

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.10.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel..... | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 12 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen..... | 14 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 28 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 33 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 35 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 12 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 18 |
| Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte | 19 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 31 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 32 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 33 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 34 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BRCA1/2 | Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>) 1/2 |
| CTCAE | Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) |
| CYP | Cytochrom P450 |
| EORTC | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> |
| EQ-5D | EuroQoL (<i>European Profile of Quality of Life</i>)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen |
| FAS | <i>Full-Analysis-Set</i> |
| FIGO | Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIS | Genomische Instabilität |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GM | <i>German Modification</i> |
| HER2 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>) |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| HR-positiv | Hormonrezeptor-positiv |
| HRD | Homologe Rekombinations-Defizienz |
| HRR | Homologe Rekombinationsreparatur |
| ICD | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| ID | Identifikationsnummer |
| ITT | <i>Intention to Treat</i> |
| KI | Konfidenzintervall |
| N | Anzahl Patientinnen in der Analyse |
| n | Anzahl Patientinnen mit Ereignis |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| NC | Nicht berechenbar (<i>Not Calculated</i>) |
| NE | Nicht erreicht |
| OS | Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>) |
| PARP | Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase |
| PDS | Primäroperation (<i>Primary Debulking Surgery</i>) |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>) |
| PFS2 | Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>) 2 |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| QLQ-C30 | <i>30-item Core Quality of Life Questionnaire</i> |
| QLQ-OV28 | <i>Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module</i> |
| RFS | Rezidivfreies Überleben (<i>Recurrence-free Survival</i>) |
| RR | Relatives Risiko |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| tBRCA | Tumor-BRCA |
| TFST | Zeit bis zur ersten Folgetherapie (<i>Time to First Subsequent Therapy</i>) |
| TSST | Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (<i>Time to Second Subsequent Therapy</i>) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| vs. | Versus |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca GmbH |
| Anschrift: | Friesenweg 26 22763 Hamburg |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|----------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca AB |
| Anschrift: | SE-151 85 Södertälje Schweden |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| Wirkstoff: | Olaparib |
| Handelsname: | Lynparza® 100 mg bzw. 150 mg Filmtabletten |
| ATC-Code: | L01XK01 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 35642 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 13704300 13704317 |
| ICD-10-GM-Code | C56, C57.0, C48.1, C48.2 |
| Alpha-ID | I112793, I20720, I20717, I20724, I20723, I20722, I116394, I67970, I128858, I116395, I84533, I20718, I127411, I64305, I127412, I20725, I119958, I116397, I94176, I116396, I78095, I127414, I84110, I116398, I101059, I20716, I20721, I111205, I116400, I84111, I116401, I67686, I116399, I74658, I116404, I84113, I104918, I30228, I30227, I85056, I30230, I30229, I127418, I20052, I30117, I105358, I30115, I30114, I30116, I127389, I131382, I104917, I30109, I102601, I30113, I105561, I85046, I85157, I30111, I30106, I30110 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Lynparza [®] (Filmtabletten) in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die: Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine <i>BRCA1/2</i> -Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1). | 03.11.2020 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). | 08.05.2018 |
| Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutation in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten <i>Setting</i> behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. | 08.04.2019 |
| Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i> -mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. | 12.06.2019 |
| Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn- <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. | 03.07.2020 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|--------------------------------------|
| Lynparza [®] (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (<i>new hormonal agent</i>) umfasste, progredient ist. | 03.11.2020 |
| Lynparza [®] wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn- <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). | 02.08.2022 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind. | Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Das vorliegende Dossier wird eingereicht zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf des Beschlusses vom 03.06.2021 zu Olaparib+Bevacizumab im oben genannten Anwendungsgebiet. Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat im Zuge der Erstellung des ersten Dossiers stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-250). In dessen Rahmen wurde die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt. Dazu führte der G-BA aus, dass die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab nach Zulassungsstatus in Betracht kommt, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltet. In der vorliegenden Indikation kommt Olaparib nur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in Frage, wenn ein Ansprechen (vollständig oder partiell) auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vorliegt. Für das vorliegende Dossier wurde keine erneute Beratung durchgeführt; die zVT ergibt sich aus dem Beschluss des G-BA vom 03.06.2021: *die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab.*

