

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

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A22-117

Version: 1.0

Stand: 30.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1510

# 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

31.10.2022

## Interne Projektnummer

A22-117

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Volker Heilmann

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.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

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

- Ivona Djuric
- Christiane Balg
- Katharina Hirsch
- Anne Hüning
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- 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

	<b>Seite</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>3</b>
<b>2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>4</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>II.1</b>

## 1 Hintergrund

### 1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Olaparib in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von 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. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine Mutation in den Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Genen 1 oder 2 (BRCA 1/ 2) und / oder genomische Instabilität.

### 1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib (in Kombination mit Bevacizumab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2022 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2020 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 03.06.2021 eine Befristung des Beschlusses zunächst bis zum 01.10.2022 aus [1,2], die daraufhin auf den 01.12.2022 verlängert [3,4] und anschließend wieder auf den 01.11.2022 verkürzt wurde [5,6]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Olaparib (in Kombination mit Bevacizumab) erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Olaparib (in Kombination mit Bevacizumab) im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 03.06.2021 [2] sollten für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die für März 2022 erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PAOLA-1 vorgelegt werden.

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 eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

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

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

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

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

#### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [7]). Kommentare zum Dossier und 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 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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](http://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
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja



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?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis.....	I.3
I Abbildungsverzeichnis.....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.19
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.21
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.21
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.22
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.37
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.37
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.41
I 4.3 Ergebnisse .....	I.43
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.52
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.57
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.57
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.63
I 6 Literatur.....	I.67
I Anhang A Suchstrategien.....	I.72
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten .....	I.73
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.73
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.74
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	I.81
I Anhang B.4 Nebenwirkungen .....	I.85
I Anhang B.5 Subgruppenanalysen .....	I.89
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.92
I Anhang D Forest Plot zum Endpunkt Gesamtüberleben (eigene Berechnungen) .....	I.98
I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten PFS und PFS2 .....	I.99
I Anhang E.1 Subgruppenergebnisse .....	I.99
I Anhang E.2 Kaplan-Meier-Kurven.....	I.101
I Anhang E.3 Forest Plots (eigene Berechnungen) .....	I.106
I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.107

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib + Bevacizumab.....	I.10
Tabelle 3: Olaparib + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .	I.18
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib + Bevacizumab.....	I.19
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab .....	I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab .....	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab.....	I.24
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab.....	I.27
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab .....	I.28
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab.....	I.32
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab, Datenschnitt vom 22.03.2022 ....	I.34
Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab .....	I.35
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab .....	I.38
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab.....	I.42
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab.....	I.44
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab.....	I.47
Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab .....	I.53
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab .....	I.58
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab .....	I.64

Tabelle 20: Olaparib + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.66
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab, Datenschnitt vom 22.03.2020 .....	I.93
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab, Datenschnitt vom 22.03.2020 .....	I.95
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab, Datenschnitt vom 22.03.2020 .....	I.96
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab, Datenschnitt vom 22.03.2020 .....	I.97
Tabelle 25: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab .....	I.99

**I      Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – Datenschnitt 22.03.2022 .....	I.73
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.74
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.74
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.75
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.75
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.76
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.76
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.77
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.77
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt abdominale / gastrointestinale Symptome (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.78
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.78
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt hormonelle Symptome (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.79
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkungen der Chemotherapie (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.79
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einzelfragen (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.80
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.80

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.81
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.81
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.82
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.82
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.83
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.83
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.84
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.84
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.85
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – Datenschnitt 22.03.2020.....	I.85
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.86
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.86
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.87
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.87
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ermüdung (PT, schwere UEs) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.88
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.88
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Alter < 65 Jahre – Datenschnitt 22.03.2020.....	I.89



Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Alter $\geq 65$ Jahre – Datenschnitt 22.03.2020.....	I.89
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), NED [PDS] – Datenschnitt 22.03.2020.....	I.90
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), NED / CR (IDS) – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.90
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), NED / CR (Chemo) – Datenschnitt 22.03.2020.....	I.91
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), PR – Datenschnitt 22.03.2020 .....	I.91
Abbildung 38: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppenkombinationen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) vs. NED / CR (IDS) + PR ....	I.98
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS, NED (PDS) – Datenschnitt 22.03.2022 .....	I.101
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS, NED / CR (IDS) – Datenschnitt 22.03.2022 .....	I.102
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS, NED / CR (Chemo) – Datenschnitt 22.03.2022 .....	I.103
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS, PR – Datenschnitt 22.03.2022...	I.103
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS2, NED (PDS) – Datenschnitt 22.03.2022 .....	I.104
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS2, NED / CR (IDS) – Datenschnitt 22.03.2022 .....	I.104
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS2, NED / CR (Chemo) – Datenschnitt 22.03.2022 .....	I.105
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS2, PR – Datenschnitt 22.03.2022.	I.105
Abbildung 47: Subgruppenanalyse für den Endpunkt PFS für die Subgruppenkombinationen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) vs. NED / CR (IDS) + PR ..	I.106
Abbildung 48: Subgruppenanalyse für den Endpunkt PFS2 für die Subgruppenkombinationen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) vs. NED / CR (IDS) + PR ..	I.106

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BRCA	Breast Cancer Susceptibility 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
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIS	Genomic Instability Score
HRD	homologe Rekombinationsdefizienz
IDS	Intervall debulking Surgery (Intervalloperation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	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)
PFS2	Progression-free Survival 2 (progressionsfreies Überleben 2)
PR	Partial Response (partiell 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
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tBRCA	Tumor-BRCA
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	visuelle Analogskala

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib (in Kombination mit Bevacizumab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2022 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2020 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 03.06.2021 eine Befristung des Beschlusses zunächst bis zum 01.10.2022 aus, die daraufhin auf den 01.12.2022 verlängert und anschließend wieder auf den 01.11.2022 verkürzt wurde.

Für die erneute Nutzenbewertung von Olaparib (in Kombination mit Bevacizumab) nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PAOLA-1 vorgelegt werden.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (im Folgenden 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib + Bevacizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom <sup>b</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status <sup>c</sup> assoziiert ist	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>c. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz</p>	

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.

### Studienpool und Studiendesign

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 vorangegangenen Chemotherapie auf einen Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Event(CTCAE)-Grad  $\leq 1$  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 Bevacizumabtherapie oder auf eine alleinige Fortführung der Bevacizumabtherapie 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 Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

### ***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 Interventionsarm mit Olaparib + Bevacizumab und 132 Patientinnen im Vergleichsarm mit Placebo + Bevacizumab.

