacizumab

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])



255 247 245 241 241 234 228 221 215 208 198 178 149 112 81 51 22 8 4 0 Olaparib + bevacizumab 131 131 129 128 125 121 118 115 110 106 101 91 76 53 36 24 8 4 0 O Placebo + bevacizumab

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue und Asthenie (PTs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])



255 240 232 222 212 203 196 188 182 177 168 152 129 94 70 43 20 8 3 0 Olaparib + bevacizumab 131 104 97 95 90 83 79 76 71 70 67 61 50 34 24 17 6 3 0 O Placebo + bevacizumab

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen; Studie PALOA-1; Datenschnitt 22.03.2020

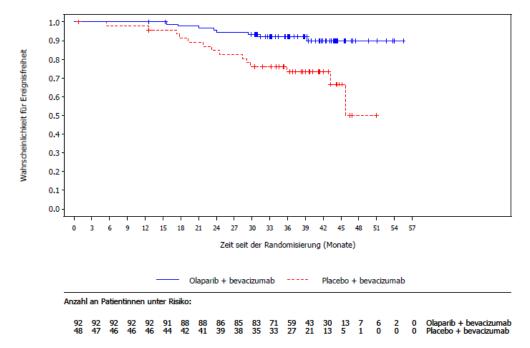


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS])

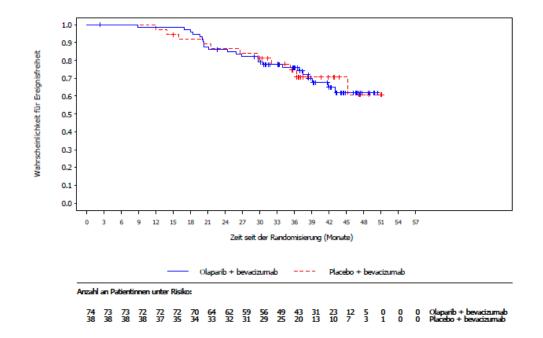


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS])

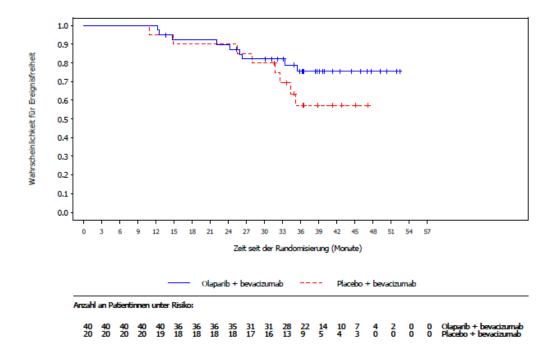


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo])

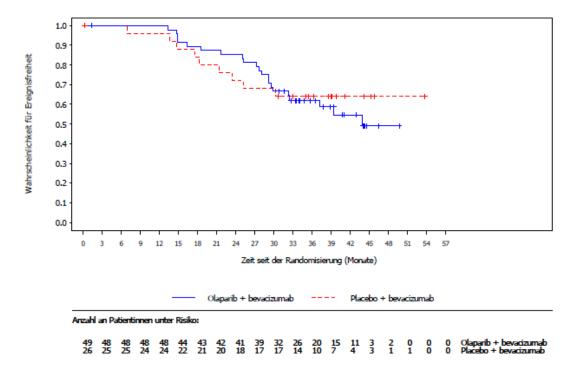


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patientinnen mit partiellen Ansprechen (PR)

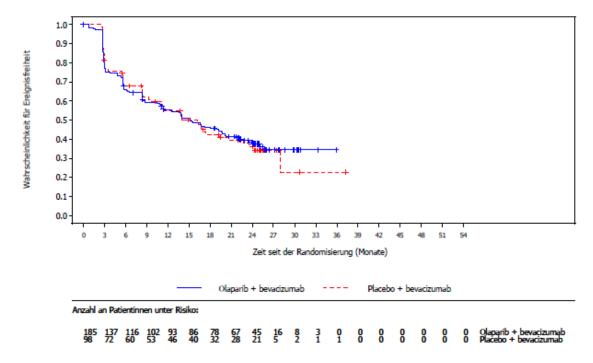


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen mit einem Alter ≤ 65 Jahre)