In der Zeit bis zur Einreichung des vorliegenden Dossiers gab es keine neue Evidenz oder keine neuen Erkenntnisse gemäß denen eine andere als die im Beschluss genannte zVT in Betracht käme.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Zusatznutzenbewertung erfolgte anhand der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie PAOLA-1 für die relevante Zielpopulation der Patientinnen mit positivem HRD-Status. Für alle Endpunkte wird jeweils der finale verfügbare Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- Datenschnitt vom 22.03.2020: patientenberichtete Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit (mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI))
- Datenschnitt vom 22.03.2022: Gesamtüberleben, Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung, Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie sowie UESI.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Studie PAOLA-1 weist für Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben für die Zielpopulation nach (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,68 [0,50; 0,94]; $p=0,0169$). Das Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab um 32% reduziert. Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane Gesamtüberleben bei 75,2 Monaten, für Patientinnen im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 57,3 Monaten.

Morbidität

Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidive/PFS und PFS2)

Die Analysen zu Rezidiven/rezidivfreiem Überleben (RFS) wurden für Patientinnen durchgeführt, die nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie keine nachweisbare Erkrankung hatten (81% der Zielpopulation). Hier zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT (RR [95%-KI]: 0,59 [0,50; 0,71]; $p<0,0001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich des RFS lag für Patientinnen ohne nachweisbare Erkrankung nach Platin-basierter Chemotherapie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT vor (HR [95%-KI]: 0,36 [0,27; 0,49]; $p < 0,0001$). Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wurde unter Olaparib+Bevacizumab um 64% reduziert. Das mediane RFS lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 65,7 Monaten und im Kontrollarm bei 18,7 Monaten.

Für das progressionsfreie Überleben (PFS) lag in der gesamten Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT vor (HR [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,55]; $p < 0,0001$). Für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm lag das mediane PFS bei 46,9 Monaten, für Patientinnen im Kontrollarm bei 17,6 Monaten.

Der Unterschied für den Endpunkt PFS2 war in der gesamten Zielpopulation statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,56 [0,42; 0,75]; $p < 0,0001$). Das mediane PFS2 lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 75,2 Monaten und im Kontrollarm bei 37,7 Monaten.

Zeit bis zur Folgetherapie

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) zeigte sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT (HR [95%-KI]: 0,43 [0,33; 0,56]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Olaparib+Bevacizumab 42,2 Monate im Vergleich zu 18,8 Monaten unter zVT.

Für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) zeigte sich in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT (HR [95%-KI]: 0,54 [0,40; 0,71]; $p < 0,0001$). Der Median wurde für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm nach 75,2 Monaten erreicht, im Kontrollarm nach 35,4 Monaten.

Patientenberichtete Morbidität***EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS***

Für die patientenberichteten Endpunkte wurden sowohl die Zeit bis zur ersten als auch die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung berichtet. Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung erfasst eine Verschlechterung, die ab dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums der patientenberichteten Endpunkte bestehen bleibt. Obgleich beide Operationalisierungen patientenrelevant sind, wird der dauerhaften Verschlechterung in diesem speziellen Fall eine höhere Relevanz zugesprochen, da eine Verschlechterung, die über den Erhebungszeitraum anhält, für die Patientinnen als relevanter erachtet wird.

Für den EORTC QLQ-C30 zeigten die Symptomskalen Verstopfung, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten und Schmerzen bezüglich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsrmen. Ein Nachteil in der Einzelsymptomskala

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Appetitverlust wird im Sinne der Nutzenbewertung als nicht relevant bewertet (HR [95%-KI]: 1,42 [1,06; 1,92]; p=0,0227). In der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 1,81 [1,37; 2,42]; p<0,0001) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab gegenüber zVT. Hinsichtlich der Einzelsymptomskala Schlaflosigkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter, allerdings nicht relevanter Vorteil von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95]; p=0,0185).