### ***Datenschnitte***

Für die Studie liegen Daten zu 4 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
- 4. Datenschnitt vom 22.03.2022: a priori geplante finale Analyse für das Gesamtüberleben

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen für den 3. Datenschnitt vor, da die Beobachtung zu diesem Datenschnitt für alle Patientinnen bereits abgeschlossen war. Für den Endpunkt Gesamtüberleben und für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESIs) legt der pU Ergebnisse für den finalen Datenschnitt vom 22.03.2022 vor, da diese Endpunkte bis zum Tod oder bis zur finalen Analyse nachbeobachtet wurden. Die vom pU vorgelegten Daten der Datenschnitte vom 22.03.2020 und vom 22.03.2022 dienen als Grundlage für die Nutzenbewertung.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu den UESIs myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, sowie zum Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs und zu den weiteren spezifischen UEs wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch bewertet. Für die Ergebnisse der spezifischen UEs Übelkeit (bevorzugter Begriff [PT], UEs) und Anämie (PT, schwere UEs) ist trotz eines hohen Verzerrungspotenzials aufgrund der Größe des Effekts, welcher sich jeweils bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt, von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie (zusammengefasste Subgruppen NED [PDS] + NED / CR [Chemo] bzw. NED / CR [IDS] + PR) vor. 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. 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 für diese Patientinnen nicht belegt.

### **Morbidität**

*Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30])*

#### Übelkeit und Erbrechen

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

#### Schlaflosigkeit

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

#### Appetitverlust

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

#### Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung und Diarrhö

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

*Symptomatik (EORTC Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28 [EORTC QLQ-OV28])**Hormonelle Symptome und Nebenwirkungen der Chemotherapie*

Für die Endpunkte hormonelle Symptome und Nebenwirkungen der Chemotherapie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied 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. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Abdominale / gastrointestinale Symptome, periphere Neuropathie und Einzelfragen*

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

*Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])*

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

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität****EORTC QLQ-C30**Globaler Gesundheitsstatus*

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen  $\geq 65$  Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab. Für Patientinnen  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion*

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



## *EORTC QLQ-OV28*

### *Sexuelle Funktion*

Für den Endpunkt sexuelle Funktion liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Körperbild*

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

### *Einstellung bez. Krankheit / Behandlung*

Für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie. 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.

## ***Nebenwirkungen***

### *SUEs und schwere UEs*

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich 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. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

### *Spezifische UEs*

#### *Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (jeweils SUEs)*

Für die Endpunkte myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich 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.

#### Pneumonitis

Für den Endpunkt Pneumonitis liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich 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 (UEs) und Anämie (schwere UEs)

Für die Endpunkte Übelkeit (UEs) und Anämie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

#### Ermüdung (schwere UEs)

Für den Endpunkt Ermüdung (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

#### Hypertonie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Hypertonie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für 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 des Wirkstoffs Olaparib (in Kombination mit 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. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (Nebenwirkungen: bis zum Behandlungsende [zuzüglich 30 Tage]; Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: bis zu 2 Jahre nach Studienbeginn).

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden für die Subgruppen der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) getrennt von den Subgruppen der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und der 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]) zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigt sich in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß. Demgegenüber stehen mehrere Anhaltspunkte für bzw. Hinweise auf negative Effekte von beträchtlichem bis erheblichem bzw. nicht quantifizierbarem Ausmaß in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte jedoch nicht vollständig infrage. Insgesamt ergibt sich 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 Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß. Demgegenüber stehen mehrere Anhaltspunkte für bzw. Hinweise auf negative Effekte von beträchtlichem bis erheblichem bzw. nicht quantifizierbarem Ausmaß in den Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation), nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) ergibt sich insgesamt 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom <sup>c</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status <sup>d</sup> assoziiert ist	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</li> <li>▪ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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 <math>\geq 2</math> bzw. Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie übertragen werden können.</p> <p>c. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>d. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.</p> <p>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</p>		

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

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (im Folgenden 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib + Bevacizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom <sup>b</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status <sup>c</sup> assoziiert ist	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab
<p>a. Dargestellt ist 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.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique;  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz</p>	

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 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 10.10.2022)
- bibliografische Recherche zu Olaparib + Bevacizumab (letzte Suche am 10.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Olaparib + Bevacizumab (letzte Suche am 11.08.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Olaparib + Bevacizumab (letzte Suche am 11.08.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Olaparib + Bevacizumab (letzte Suche am 15.11.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 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	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
GINECO-OV125b (PAOLA-1 <sup>d</sup> )	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja [8-11]	ja [12-15]	ja [2,16,17]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen

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

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
PAOLA-1	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen <sup>b</sup> mit einem neu diagnostizierten, fortgeschrittenen (FIGO-Stadien IIIB-IV <sup>c</sup> ) high-grade serösen oder endometrioidem <sup>d</sup> Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und / oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer platin- / taxanbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab <sup>e</sup> ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Olaparib + Bevacizumab (N = 537) Placebo + Bevacizumab (N = 269)  davon relevante Teilpopulation <sup>f</sup> : Olaparib + Bevacizumab (n = 255) Placebo + Bevacizumab (n = 132)	Screening: ≤ 28 Tage vor Randomisierung <sup>g</sup>  Behandlung: ▪ mit Olaparib bzw. Placebo bis zu 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST <sup>h</sup> ▪ mit Bevacizumab bis zu insgesamt 15 Monaten <sup>i</sup>  Beobachtung <sup>j</sup> : 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 <sup>k</sup> –laufend <sup>l</sup>  Datenschnitte: 22.03.2019 <sup>m</sup> 30.09.2019 <sup>n</sup> 22.03.2020 <sup>o</sup> 22.03.2022 <sup>p</sup>	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs