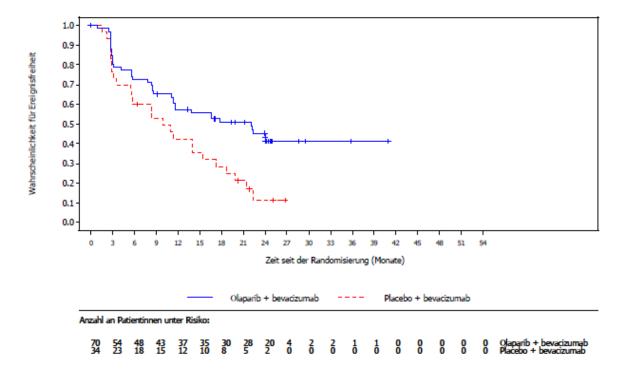


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (Funktionsskala des EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen mit einem Alter > 65 Jahre)

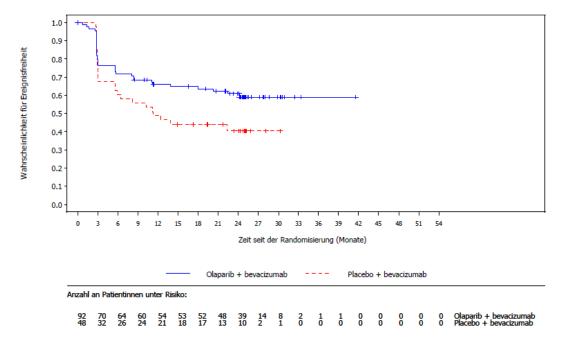


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS])

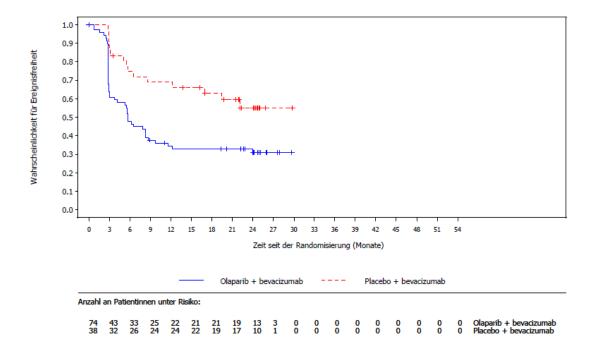


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS])

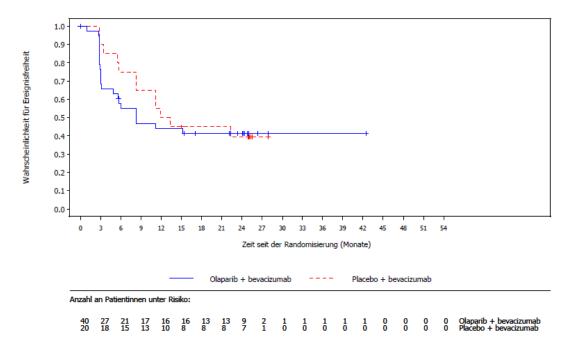


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo])

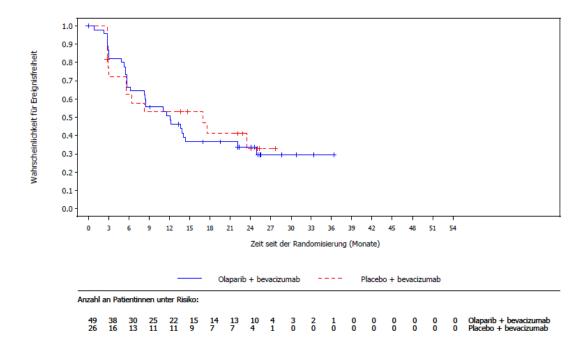


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (Skala des EORTC QLQ-OV28; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Subgruppe der Patientinnen mit partiellen Ansprechen (PR)

Anhang C Forest Plots (Eigene Berechnungen)

Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab OS NED/CR vs PR

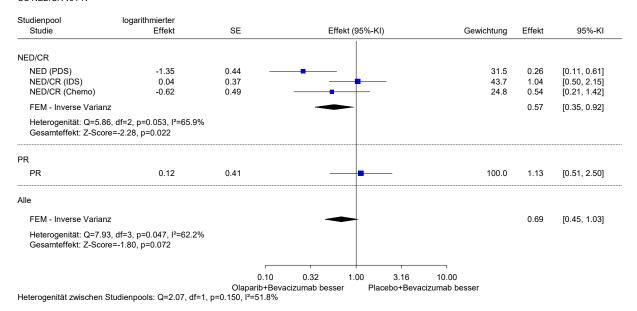


Abbildung 41: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppenkombinationen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) vs. NED / CR (IDS) + PR