Für die Analysen Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten sich in den Skalen des EORTC QLQ-C30 für die Symptomskalen Appetitverlust (HR [95%-KI]: 0,60 [0,37; 0,97]; p=0,0322) und Schmerz (HR [95%-KI]: 0,57 [0,40; 0,81]; p=0,0014) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Der Vorteil bei der Symptomskala Schmerz ist als relevant zu bewerten. Hinsichtlich der übrigen Skalen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In den Skalen des EORTC QLQ-OV28 zeigten sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte für die Skalen Hormonelle Symptome (HR [95%-KI]: 0,75 [0,56; 0,996]; p=0,0462) und Nebenwirkungen der Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,997]; p=0,0450) statistisch signifikante, allerdings im Sinne der Nutzenbewertung nicht relevante Vorteile der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Für alle übrigen Skalen (Abdominale/gastrointestinale Symptome, Periphere Neuropathie, Körperbild, Einstellung zur Krankheit/Behandlung, Weitere Einzelfragen) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In Hinblick auf die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten sich für die Skalen des EORTC QLQ-OV28 für die Symptomskalen Abdominale/gastrointestinale Symptome (HR [95%-KI]: 0,56 [0,39; 0,80]; p=0,0011), Körperbild (HR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,84]; p=0,0045) und Nebenwirkungen der Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,48 [0,30; 0,79]; p=0,0029) relevante und statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Hinsichtlich der übrigen Skalen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den durch die Patientin selbst beurteilten Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich bezüglich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 Punkte zeigt die EQ-5D VAS einen statistisch signifikanten allerdings nicht bewertungsrelevanten Unterschied zugunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,995]; p=0,0432).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Ergebnisse zu der Zeit bis zur ersten sowie der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte berichtet.

Bezüglich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung liegen in der Studie PAOLA-1 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich für die Funktionsskalen Physische Funktion (HR [95%-KI]: 0,48 [0,30; 0,77]; p=0,0016), Rollenfunktion (HR [95%-KI]: 0,58 [0,39; 0,87]; p=0,0073) und Emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,63 [0,43; 0,92]; p=0,0156) statistisch signifikante und relevante Vorteile für Olaparib+Bevacizumab gegenüber Placebo+Bevacizumab. Der globale Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen Soziale Funktion und Kognitive Funktion zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheit