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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. ECOG-PS <math>\leq</math> 1 und normale Knochenmarks- und Organfunktion</p> <p>c. gemäß FIGO-Klassifizierung von 1988 [17], entsprechend den Stadien III bis IV der aktuellen FIGO-Klassifizierung [18]</p> <p>d. oder anderem epithelialen, nicht muzinösen Ovarialkarzinom beim Vorliegen einer Keimbahnmutation in BRCA 1- oder BRCA 2-Gen</p> <p>e. Patientinnen mussten vor der Randomisierung <math>\geq</math> 3 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den 3 letzten Zyklen der Platin-basierten 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.</p> <p>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 <math>\geq</math> 42 [19].</p> <p>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 aufgelöst sein (ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie).</p> <p>h. Patientinnen, die nach Überzeugung der Studienärztin / des Studienarztes weiteren Nutzen aus einer fortgeführten Behandlung ziehen, können über den Zeitraum von 2 Jahren oder nach Progression weiterbehandelt werden.</p> <p>i. inklusive der Gaben während der Vorbehandlung</p> <p>j. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 13 beschrieben.</p> <p>k. Einschluss der 1. Patientin 07/2015. Einschluss der letzten Patientin 09/2017.</p> <p>l. Gemäß Angaben des pU ist die Studie formal noch nicht beendet.</p> <p>m. finale PFS-Analyse (geplant nach 458 Ereignissen für PFS)</p> <p>n. regulatorisch veranlasster Datenschnitt</p> <p>o. finale PFS2-Analyse (geplant nach 411 Ereignisse für PFS2 oder spätestens 1 Jahr nach finaler PFS-Analyse), Interimsanalyse für das Gesamtüberleben; für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer den UESI) war die Beobachtung zu diesem Datenschnitt bereits abgeschlossen. Für diese Endpunkte wird dieser Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen</p> <p>p. finale Analyse des Gesamtüberlebens (geplant ab ca. 60 % Datenreife oder spätestens 3 Jahre nach finaler PFS-Analyse); für die vorliegende Nutzenbewertung relevanter Datenschnitt für die Endpunkte Gesamtüberleben und in der Studie als UESIs erhobene spezifische UEs</p> <p>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; UESI: UEs von speziellem Interesse</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
PAOLA-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 600 mg/Tag Olaparib, (2-mal täglich 2 Filmtabletten a 150 mg), oral zur gleichen Tageszeit<sup>a</sup> mit 12 Stunden Abstand</li> <li>▪ 15 mg/kg Bevacizumab i. v. alle 3 Wochen für insgesamt 15 Monate / 22 Zyklen<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo, (2-mal täglich), oral zur gleichen Tageszeit<sup>a</sup> mit 12 Stunden Abstand</li> <li>▪ 15 mg/kg Bevacizumab i. v. alle 3 Wochen für insgesamt 15 Monate / 22 Zyklen<sup>b</sup></li> </ul>
Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Toxizität möglich <sup>c</sup>		
<b>Vorbehandlung</b>		
<b>Erforderlich:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 6–9 Zyklen einer platin- / taxanbasierten Chemotherapie<sup>d</sup></li> <li>▪ ≥ 3 Zyklen Bevacizumab zusammen mit den letzten 3 Zyklen der platinbasierten Chemotherapie<sup>e</sup></li> </ul>		
<b>Nicht erlaubt</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor, einschließlich Olaparib</li> <li>▪ Behandlung mit einer Prüfmedikation während der Erstlinienchemotherapie</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b>		
<b>Erlaubt</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche Medikation, mit Ausnahme der benannten nicht erlaubten Begleitbehandlungen, die nach der Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes für das Wohlergehen der Patientin notwendig sind und nicht die Behandlung mit der Studienmedikation beeinträchtigen</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubt</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Krebstherapie, d. h. Chemotherapie, Immuntherapie, Hormontherapie, Radiotherapie, Therapie mit antineoplastischen Medikamenten, biologische Therapien oder neuartige Wirkstoffe</li> <li>▪ Lebendvakzine</li> <li>▪ CYP3A4-Inhibitoren</li> </ul>		
<p>a. bei Nichteinhalten der Einnahmezeit kann die verpasste Medikamentenaufnahme nur innerhalb von 2 Stunden nachgeholt werden</p> <p>b. inklusive der Gaben während der Vorbehandlung</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>e. bei Patientinnen mit IDS mindestens 2 Zyklen Bevacizumab zusammen mit den letzten 3 Zyklen der platinbasierten Chemotherapie</p> <p>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</p>		

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 vorangegangenen Chemotherapie auf einen Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Event(CTCAE)-Grad  $\leq 1$  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 [20,21]. 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 Prüffärztin bzw. des Prüfarztes weiterhin von der Therapie profitierte. Die Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation waren im Studienprotokoll nicht vorgegeben, sodass jegliche medizinische Intervention frei im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes zusammen mit der Patientin festgelegt wurde (siehe Tabelle 11). Dazu war eine Entblindung der Patientinnen und Prüffärztinnen bzw. Prüffärzte im Studienprotokoll nicht vorgesehen.

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

### **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 [19]. 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 Interventionsarm mit Olaparib + Bevacizumab und 132 Patientinnen im Vergleichsarm mit Placebo + Bevacizumab.

### **Datenschnitte**

Für die Studie liegen Daten zu 4 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
- 4. Datenschnitt vom 22.03.2022: a priori geplante finale Analyse für das Gesamtüberleben

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (bis auf die Ergebnisse zu den UEs von speziellem Interesse [UESI]) für den 3. Datenschnitt vor, da die Beobachtung zu diesem Datenschnitt für alle Patientinnen bereits abgeschlossen war. Für den Endpunkt Gesamtüberleben und UESIs legt der pU Ergebnisse für den finalen Datenschnitt vom 22.03.2022 vor, da diese Endpunkte bis zum Tod oder bis zur finalen Analyse

nachbeobachtet wurden. Die vom pU vorgelegten Daten der Datenschnitte vom 22.03.2020 und vom 22.03.2022 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	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>PAOLA-1</b>	
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
EORTC QLQ-OV28	bis 2 Jahre nach Studienbeginn
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
UESIs <sup>a</sup>	bis zum Tod oder finaler Analyse
<p>a. In der Studie als UESIs vorab festgelegte spezifische UEs sollten bis zum Tod oder bis zur finalen Analyse nachbeobachtet werden. Gemäß Modul 4 A wurden die folgenden UEs als UESIs erfasst: myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, sekundäre Neubildungen und Pneumonitis, 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. Eine systematische Nachbeobachtung bis zum Tod oder finaler Analyse erfolgte laut Studienbericht jedoch lediglich für die folgenden UESIs: myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, sekundäre Neubildungen und Pneumonitis. Für die restlichen UESIs erfolgte laut Studienbericht eine systematische Nachbeobachtung nur bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (siehe Abschnitt I 4.1).</p>	
<p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; GI: Gastrointestinal; 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</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte UEs, schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs 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 UESIs bis zum Tod oder bis zur finalen Analyse nachbeobachtet werden.