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

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie Endpunktkategorie		Olaparib + Bevacizumab		Placebo + Bevacizumab	Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab
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]; p-Wert ^a
		Ereignis n (%)		Ereignis n (%)	
PAOLA-1					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^b					
10 Punkte	255	11,1 [8,3; 13,9] 156 (61,2)	132	16,4 [9,6; 21,9] 78 (59,1)	1,15 [0,87; 1,52]; 0,346
7 Punkte	255	11,1 [8,3; 13,9] 156 (61,2)	132	16,4 [9,6; 21,9] 78 (59,1)	1,15 [0,88; 1,52]; 0,333

a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Erstlinientherapie und tBRCA-Mutationsstatus

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; tBRCA: Tumor-BRCA; VAS: visuelle Analogskala

b. Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 bzw. 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

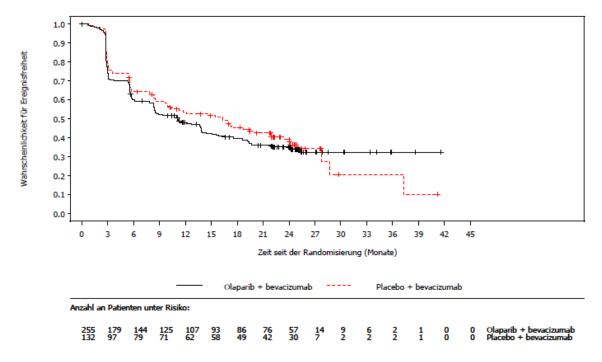


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

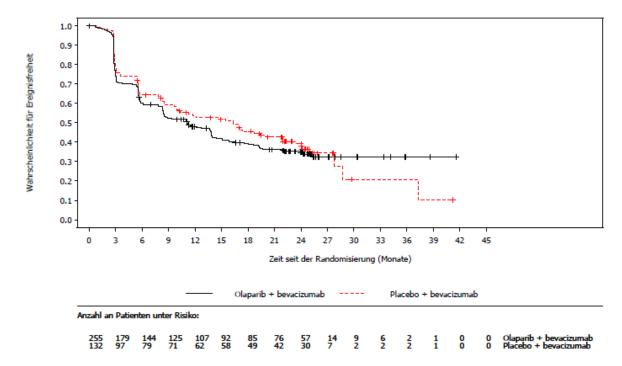


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte)

Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (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 Darstellung von Ereignissen (SOCs / PTs), die bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind und zum Abbruch geführt haben.

UEs, die ohne Zweifel auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, sollten laut Studienprotokoll nicht als UEs gemeldet werden.

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)				
SOC ^b PT ^b	Olaparib + Bevacizumab N = 255	Placebo +Bevacizumab N = 131			
PAOLA-1		<u> </u>			
Gesamtrate UEs	255 (100)	127 (96,9)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	156 (61,2)	57 (43,5)			
Ermüdung	141 (55,3)	44 (33,6)			
Fieber	16 (6,3)	4 (3,1)			
Oedem peripher	15 (5,9)	7 (5,3)			
Schleimhautentzündung	15 (5,9)	4 (3,1)			
Chirurgische und medizinische Eingriffe	10 (3,9)	3 (2,3)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	62 (24,3)	28 (21,4)			
Dyspnoe	22 (8,6)	3 (2,3)			
Epistaxis	18 (7,1)	7 (5,3)			
Husten	11 (4,3)	6 (4,6)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	44 (17,3)	19 (14,5)			
Ausschlag	10 (3,9)	7 (5,3)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (10,6)	24 (18,3)			
Proteinurie	19 (7,5)	19 (14,5)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	148 (58,0)	41 (31,3)			
Anämie	102 (40,0)	12 (9,2)			
Leukopenie	46 (18,0)	11 (8,4)			
Lymphopenie	60 (23,5)	10 (7,6)			
Neutropenie	30 (11,8)	15 (11,5)			
Thrombozytopenie	12 (4,7)	3 (2,3)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	189 (74,1)	83 (63,4)			
Abdominalschmerz	56 (22,0)	32 (24,4)			
Diarrhö	50 (19,6)	25 (19,1)			
Dyspepsie	12 (4,7)	3 (2,3)			
Erbrechen	54 (21,2)	16 (12,2)			
Obstipation	28 (11,0)	15 (11,5)			
Schmerzen Oberbauch	10 (3,9)	4 (3,1)			
Stomatitis	12 (4,7)	2 (1,5)			
Übelkeit	144 (56,5)	30 (22,9)			
Erkrankungen des Nervensystems	87 (34,1)	32 (24,4)			
Dysgeusie	23 (9,0)	2 (1,5)			
Kopfschmerzen	39 (15,3)	22 (16,8)			