Bei den Gesamtraten der nicht schweren unerwünschten Ereignisse (UE) (Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (CTCAE)-Grad 1 oder 2), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden UE (SUE) zeigten sich zum Datenschnitt vom 22.03.2020 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 1-8). Bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT (HR [95%-KI]: 3,14 [1,57; 7,18]; p=0,0017). Für die UESI, welche bis zum Tod oder bis zum finalen Datenschnitt vom 22.03.2022 erhoben wurden, ergaben sich die bekannten Nachteile bezüglich Anämie, Übelkeit, Fatigue/Asthenie, Erbrechen und Neutropenie sowie Vorteile bei Hypertonie, Proteinurie und Arterielle Thromboembolie für die Therapie mit Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT. Es ergaben sich damit keine fazitrelevanten Änderungen gegenüber der ersten Nutzenbewertung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind. | ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Mortalität: Gesamtüberleben (OS) | | | | | | |
| OS | 93/255 (36,5) | 75,2 | 69/132 (52,3) | 57,3 | HR: 0,68 [0,50; 0,94] 0,0169 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| Morbidität | | | | | | |
| Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung | | | | | | |
| PFS | 136/255 (53,3) | 46,9 | 104/132 (78,8) | 17,6 | HR: 0,42 [0,32; 0,55] <0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| Rezidivrate ^a | 97/206 (47,1) | NC | 84/106 (79,2) | NC | RR: 0,59 [0,50; 0,71] <0,0001 | |
| RFS ^a | 97/206 (47,1) | 65,7 | 84/106 (79,2) | 18,7 | HR: 0,36 [0,27; 0,49] <0,0001 | |
| PFS2 | 112/255 (43,9) | 75,2 | 90/132 (68,2) | 37,7 | HR: 0,56 [0,42; 0,75] <0,0001 | |
| Zeit bis zur Folgetherapie | | | | | | |
| TFST | 143/255 (56,1) | 42,2 | 108/132 (81,8) | 18,8 | HR: 0,43 [0,33; 0,56] <0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| TSST | 115/255 (45,1) | 75,2 | 92/132 (69,7) | 35,4 | HR: 0,54 [0,40; 0,71] <0,0001 | |
| Patientenberichtete Morbidität | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b | | | | | | |
| Fatigue | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 199/255 (78,0) | 5,6 | 98/132 (74,2) | 5,7 | HR: 1,10 [0,86; 1,41] 0,4815 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 88/255 (34,5) | 38,7 | 57/132 (43,2) | 25,8 | HR: 0,71 [0,50; 1,003] 0,0479 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevericumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Übelkeit und Erbrechen | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 178/255 (69,8) | 5,8 | 70/132 (53,0) | 19,2 | HR: 1,81 [1,37; 2,42] <0,0001 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 52/255 (20,4) | 52,5 | 29/132 (22,0) | NE | HR 0,90 [0,57; 1,46] 0,6658 | |
| Schmerzen | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 183/255 (71,8) | 5,8 | 95/132 (72,0) | 5,6 | HR: 0,92 [0,72; 1,19] 0,5505 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 78/255 (30,6) | 35,9 | 56/132 (42,4) | 24,9 | HR: 0,57 [0,40; 0,81] 0,0014 | |
| Dyspnoe | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 125/255 (49,0) | 20,7 | 67/132 (50,8) | 18,7 | HR: 0,92 [0,68; 1,25] 0,5796 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 52/255 (20,4) | 52,5 | 36/132 (27,3) | NE | HR: 0,70 [0,45; 1,09] 0,1030 | |
| Schlaflosigkeit | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 159/255 (62,4) | 11,3 | 91/132 (68,9) | 8,3 | HR: 0,73 [0,56; 0,95] 0,0185 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 77/255 (30,2) | 33,4 | 41/132 (31,1) | 28,2 | HR: 0,86 [0,59; 1,28] 0,4502 | |
| Appetitverlust | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 146/255 (57,3) | 13,6 | 65/132 (49,2) | 22,3 | HR: 1,42 [1,06; 1,92] 0,0227 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 41/255 (16,1) | 49,3 | 32/132 (24,2) | 28,7 | HR: 0,60 [0,37; 0,97] 0,0322 | |
| Verstopfung | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 133/255 (52,2) | 19,9 | 69/132 (52,3) | 19,7 | HR: 1,03 [0,77; 1,39] 0,8313 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 66/255 (25,9) | NE | 34/132 (25,8) | 28,7 | HR: 0,99 [0,65; 1,52] 0,9394 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Diarrhö | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 124/255 (48,6) | 24,0 | 58/132 (43,9) | 23,5 | HR: 1,15 [0,84; 1,58] 0,4093 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 34/255 (13,3) | NE | 14/132 (10,6) | NE | HR: 1,06 [0,58; 2,06] 0,8573 | |
| Finanzielle Schwierigkeiten | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 77/255 (30,2) | 38,4 | 48/132 (36,4) | NE | HR: 0,72 [0,50; 1,04] 0,0709 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 31/255 (12,2) | NE | 23/132 (17,4) | NE | HR: 0,60 [0,34; 1,06] 0,0706 | |
| <i>EORTC QLQ-OV28 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b</i> | | | | | | |
| Abdominale/gastrointestinale Symptome | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 169/255 (66,3) | 11,1 | 89/132 (67,4) | 8,3 | HR: 0,88 [0,68; 1,15] 0,3509 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 77/255 (30,2) | 49,3 | 57/132 (43,2) | 25,1 | HR: 0,56 [0,39; 0,80] 0,0011 | |
| Periphere Neuropathie | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 114/255 (44,7) | 25,3 | 58/132 (43,9) | 23,0 | HR: 0,93 [0,68; 1,29] 0,6541 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 49/255 (19,2) | NE | 18/132 (13,6) | NE | HR: 1,36 [0,80; 2,42] 0,2639 | |
| Hormonelle Symptome | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 135/255 (52,9) | 19,1 | 76/132 (57,6) | 11,3 | HR: 0,75 [0,56; 0,996] 0,0462 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 66/255 (25,9) | NE | 37/132 (28,0) | NE | HR: 0,80 [0,54; 1,22] 0,2901 | |