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

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Olaparib + Bevacizumab</b>	<b>Placebo + Bevacizumab</b>
<b>Charakteristikum</b>	<b>N<sup>a</sup> = 255</b>	<b>N<sup>a</sup> = 132</b>
<b>Kategorie</b>		
<b>PAOLA-1</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (9)	57 (10)
Region, n (%)		
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 <sup>b</sup> , n (%)		
IIIB	25 (9,8)	9 (6,8)
IIIC	157 (61,6)	81 (61,4)
IV	73 (28,6)	42 (31,8)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Olaparib + Bevacizumab N <sup>a</sup> = 255	Placebo + Bevacizumab N <sup>a</sup> = 132
tBRCA-Mutationsstatus vor Randomisierung, n (%)		
tBRCA mutiert	150 (58,8)	65 (49,2)
nicht tBRCA mutiert	105 (41,2)	67 (50,8)
operative Vortherapie <sup>c</sup>		
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) <sup>d</sup>	44 (35,5) <sup>d</sup>
davon ohne makroskopischen Tumorrest	166 (67,8) <sup>d</sup>	80 (64,5) <sup>d</sup>
vorherige Primäroperation (PDS), n (%)	146 (57,3)	79 (59,8)
davon mit makroskopischem Tumorrest	55 (37,7) <sup>d</sup>	31 (39,2) <sup>d</sup>
davon ohne makroskopischen Tumorrest	91 (62,3) <sup>d</sup>	48 (60,8) <sup>d</sup>
vorherige Intervalloperation (IDS), n (%)	99 (38,8)	45 (34,1)
davon mit makroskopischem Tumorrest	24 (24,2) <sup>d</sup>	13 (28,9) <sup>d</sup>
davon ohne makroskopischen Tumorrest	75 (75,8) <sup>d</sup>	32 (71,1) <sup>d</sup>
Zyklen an platinhaltiger Erstlinienchemotherapie, n (%)		
≤ 6 Zyklen	177 (69,4) <sup>e</sup>	92 (69,7) <sup>e</sup>
7–8 Zyklen	60 (23,5) <sup>e</sup>	30 (22,7) <sup>e</sup>
≥ 9 Zyklen	18 (7,1) <sup>e</sup>	10 (7,6) <sup>e</sup>
Zyklen mit Bevacizumab in der Erstlinienchemotherapie, n (%)		
≤ 3 Zyklen <sup>f</sup>	44 (17,3) <sup>e</sup>	21 (15,9) <sup>e</sup>
4–5 Zyklen	103 (40,4) <sup>e</sup>	43 (32,6) <sup>e</sup>
≥ 6 Zyklen <sup>g</sup>	108 (42,4)	68 (51,5)
Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung, n (%)		
NED (PDS) <sup>h</sup>	92 (36,1)	48 (36,4)
NED / CR (IDS) <sup>i</sup>	74 (29,0)	38 (28,8)
NED / CR (Chemo) <sup>j</sup>	40 (15,7)	20 (15,2)
PR <sup>k</sup>	49 (19,2)	26 (19,7)
Therapieabbruch, n (%)	120 (47,1) <sup>l</sup>	94 (71,8) <sup>l</sup>
Studienabbruch, n (%)	104 (40,8) <sup>e, m</sup>	71 (53,8) <sup>e, m</sup>

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Olaparib + Bevacizumab N <sup>a</sup> = 255	Placebo + Bevacizumab N <sup>a</sup> = 132
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. gemäß FIGO-Klassifizierung von 1988 [17]</p> <p>c. Zur operativen Vortherapie liegen diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und den vom pU vorgelegten Zahlen für die Nutzenbewertung A20-111 vor. Laut Modul 4 A wird 1 Patientin im Interventionsarm unter vorherige PDS gezählt, die zuvor unter vorherige IDS gezählt wurde. Im Kontrollarm wird 1 Patientin unter PDS mit makroskopischem Tumorrest gerechnet, die zuvor in die Kategorie PDS ohne makroskopischen Tumorrest fiel.</p> <p>d. Die dargestellten prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patientinnen mit vorheriger Operation bzw. vorheriger PDS bzw. vorheriger IDS.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Laut Studienprotokoll mussten die Patientinnen vor Randomisierung mindestens 3 Zyklen Bevacizumab zusammen mit den letzten drei Zyklen der platinbasierten Chemotherapie erhalten haben. Bei Patientinnen mit einer IDS sollten mindestens 2 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten 3 Zyklen der platinbasierten Chemotherapie erfolgt sein. Laut Angaben in Modul 5 erhielten 6 (2 %) Patientinnen im Interventionsarm und 6 (5 %) Patientinnen im Kontrollarm <math>\leq</math> 1 Zyklus der Kombinationstherapie.</p> <p>g. Laut Fachinformation für Bevacizumab darf der Wirkstoff im Anwendungsgebiet für bis zu 6 Zyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel gegeben werden [21]. Aus den Angaben in Modul 5 geht hervor, dass 3 (1 %) Patientinnen im Interventionsarm und 3 (2 %) Patientinnen im Kontrollarm mehr als 6 Zyklen in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben.</p> <p>h. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation</p> <p>i. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation</p> <p>j. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie</p> <p>k. Patientinnen mit partiellem Ansprechen</p> <p>l. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (23 % vs. 60 %) und UEs (19 % vs. 5 %).</p> <p>m. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Versterben der Patientin (37 % vs. 52 %), Rückzug der Einwilligung (2 % vs. 2 %), Lost to Follow-up (2 % vs. 0 %)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; Chemo: Chemotherapie; CR: vollständiges Ansprechen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; 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; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen waren im Mittel 58 Jahre alt und die große Mehrheit mit etwa 96 % der Patientinnen kam aus Europa. Die Patientinnen wiesen zu 75 % einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem ECOG-PS von 0, auf. Die Mehrheit der Patientinnen wurde mit einer primären Tumorlokalisation im Ovar (87 %) und einer serösen Tumorhistologie (95 %) diagnostiziert. Gut 60 % der Patientinnen wurden bei Diagnose dem



FIGO-Stadium IIIC zugeordnet, wobei zu beachten ist, dass im Studienprotokoll die FIGO-Klassifizierung von 1988 [17] verwendet wurde. Patientinnen, die bei Diagnose alleinig aufgrund von Metastasen in retroperitonealen Lymphknoten diesem Stadium zugeordnet wurden, würden nach der aktuellen FIGO-Klassifizierung [18] 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 ca. 58 % der Patientinnen wurde vor der platinhaltigen Erstlinienchemotherapie eine PDS und bei ca. 37 % eine IDS durchgeführt. Es brachen 41 % der Patientinnen im Interventionsarm und 54 % der Patientinnen im Kontrollarm die Studie ab. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war in beiden Studienarmen das Versterben der Patientin (37 % im Interventionsarm vs. 52 % im Vergleichsarm).