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)			
SOC ^b	Olaparib + Bevacizumab	Placebo +Bevacizumab		
PT ^b	N=255	N = 131		
Periphere Neuropathie	22 (8,6)	5 (3,8)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (3,9)	8 (6,1)		
Gefäßerkrankungen	137 (53,7)	82 (62,6)		
Hypertonie	122 (47,8)	78 (59,5)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	128 (50,2)	63 (48,1)		
Bronchitis	13 (5,1)	3 (2,3)		
Gastroenteritis	13 (5,1)	0 (0)		
Harnwegsinfektion	41 (16,1)	12 (9,2)		
Nasopharyngitis	15 (5,9)	10 (7,6)		
Rhinitis	10 (3,9)	4 (3,1)		
Zystitis	11 (4,3)	9 (6,9)		
Psychiatrische Erkrankungen	21 (8,2)	13 (9,9)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	106 (41,6)	57 (43,5)		
Arthralgie	64 (25,1)	30 (22,9)		
Muskelspasmen	11 (4,3)	8 (6,1)		
Myalgie	21 (8,2)	7 (5,3)		
Rückenschmerzen	17 (6,7)	8 (6,1)		
Schmerz in einer Extremität	17 (6,7)	8 (6,1)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (11,8)	9 (6,9)		
Appetit vermindert	23 (9,0)	4 (3,1)		
Untersuchungen	73 (28,6)	29 (22,1)		
Gewicht erhöht	11 (4,3)	10 (7,6)		
Kreatinin im Blut erhöht	13 (5,1)	1 (0,8)		
Neutrophilenzahl erniedrigt	20 (7,8)	6 (4,6)		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (5,9)	9 (6,9)		

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen aufgetreten sind

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

b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Modul 4 des pU übernommen

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)				
SOC ^b	Olaparib + Bevacizumab	Placebo + Bevacizumab			
PT ^b	N=255	N = 131			
PAOLA-1					
Gesamtrate SUEs	73 (28,6)	45 (34,4)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (6,7)	1 (0,8)			
Anämie	13 (5,1)	1 (0,8)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (4,3)	10 (7,6)			
Gefäßerkrankungen	24 (9,4)	16 (12,2)			
Hypertonie	20 (7,8)	16 (12,2)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (4,7)	9 (6,9)			

a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind

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

b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Modul 4 des pU übernommen

Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE \geq 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)				
SOC ^b PT ^b	Olaparib + Bevacizumab N = 255	Placebo + Bevacizumab N = 131			
PAOLA-1	11 - 255	N - 131			
Gesamtrate schwere UEs	147 (57,6)	65 (49,6)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (5,9)	1 (0,8)			
Ermüdung	14 (5,5)	0 (0)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	71 (27,8)	5 (3,8)			
Anämie	47 (18,4)	1 (0,8)			
Lymphopenie	19 (7,5)	3 (2,3)			
Neutropenie	12 (4,7)	1 (0,8)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (11,8)	12 (9,2)			
Gefäßerkrankungen	48 (18,8)	42 (32,1)			
Hypertonie	45 (17,6)	42 (32,1)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (5,5)	10 (7,6)			
Untersuchungen	16 (6,3)	5 (3,8)			

a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % Patientinnen aufgetreten sind

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

b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Modul 4 des pU übernommen

Tabelle 29: Abbruch wegen UE^a – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)			
SOC ^b PT ^b	Olaparib + Bevacizumab N = 255	Placebo + Bevacizumab N = 131		
PAOLA-1				
Gesamtrate UEs	50 (19,6)	8 (6,1)		
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,2)	1 (0,8)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (4,3)	0 (0)		
Anämie	8 (3,1)	0 (0)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (6,3)	2 (1,5)		
Übelkeit	10 (3,9)	1 (0,8)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (1,2)	1 (0,8)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (2,4)	0 (0)		
Ermüdung	4 (1,6)	0 (0)		

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei \geq 1 % der Patientinnen aufgetreten sind.

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

b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Modul 4 des pU übernommen

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (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 "Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen" 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 von Beziehungen". Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wöckel, Achim	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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 von Beziehungen" (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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