| Körperbild | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 126/255 (49,4) | 21,9 | 71/132 (53,8) | 18,7 | HR: 0,93 [0,70; 1,26] 0,6383 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 50/255 (19,6) | NE | 43/132 (32,6) | 27,8 | HR: 0,55 [0,36; 0,84] 0,0045 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens | |
|--|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | | |
| Einstellung zu Krankheit/Behandlung | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 134/255 (52,5) | 12,2 | 65/132 (49,2) | 17,5 | HR: 1,15 [0,86; 1,57] 0,3624 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 57/255 (22,4) | 52,5 | 38/132 (28,8) | NE | HR: 0,72 [0,47; 1,10] 0,1174 | | |
| Nebenwirkungen Chemotherapie | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 135/255 (52,9) | 17,9 | 82/132 (62,1) | 11,1 | HR: 0,75 [0,57; 0,997] 0,0450 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 39/255 (15,3) | 42,5 | 32/132 (24,2) | NE | HR: 0,48 [0,30; 0,79] 0,0029 | | |
| Einzelfragen | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 127/255 (49,8) | 21,9 | 64/132 (48,5) | 19,4 | HR: 1,01 [0,75; 1,38] 0,9536 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 52/255 (20,4) | NE | 28/132 (21,2) | NE | HR: 0,86 [0,54; 1,40] 0,5342 | | |
| EQ-5D VAS (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 116/255 (45,5) | 25,3 | 58/132 (43,9) | 26,7 | HR: 1,05 [0,77; 1,46] 0,7493 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 39/255 (15,3) | 44,9 | 31/132 (23,5) | NE | HR: 0,61 [0,38; 0,995] 0,0432 | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)^b | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 146/255 (57,3) | 16,6 | 81/132 (61,4) | 13,8 | HR: 0,85 [0,65; 1,12] 0,2343 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 66/255 (25,9) | 38,7 | 40/132 (30,3) | 28,0 | HR: 0,78 [0,52; 1,17] 0,2194 | | |
| Physische Funktion | | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 125/255 (49,0) | 20,0 | 74/132 (56,1) | 16,4 | HR: 0,85 [0,64; 1,14] 0,2790 | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 38/255 (14,9) | 52,5 | 37/132 (28,0) | 28,0 | HR: 0,48 [0,30; 0,77] 0,0016 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Rollenfunktion | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 167/255 (65,5) | 8,4 | 82/132 (62,1) | 9,3 | HR: 1,11 [0,85; 1,46] 0,4501 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 59/255 (23,1) | 44,9 | 46/132 (34,8) | 27,7 | HR: 0,58 [0,39; 0,87] 0,0073 | |
| Kognitive Funktion | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 174/255 (68,2) | 11,1 | 85/132 (64,4) | 8,5 | HR: 0,91 [0,70; 1,19] 0,4835 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 78/255 (30,6) | 30,4 | 46/132 (34,8) | 27,8 | HR: 0,80 [0,55; 1,18] 0,2553 | |
| Emotionale Funktion | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 158/255 (62,0) | 13,8 | 85/132 (64,4) | 11,1 | HR: 0,93 [0,71; 1,22] 0,5708 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 72/255 (28,2) | 41,9 | 48/132 (36,4) | 26,5 | HR: 0,63 [0,43; 0,92] 0,0156 | |
| Soziale Funktion | | | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | 148/255 (58,0) | 13,5 | 81/132 (61,4) | 11,3 | HR: 0,91 [0,69; 1,20] 0,4710 | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | 62/255 (24,3) | 41,9 | 38/132 (28,8) | 29,3 | HR: 0,74 [0,49; 1,13] 0,1504 | |
| Sicherheit | | | | | | |
| UE | 255/255 (100) | 0,2 | 127/131 (96,9) | 0,3 | HR: 1,43 [1,15; 1,80] 0,0023 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) | 108/255 (42,4) | NE | 62/131 (47,3) | NE | HR: 0,93 [0,68; 1,28] 0,6317 | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | 147/255 (57,6) | 8,6 | 65/131 (49,6) | 16,7 | HR: 1,20 [0,90; 1,63] 0,2205 | |
| SUE | 73/255 (28,6) | NE | 45/131 (34,4) | NE | HR: 0,75 [0,52; 1,10] 0,1332 | |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 50/255 (19,6) | NE | 8/131 (6,1) | NE | HR: 3,14 [1,57; 7,18] 0,0017 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie PAOLA-1 Endpunkt | Olaparib+ Bevacizumab | | Placebo+ Bevacizumab | | Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab | Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) | n/N (%) | Median (Monate) | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| <p>Datenschnitt: 22.03.2020 (patientenberichtete Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit abgesehen von UESI) und 22.03.2022 (OS, PFS, PFS2, TFST, TSST und UESI).</p> <p>Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; <i>Safety-Analysis-Set</i> für Sicherheit (Patientinnen mit positivem HRD-Status).</p> <p>Analyse-Set für Rezidive: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status, welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vor Randomisierung ohne nachweisbare Erkrankung waren).</p> <p>Fettdruck zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt an.</p> <p>Verschlechterung: Abnahme bzw. Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28) bzw. um mindestens 15 Punkte (EQ-5D VAS).</p> <p>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte, der Endpunkte zur patientenberichteten Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung. Das RR wurde unter Verwendung eines Log-Binomial-Modells und das dazugehörige 95%-KI mittels <i>Profile-Likelihood</i> berechnet. Der p-Wert basiert auf einem <i>Likelihood-Ratio</i>-Test.</p> <p>Analyse der Sicherheit:</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung und tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung.</p> <p>a: Patientinnen mit positivem HRD-Status, welche nach Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Randomisierung ohne nachweisbare Erkrankung waren (81% der gesamten Zielpopulation).</p> <p>b: Zeit bis zur ersten bzw. dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 bzw. um mindestens 15 Punkte für die EQ-5D VAS.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