Da in die Studie keine Patientinnen mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  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 Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Olaparib + Bevacizumab N = 255	Placebo + Bevacizumab N = 132
<b>PAOLA-1</b>		
Behandlungsdauer <sup>a</sup> [Monate]		
Median [Min; Max]	23,8 [0; 36]	16,8 [0; 25]
Beobachtungsdauer <sup>b</sup> [Monate]		
Gesamtüberleben, Datenschnitt vom 22.03.2022		
Median [Min; Max]	58,7 [1,4; 77,8]	55,4 [0,3; 76,9]
Morbidität (EORTC QLQ-C30, -OV28, EQ-5D VAS), Datenschnitt vom 22.03.2020		
Median [Min; Max]	24,2 [0; 52,5]	24,1 [0; 41,2]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, - OV28), Datenschnitt vom 22.03.2020		
Median [Min; Max]	24,2 [0; 52,5]	24,1 [0; 41,2]
Nebenwirkungen <sup>a</sup> (UEs / SUEs / schwere UEs), Datenschnitt vom 22.03.2020		
Median [Min; Max]	24,8 [1,2; 36,8]	17,8 [1,1; 26,3]
Nebenwirkungen <sup>a</sup> (UESIs <sup>c</sup> ), Datenschnitt vom 22.03.2022		
Median [Min; Max]	58,7 [1,2; 77,8] <sup>d</sup>	55,2 [0,7; 76,9] <sup>d</sup>
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab: N = 255, N = 131</p> <p>b. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.</p> <p>c. In der Studie als UESIs festgelegte spezifische UEs sollten bis zum Tod oder finaler Analyse nachbeobachtet werden. Gemäß Modul 4 A wurden die folgenden UEs als UESIs erfasst: myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, sekundäre Neubildungen und Pneumonitis, 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. Eine systematische Nachbeobachtung bis zum Tod oder finaler Analyse erfolgte laut Studienbericht jedoch lediglich für die folgenden UESIs: myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, sekundäre Neubildungen und Pneumonitis. Für die restlichen UESIs erfolgte laut Studienbericht eine systematische Nachbeobachtung nur bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>d. Zum Datenschnitt vom 22.03.2020 war das Minimum der Beobachtungsdauer mit 8,9 Monaten im Interventionsarm und mit 5,3 Monaten im Kontrollarm angegeben. Es ist unklar, auf welcher Grundlage die Veränderung zum finalen Datenschnitt (22.03.2022) basiert, da zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22.03.2020 bereits alle Patientinnen die Therapie beendet hatten.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; GI: Gastrointestinal; 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, UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala</p>		

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 UESIs mit Beobachtung bis zum Tod oder finaler Analyse sind vergleichbar. Gemäß Modul 4 A schließen die Angaben zur Beobachtungsdauer der UESIs alle als UESIs bezeichneten UEs ein. Laut Studienbericht ist eine systematische Nachbeobachtung bis zum Tod oder bis zur finalen Analyse lediglich für einen Teil erfolgt. Für die übrigen UESIs erfolgte eine systematische Nachbeobachtung nur bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (siehe hierzu auch Abschnitt I 4.1).

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 Folgetherapien Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab, Datenschnitt vom 22.03.2022

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Olaparib + Bevacizumab N = 255	Placebo + Bevacizumab N = 132
<b>PAOLA-1</b>		
Patientinnen mit einer 1. Folgetherapie <sup>a</sup>	132 (51,8)	104 (78,8)
platinbasierte Chemotherapie	116 (87,9)	89 (85,6)
Carboplatin	115 (87,1)	88 (84,6)
andere platinbasierte Chemotherapie	2 (1,5)	1 (1,0)
nicht platinbasierte zytotoxische Therapie	117 (88,6)	97 (93,3)
Gemcitabin	16 (12,1)	14 (13,5)
Paclitaxel	13 (9,8)	10 (9,6)
Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD-Caelyx)	88 (66,7)	73 (70,2)
zielgerichtete Therapie	54 (40,9)	66 (63,5)
Bevacizumab	15 (11,4)	16 (15,4)
PARP-Inhibitor	34 (25,8)	48 (46,2)
andere Wirkstoffe	17 (12,9)	14 (13,5)
andere	16 (12,1)	11 (10,6)
Patientinnen mit einer 2. Folgetherapie <sup>a</sup>	89 (34,9)	79 (59,8)
platinbasierte Chemotherapie	28 (31,5)	44 (55,7)
Carboplatin	24 (27,0)	39 (49,4)
andere platinbasierte Chemotherapie	4 (4,5)	6 (7,6)
nicht platinbasierte zytotoxische Therapie	63 (70,8)	50 (63,3)
Gemcitabin	21 (23,6)	22 (27,8)
Paclitaxel	24 (27,0)	15 (19,0)
Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD-Caelyx)	18 (20,2)	14 (17,7)
zielgerichtete Therapie	20 (22,5)	32 (40,5)
Bevacizumab	5 (5,6)	13 (16,5)
PARP-Inhibitor	9 (10,1)	20 (25,3)
andere Wirkstoffe	10 (11,2)	10 (12,7)
andere	15 (16,9)	14 (17,7)
a. Die für die unten aufgeführten spezifischen Folgetherapien dargestellten prozentualen Anteile wurden bezogen auf die Gesamtzahl an Patientinnen mit 1. bzw. 2. Folgetherapie berechnet.		
n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PARP: Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die gewählten Wirkstoffe der 1. Folgetherapie sind zwischen den Armen weitgehend gleich verteilt. Patientinnen in beiden Armen erhielten zu etwa 87 % als 1. Folgetherapie eine

platinbasierte Chemotherapie. Es fällt jedoch auf, dass prozentual deutlich mehr Patientinnen des Kontrollarms 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 bzw. den behandelnden Arzt notwendig war.

Weiterhin zeigen sich Unterschiede in der 2. Folgetherapie zwischen den Armen. So erhielten mehr Patientinnen des Kontrollarms 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	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
PAOLA-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

### 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 [18], als

auch der deutschen Fachinformation zu Bevacizumab [21] 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.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

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

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

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	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28)	SUES	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Myelodysplastisches Syndrom (PT, SUES) <sup>b</sup>	Akute myeloische Leukämie (PT, SUES) <sup>b</sup>	Pneumonitis <sup>b</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>c</sup>
PAOLA-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	ja

a. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
b. in der Studie als UESIs vorab festgelegt, Nachbeobachtung bis zum Tod oder finaler Analyse  
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs).  
d. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 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

## Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

### **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 [22] 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 sexuelle Funktion (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 in der Erstbewertung A20-111 das aktuelle Scoring Manual für den EORTC QLQ-OV28 [23] 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 sexuelle Funktion (2 + 2 bedingte Items). Diese Zuordnung resultiert aus der Feldtestung des EORTC QLQ-OV28 [24].

Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden wie in der Erstbewertung A20-111 herangezogen.