Mortalität

Das Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT um 32% reduziert. Die mediane Überlebenszeit wurde unter Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT um 1,5 Jahre verlängert. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt eine im Ausmaß bedeutsame sowie eine im vorliegenden Therapiegebiet noch nie zuvor erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens dar. Es ergibt sich für die gesamte Zielpopulation **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT.

Morbidität

Das Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung stellt für alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, da damit eine Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen sowie die Notwendigkeit einer nachfolgenden Chemotherapie einhergehen. Im Kontext der kurativen Intention der Erstlinien-Therapie bedeutet das Auftreten eines Rezidivs für Patientinnen ohne nachweisbare

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erkrankung nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie das Scheitern des Heilversuchs.

Für mehr als die Hälfte der Patientinnen ohne nachweisbare Erkrankung nach Platin-basierter Chemotherapie im Olaparib+Bevacizumab-Arm konnten Rezidive im Beobachtungszeitraum vermieden und damit die Chance auf Heilung aufrechterhalten werden. Das rezidivfreie Überleben wurde durch Olaparib+Bevacizumab um 3,9 Jahre gegenüber der zVT verlängert. Darüber hinaus konnte mit Olaparib+Bevacizumab das Fortschreiten der Erkrankung gegenüber der zVT für die gesamte Zielpopulation um fast 2,5 Jahre hinausgezögert werden. Die Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie wurde statistisch signifikant um nahezu zwei bzw. mehr als drei Jahre verlängert. Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität zeigt über den Beobachtungszeitraum im Vergleich zur zVT ausschließlich Vorteile für Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab.

Aufgrund dieser nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens wird für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bezüglich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte liegen in der Studie PAOLA-1 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung erfasst, über die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung hinaus, eine Verschlechterung, die ab dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums der patientenberichteten Endpunkte bestehen bleibt.

Im Ergebnis zeigt die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab eine bessere Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum im Vergleich zur zVT.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Sicherheit

Die Therapie mit Olaparib+Bevacizumab zeigte keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen und führt somit keine zusätzlichen nachteiligen Sicherheitssignale in die Erstlinien-Erhaltungstherapie ein. Auftretende UE sind in der Regel leicht bis moderat in ihrer Ausprägung und es besteht in der Praxis bei Gynäkologen und Onkologen langjährige Erfahrung im Umgang mit den Präparaten. So können Nebenwirkungen meist durch Dosisanpassungen und Therapiepausen gehandhabt oder durch Begleitmedikation behandelt werden. Dies wird auch durch den besseren Erhalt der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität über die Dauer der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT bestätigt.

Für den Endpunkt Sicherheit ist ein Zusatznutzen der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Mit der Studie PAOLA-1 liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die eine hohe Aussagesicherheit aufweisen (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität).

Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass die Kombination aus Olaparib+Bevacizumab in der Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms gegenüber der zVT statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile in Hinblick auf ein erheblich verlängertes Gesamtüberleben um im Median 1,5 Jahre und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um im Median nahezu 2,5 Jahre für die gesamte Zielpopulation bietet.

Während Patientinnen unter zVT im Median 37,7 Monate nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie ihr zweites Progressionsereignis erlitten, lebten Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab im Median noch weitere 9,2 Monate progressionsfrei. Für die Mehrheit der Patientinnen unter zVT bedeutete dies den Beginn der dritten Chemotherapie innerhalb von drei Jahren, während Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm im selben Zeitraum nur eine Chemotherapie hatten.

Für Patientinnen ohne nachweisbare Erkrankung nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie wurde das rezidivfreie Überleben um im Median fast vier Jahre gegenüber der zVT verlängert. Für mehr als die Hälfte dieser Patientinnen wurde die Rezidivfreiheit nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie und damit die Chance auf Heilung über fünf Jahre hinaus aufrechterhalten. Dies deckt den Hochrisikozeitraum für das vermehrte Auftreten von Rezidiven von ca. drei Jahren nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie ab.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Erhaltungstherapie bestehend aus Olaparib+Bevacizumab über einen Zeitraum von nur 24 Monaten gegeben wird, ist der anhaltende Effekt der Therapie im Hinblick auf alle Wirksamkeitsendpunkte weit über den Behandlungszeitraum hinaus, bemerkenswert.

Die bedeutsame Verbesserung in allen Wirksamkeitsendpunkten ging mit UE einher, welche aus den Sicherheitsprofilen von Olaparib und Bevacizumab bekannt und kontrollierbar sowie von relativ kurzer Dauer waren. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit Bevacizumab konnte unter der Therapie mit Olaparib+Bevacizumab eine bessere Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sowie im Einklang mit § 5 Abs. 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zeigte sich für Olaparib+Bevacizumab in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** in der Zielpopulation.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für Olaparib+Bevacizumab umfasst erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (Stadieneinteilung der Internationalen Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (FIGO)-Stadien III und IV) *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität (GIS).

Das Ovarialkarzinom stellte in Deutschland im Jahr 2018 mit 7.300 Neuerkrankungsfällen die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau dar. Aufgrund unspezifischer Symptome im Frühstadium sowie fehlender Früherkennungsmöglichkeiten wird die Erkrankung bei ca. 75% aller Patientinnen erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Die Klassifizierung der Ovarialkarzinome wird anhand von Tumorstadien (FIGO), der Histologie sowie der Tumorgrade vorgenommen. Genetische Faktoren spielen bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms eine entscheidende Rolle. Mutationen in Risikogenen, insbesondere BRCA1 und BRCA2, führen zu Defekten in der Fähigkeit zur homologen Rekombinationsreparatur (HRR). Dadurch können aus Zellen bei Anhäufung von weiteren genetischen Defekten Tumore entstehen. Während BRCA1 und BRCA2 wichtige Komponenten der HRR darstellen, können noch weitere Mechanismen zu einer HRD führen. Entsprechend wird eine HRD nicht nur durch den BRCA1/2-Mutationsstatus, sondern auch mittels GIS nachgewiesen. Tumoren mit vorliegender HRD sind potenziell sensitiv gegenüber einer Therapie mit einem Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor. Für Patientinnen mit genetischen Mutationen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei <50 Jahren.

Die Standardtherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ist eine Drei-Säulen-Therapie bestehend aus einer zytoreduktiven Operation, einer Platin-basierten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Chemotherapie sowie einer Erstlinien-Erhaltungstherapie. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie wird bei allen Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium eine zytoreduktive Primäroperation empfohlen. Eine primäre Debulking-Operation (PDS) ist einer Intervall-Operation vorzuziehen. Unabhängig vom Ausgang der Operation wird eine anschließende Platin-haltige Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab empfohlen. In Deutschland hat sich die Dreifachkombination aus Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab inzwischen als Therapiestandard etabliert. Nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie wird die Durchführung einer Erstlinien-Erhaltungstherapie empfohlen. Für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bestehen, abhängig von Vorbehandlung und Biomarker-Status der Patientin, verschiedene Optionen: Eine Fortführung der Behandlung mit Bevacizumab als Monotherapie; eine Monotherapie mit einem PARP-Inhibitor; oder eine Kombinationstherapie aus PARP-Inhibitor und Bevacizumab (Evidenz liegt bisher nur für Olaparib vor).