### **Responsekriterien**

Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-OV28 sowohl Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte als auch solche für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). 15 Punkte entsprechen für alle Skalen beider Instrumente 15 % der Skalenspannweite. Gemäß den vom G-BA zur Verfügung gestellten „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ [25] sind bei Auswertungen zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen lediglich Auswertungen zur bisher akzeptierten Minimal important Difference (MID) von  $\geq 10$  Punkten im Dossier darzustellen. Diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Auswertungen der EQ-5D VAS verwendet der pU als Schwellenwert 7 bzw. 10 bzw. 15 Punkte. 15 Punkte entsprechen dabei 15 % der Skalenspannweite des Instruments. Gemäß den Methoden des Instituts [26,27] wird die Auswertung für die Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **Operationalisierungen der Responderanalysen**

Für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS legt der pU Responderanalysen mit folgenden Operationalisierungen vor:

- Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (entspricht den Auswertungen, die für die Nutzenbewertung A20-111 vom pU vorgelegt wurden)
- Zeit bis zur vom pU bezeichneten „dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte über 2 Jahre nach Studienbeginn unabhängig von einer Krankheitsprogression. Die mediane Beobachtungsdauer liegt in beiden Behandlungsarmen bei 24 Monaten (Tabelle 10), wobei unklar ist, wie diese berechnet wurde. Die Beobachtungsdauer ist im Vergleich zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt

Gesamtüberleben jedoch verkürzt. In der vorliegenden Datensituation ergibt sich somit für die Operationalisierung der „dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ das Problem, dass die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte nicht den gesamten Beobachtungszeitraum abdeckt. Es ist daher nicht sachgerecht, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Vielmehr handelt es sich hierbei um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.

Beide vom pU vorgelegten Operationalisierungen sind patientenrelevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird wie in der Erstbewertung A20-111 die Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Zwar wurden gleiche mediane Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen berichtet (siehe Tabelle 10). Im Studienverlauf zeigt sich aber ein kontinuierlicher Rückgang des Anteils der ausgefüllten Fragebogen. Dieser Rückgang lässt sich nicht allein durch die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patientinnen (siehe Kaplan-Meier-Kurven in I Anhang B.1) erklären. Bereits nach 12 Monaten liegt der Anteil an ausgefüllten Fragebogen bei ca. 67 % im Interventionsarm bzw. 63 % im Kontrollarm. Der sinkende Anteil setzt sich im 2. Jahr verstärkt fort, wobei hohe differenzielle Unterschiede ( $\geq 10\%$ ) zu beobachten sind. Insgesamt kann nicht sicher von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden, sodass in der vorliegenden Datensituation die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung herangezogen wird.

### **UEs von speziellem Interesse**

Der pU benennt in Modul 4 A eine Anzahl an UESIs (myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, sekundäre Neubildungen, Pneumonitis, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Asthenie, Hypertonie, Proteinurie, Gastrointestinal-Perforationen, Abszess und Fisteln, Komplikationen der Wundheilung, Blutungen, arterielle Thromboembolie, venöse Thromboembolie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, kongestive Herzinsuffizienz, Nicht-Gastrointestinal-Fisteln oder Abszesse), die laut Modul 4 A bis zum Tod oder bis zur finalen Analyse nachbeobachtet wurden. Für diese UESI legt der pU Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 22.03.2022 vor. Die Ergebnisse zu den UESIs werden aus den folgenden Gründen nicht herangezogen:

- Die genannten UESIs basieren laut Studienbericht auf vom pU ausgewählten PTs oder PT-Sammlungen. Diese waren jedoch nicht eindeutig präspezifiziert. Gemäß statistischem Analyseplan sollten sie vor Datenbankschluss zur Verfügung stehen und im Studienbericht berichtet werden. In diesem liegen jedoch lediglich für einen Teil der UESIs (für Bevacizumab zu erwartende UEs) Auflistungen zu den Sammlungen an PTs vor. Demnach ist nicht für alle UESIs klar, welche PTs jeweils in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

- Gemäß Angaben im Studienbericht erfolgte eine systematische Nachbeobachtung bis zum Tod oder bis zur finalen Analyse lediglich für die 4 UESIs myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie, sekundäre Neubildungen und Pneumonitis. Alle anderen UESIs wurden laut Studienbericht nur bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation nachbeobachtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die spezifischen UEs Ergebnisse auf PT-Ebene vom Datenschnitt vom 22.03.2020 herangezogen. Für die UESIs myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie werden die vom pU zusätzlich vorgelegten Ergebnisse auf PT-Ebene zum finalen Datenschnitt vom 22.03.2022 herangezogen. Für das UESI Pneumonitis liegen keine verwertbaren Daten vor, da der pU keine Ergebnisse auf PT-Ebene vorlegt.

#### **I 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	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Myelodysplastisches Syndrom (PT, SUEs) <sup>b</sup>	Akute myeloische Leukämie (PT, SUEs) <sup>b</sup>	Pneumonitis <sup>b</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>a, c</sup>
PAOLA-1	N	N	N	N	N	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	N <sup>e</sup>	N	N	L <sup>f</sup>	H <sup>d</sup>

a. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
b. in der Studie als UESIs vorab festgelegt, Nachbeobachtung bis zum Tod oder finaler Analyse  
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs).  
d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen  
e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.  
f. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 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, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu den UESIs myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und zu den weiteren spezifischen UEs wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch bewertet. In der relevanten Teilpopulation brachen 23 % im Interventionsarm und 60 % der Patientinnen im Vergleichsarm die Studienmedikation wegen Krankheitsprogression ab und die mediane Beobachtungszeit unterschied sich maßgeblich zwischen den Studienarmen (24,8 Monate im Interventionsarm vs. 17,8 Monate im

Vergleichsarm). Für die Ergebnisse der spezifischen UEs Übelkeit (PT, UEs) und Anämie (PT, schwere UEs) ist trotz eines hohen Verzerrungspotenzials aufgrund der Größe des Effekts, welcher sich jeweils bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt (siehe Kaplan-Meier-Kurven in I Anhang B.4), von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Die durch möglicherweise informative Gründe verkürzten Beobachtungszeiten stellen den beobachteten Effekt nicht infrage.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist 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.

Für den Endpunkt Pneumonitis liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe hierzu Abschnitt I 4.1). Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse für diesen Endpunkt.

### **I 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 I Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs befinden sich in I Anhang C. In I Anhang D sind Forest Plots zu eigenen Metaanalysen aufgeführt.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Bevacizumab		Placebo + Bevacizumab		Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>PAOLA-1</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben (Datenschnitt 22.03.2022)	255	75,2 [73,3; n. b.] 93 (36,5)	132	57,3 [51,6; n. b.] 69 (52,3)	0,68 [0,50; 0,94]; 0,017
<b>Morbidität (Datenschnitt 22.03.2020)</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>b</sup>					
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
Symptomatik (EORTC QLQ-OV28) <sup>b</sup>					
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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Bevacizumab		Placebo + Bevacizumab		Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Einzelfragen <sup>c</sup>	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
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>d</sup>	255	25,3 [17,5; n. b.] 116 (45,5)	132	26,7 [19,9; n. b.] 58 (43,9)	1,05 [0,77; 1,46]; 0,749
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 22.03.2020)</b>					
EORTC QLQ-C30 <sup>e</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	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
körperliche 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
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
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
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-OV28 <sup>b</sup>					
sexuelle Funktion			keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>		
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
<b>Nebenwirkungen (Datenschnitt 22.03.2020)</b>					
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 UEs <sup>g</sup>	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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Bevacizumab		Placebo + Bevacizumab		Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs	255	n. e. 50 (19,6)	131	n. e. 8 (6,1)	3,14 [1,57; 7,18]; 0,002
Übelkeit (PT, UEs)	255	2,9 [0,8; 14,5]; 144 (56,5)	131	n. e. 30 (22,9)	3,38 [2,30; 5,13]; < 0,001
Anämie (PT, schwere UEs <sup>b</sup> )	255	n. e. 47 (18,4)	131	n. e. 1 (0,8)	27,85 [6,08; 493,74]; < 0,001
Ermüdung (PT, schwere UEs <sup>b</sup> )	255	n. e. 14 (5,5)	131	n. e. 0 (0)	n. b. 0,007
Hypertonie (PT, schwere UEs <sup>b</sup> )	255	n. e. 45 (17,6)	131	n. e. 42 (32,1)	0,47 [0,30; 0,72]; < 0,001

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 ersten klinisch relevanten Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

c. Die Einzelfragen, die in diese Skala eingehen, beziehen sich auf das Vorliegen von Verdauungsstörungen bzw. Sodbrennen, Haarverlust und verändertem Geschmackempfinden. Gemäß aktuellem Scoring Manual wird diese Skala nicht mehr ausgewertet, sondern die Einzelfragen gehen in die Auswertung der anderen Skalen ein (siehe Abschnitt I 4.1).

d. Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

e. Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

f. Der pU hat für die Skala sexuelle Funktion keine Auswertungen vorgelegt, da gemäß dem von ihm verwendeten Scoring Manual [22] kein Auswertungsalgorithmus vorliegt.

g. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

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; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; tBRCA; Tumor-BRCA; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala



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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib + Bevacizumab		Placebo + Bevacizumab		Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>PAOLA-1</b>					
<b>Nebenwirkungen (Datenschnitt 22.03.2022)</b>					
myelodysplastisches Syndrom (PT, SUEs) <sup>b, c</sup>	255	1 (0,4)	131	3 (2,3)	0,17 [0,02; 1,63]; 0,085
akute myeloische Leukämie (PT, SUEs) <sup>b, c</sup>	255	4 (1,6) <sup>d</sup>	131	1 (0,8)	2,05 [0,23; 18,20]; 0,616
Pneumonitis	Daten nicht verwertbar <sup>e</sup>				
<p>a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [28])</p> <p>b. Nachbeobachtung bis zum Tod oder bis zur finalen Analyse</p> <p>c. Der pU beschreibt diese Ereignisse in Modul 4 A als UEs. Gemäß Angaben im Studienbericht handelt es sich bei allen aufgetretenen Ereignissen in der Gesamtpopulation der Studie um SUEs (Ausnahme: 1 Ereignis wurde als UE erfasst).</p> <p>d. Laut Modul 5 ist bei einer Patientin im Interventionsarm in der Gesamtpopulation der Studie die aufgetretene akute myeloische Leukämie als UE erfasst worden. Die Patientin ist an diesem Ereignis verstorben. Ob diese Patientin zur Teilpopulation gehört, ist unklar.</p> <p>e. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom (PT, SUEs), akute myeloische Leukämie (PT, SUEs), Übelkeit (PT, UEs) und Anämie (PT, schwere UEs) maximal ein Hinweis auf, beispielsweise einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die spezifischen UEs Ermüdung und Hypertonie (PTs, schwere UEs) und Abbruch wegen UEs kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. einer eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte für, beispielsweise einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortalität

### **Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab.

Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie (zusammengefasste Subgruppen NED [PDS] + NED / CR [Chemo] bzw. NED / CR [IDS] + PR) vor (siehe Abschnitt I 4.4). 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. 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 für diese Patientinnen nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik***

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit dem EORTC QLQ-C30 sowie dem krankheitsspezifischen Modul EORTC QLQ-OV28 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

#### *EORTC QLQ-C30*

##### *Übelkeit und Erbrechen*

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

##### *Schlaflosigkeit*

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 5.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### *Appetitverlust*

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 5.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung und Diarrhö

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

### EORTC QLQ-OV28

#### Hormonelle Symptome und Nebenwirkungen der Chemotherapie

Für die Endpunkte hormonelle Symptome und Nebenwirkungen der Chemotherapie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied 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 (siehe Abschnitt I 5.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Abdominale / gastrointestinale Symptome, periphere Neuropathie und Einzelfragen

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

### **Gesundheitszustand**

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erfasst. Es wird die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem EORTC QLQ-C30 sowie dem krankheitsspezifischen Modul EORTC QLQ-OV28 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

### *EORTC QLQ-C30*

#### *Globaler Gesundheitsstatus*

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen  $\geq 65$  Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab. Für Patientinnen  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

#### *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion*

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

### *EORTC QLQ-OV28*

#### *Sexuelle Funktion*

Für den Endpunkt sexuelle Funktion liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Körperbild*

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

#### *Einstellung bez. Krankheit / Behandlung*

Für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie (siehe Abschnitt I 4.4). 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.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs und schwere UEs***

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich 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. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

### ***Spezifische UEs***

#### ***Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (jeweils SUEs)***

Für die Endpunkte myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich 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.

#### ***Pneumonitis***

Für den Endpunkt Pneumonitis liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich 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 (UEs) und Anämie (schwere UEs)***

Für die Endpunkte Übelkeit (UEs) und Anämie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

#### ***Ermüdung (schwere UEs)***

Für den Endpunkt Ermüdung (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

### *Hypertonie (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Hypertonie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

#### **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Ergebnis der Erstlinientherapie (NED [PDS] vs. NED / CR [IDS] vs. NED / CR [Chemo] vs. PR)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren für den primären Endpunkt PFS präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 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 einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

In der Erstbewertung A20-111 zeigte sich auf Basis des Datenschnitts vom 22.03.2020 für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation für das Ergebnis der Erstlinientherapie. Es wurde damals geprüft, ob Subgruppen sinnvoll zusammengefasst werden können. Eigene Berechnungen zeigten, 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 vorlag. Daher wurden 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 [29].