Die Kombinationstherapie aus Olaparib+Bevacizumab ist zugelassen für Patientinnen mit einem *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom und einer HRD (Nachweis einer BRCA1/2-Mutation und/oder GIS), welche ein Ansprechen auf die Platin-basierte Chemotherapie mit Bevacizumab zeigen. Der Anteil der Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren an allen Patientinnen mit fortgeschrittenem *high-grade* epitheliale Ovarialkarzinom beträgt 48%.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Vor Einführung der PARP-Inhibitoren in die Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms und unter Betrachtung der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten bestand für Patientinnen ein hoher Bedarf an neuen Biomarker-spezifischen Therapieoptionen mit folgenden Eigenschaften:

- Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens
- Eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und somit Verlängerung der progressionsfreien Zeit
- Für Patientinnen, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie ohne nachweisbare Erkrankung sind, die Vermeidung der Entstehung von Rezidiven, um die Chance auf Heilung zu erhalten und den Übergang in die palliative Therapiesituation zu verhindern
- Ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität über einen langen Zeitraum und dabei eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Zulassung von Olaparib in der Erstlinien-Erhaltungstherapie basierend auf den Daten der Studie SOLO1 aus dem Jahr 2019 deckt den therapeutischen Bedarf für Patientinnen mit vorliegender BRCA1/2-Mutation und ohne vorhergehende Therapie mit Bevacizumab ab. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

7-Jahres-Daten der Studie SOLO1 zeigen für Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation einen Vorteil der Olaparib-Monotherapie gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten im Gesamtüberleben. Niraparib wurde 2020 als weiterer PARP-Inhibitor als Monotherapie zur Erstlinien-Erhaltungstherapie unabhängig vom Biomarker-Status zugelassen. Für Niraparib wurde bisher keine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt.

Patientinnen erhalten mit der ebenfalls im Jahr 2020 erfolgten Zulassung der Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab zusätzlich eine hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption mit antitumoraler Wirksamkeit, welche den therapeutischen Bedarf über bestehende Therapiemöglichkeiten hinaus deckt. Dies betrifft auch die Verfügbarkeit einer Erstlinien-Erhaltungstherapie für Patientinnen, die auf die Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angesprochen haben, sowie die Erweiterung der zielgerichteten Therapieoptionen für diese Patientinnen über den BRCA1/2-Mutationsstatus hinaus auf Patientinnen mit Nachweis einer GIS.

Die Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab führt als dritte Säule der Primärtherapie für Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation und/oder GIS nach einer zweijährigen Behandlung in der Erstlinientherapie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Lebensqualität wird im Vergleich zur zVT über die Therapiedauer besser erhalten. Das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung kann im Beobachtungszeitraum vermieden und die Chance auf Heilung erhalten werden (siehe Modul 4 A des vorliegenden Dossiers).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind. | 1.030-1.252 |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|---|---|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind. | Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. | Erheblich | 1.030-1.252 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind. | Olaparib <u>1. Jahr:</u> 60.808,09 € <u>2. Jahr:</u> 60.808,09 € Bevacizumab <u>1. Jahr:</u> 63.644,66 € <u>2. Jahr:</u> - |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population/ Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|---|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind. | Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab | Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 | <u>1. Jahr:</u> 63.644,66 € <u>2. Jahr:</u> - ^b |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Nach Beendigung der Bevacizumab-Gabe ist für die Patientinnen gemäß der S3-Leitlinie eine symptomorientierte Nachsorge empfohlen. Die Nachsorge umfasst die Erkennung von Rezidiven, das Angebot und die Einleitung rehabilitativer Maßnahmen, die psychosoziale Betreuung sowie den Einsatz von Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität. Die dadurch entstehenden Kosten der zVT im zweiten Behandlungsjahr sind daher patientenindividuell unterschiedlich und nicht genau bezifferbar.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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 Peritonealkarzinoms begonnen wird, muss eine pathogene oder vermutlich pathogene *BRCA1/2*-Mutation und/oder genomische Instabilität bei den Patientinnen bestätigt sein, bestimmt mittels einer validierten Testmethode.

Die empfohlene Lynparza-Dosis für die Monotherapie oder für die Kombination mit Bevacizumab oder endokriner Therapie beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Wenn Lynparza in Kombination mit Bevacizumab angewendet wird, 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.

Die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 6 Monate 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.