Für den Datenschnitt vom 22.03.2022 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ebenfalls eine Effektmodifikation für das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie auf Basis von eigenen Berechnungen der zusammengefassten Subgruppen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) bzw. NED / CR (IDS) + PR. Die zusammengefassten Subgruppen zeigen jeweils eine homogene Datenlage für den Endpunkt Gesamtüberleben (siehe I Anhang D). Die Effektmodifikation wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

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

Studie	Olaparib + Bevacizumab		Placebo + Bevacizumab		Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>PAOLA-1</b>						
<b>Mortalität</b>						
<b>Gesamtüberleben (Datenschnitt 22.03.2022)</b>						
Ergebnis der Erstlinientherapie						
NED (PDS) <sup>b</sup>	92	n. e. 15 (16,3)	48	n. e. 21 (43,8)	0,29 [0,15; 0,57]	< 0,001
NED / CR (IDS) <sup>c</sup>	74	73,3 [45,0; n. b.] 34 (45,9)	38	57,3 [45,2; n. b.] 20 (52,6)	0,88 [0,51; 1,55]	0,641
NED / CR (Chemo) <sup>d</sup>	40	n. e. 15 (37,5)	20	56,9 [31,8; 66,4] 12 (60,0)	0,56 [0,26; 1,23]	0,146
PR <sup>e</sup>	49	50,4 [32,3; n. b.] 29 (59,2)	26	43,0 [25,2; n. b.] 16 (61,5)	0,88 [0,48; 1,66]	0,679
Gesamt					Interaktion:	0,050 <sup>f</sup>
NED (PDS) <sup>b</sup> + NED / CR (Chemo) <sup>d</sup>					0,38 [0,23; 0,64] <sup>g</sup>	< 0,001 <sup>g</sup>
NED / CR (IDS) <sup>c</sup> + PR <sup>e</sup>					0,88 [0,58; 1,33] <sup>g</sup>	0,545 <sup>g</sup>
Gesamt					Interaktion:	0,013 <sup>h</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<b>EORTC QLQ-C30 (Datenschnitt 22.03.2020)</b>						
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>						
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 <sup>f</sup>

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

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Olaparib + Bevacizumab		Placebo + Bevacizumab		Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>EORTC QLQ-OV28 (Datenschnitt 22.03.2020)</b>						
<b>Einstellung bez. Krankheit/Behandlung</b>						
Ergebnis der Erstlinientherapie						
NED (PDS) <sup>b</sup>	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) <sup>c</sup>	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) <sup>d</sup>	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 <sup>e</sup>	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 <sup>f</sup>
<p>a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; unstratifiziert</p> <p>b. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation</p> <p>c. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation</p> <p>d. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie</p> <p>e. Patientinnen mit partiellem Ansprechen</p> <p>f. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm; unstratifiziert</p> <p>g. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>h. eigene Berechnung; Q-Test</p> <p>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</p>						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie (zusammengefasste Subgruppen NED [PDS] + NED / CR [Chemo] bzw. NED / CR [IDS] + PR) vor.



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 Prüferin bzw. den Prüfer mittels radiologischer Verfahren, CA-125 oder Symptomatik] oder Tod) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für diese Patientinnen (siehe hierzu I Anhang E). Es ergibt sich 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 den Behandlungsgruppen (siehe hierzu I Anhang E). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***EORTC QLQ-C30***

#### *Globaler Gesundheitsstatus*

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

Für Patientinnen im Alter von  $\geq 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Für Patientinnen  $< 65$  Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

**EORTC QLQ-OV28***Einstellung bez. Krankheit / Behandlung*

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

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 Placebo + Bevacizumab. Es ergibt sich für diese Subgruppe ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Für Patientinnen der 3 Subgruppen NED / CR (PDS), NED / CR (Chemo) und PR zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

## **I 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 [27].

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.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen**

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung wie folgt begründet.

##### ***Symptomatik***

###### ***Schlaflosigkeit, Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30)***

Für die Endpunkte Schlaflosigkeit, Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte Schlaflosigkeit, Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

###### ***Hormonelle Symptome und Nebenwirkungen der Chemotherapie (EORTC QLQ-OV28)***

Für die Endpunkte hormonelle Symptome und Nebenwirkungen der Chemotherapie liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte hormonelle Symptome und Nebenwirkungen der Chemotherapie werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

##### ***Nebenwirkungen***

###### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer

erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

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

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator</b>	<b>Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Gesamte Beobachtungsdauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben		
Ergebnis der Erstlinientherapie		
NED (PDS) <sup>c</sup> + NED / CR (Chemo) <sup>d</sup>	k. A. HR: 0,38 [0,23; 0,64]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>o</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
NED / CR (IDS) <sup>e</sup> + PR <sup>f</sup>	k. A. HR: 0,88 [0,58; 1,33]; p = 0,545	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
myelodysplastisches Syndrom (SUEs)	0,4 % vs. 2,3 % RR: 0,17 [0,02; 1,63]; p = 0,085	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
akute myeloische Leukämie (SUEs)	1,6 % vs. 0,8 % RR: 2,05 [0,23; 18,20]; p = 0,616	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Pneumonitis	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verkürzte Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	5,6 vs. 5,7 HR: 1,10 [0,86; 1,41]; p = 0,482	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	5,8 vs. 19,2 HR: 1,81 [1,37; 2,42]; HR: 0,55 [0,41; 0,73] <sup>g</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich

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

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator</b>	<b>Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Schmerzen	5,8 vs. 5,6 HR: 0,92 [0,72; 1,19]; p = 0,551	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	20,7 vs. 18,7 HR: 0,92 [0,68; 1,25]; p = 0,580	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	11,3 vs. 8,3 HR: 0,73 [0,56; 0,95]; p = 0,019	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>h</sup>
Appetitverlust	13,6 vs. 22,3 HR: 1,42 [1,06; 1,92]; HR: 0,70 [0,52; 0,94] <sup>g</sup> ; p = 0,023	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>h</sup>
Verstopfung	19,9 vs. 19,7 HR: 1,03 [0,77; 1,39]; p = 0,831	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	24,0 vs. 23,5 HR: 1,15 [0,84; 1,58]; p = 0,409	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-OV28, erste Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)		
abdominale / gastrointestinale Symptome	11,1 vs. 8,3 HR: 0,88 [0,68; 1,15]; p = 0,351	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	25,3 vs. 23 HR: 0,93 [0,68; 1,29]; p = 0,654	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
hormonelle Symptome	19,1 vs. 11,3 HR: 0,75 [0,56; 0,996]; p = 0,046	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>h</sup>

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Nebenwirkungen der Chemotherapie	17,9 vs. 11,1 HR: 0,75 [0,57; 0,997]; p = 0,045	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>h</sup>
Einzelfragen	21,9 vs. 19,4 HR: 1,01 [0,75; 1,38]; p = 0,954	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erste Verschlechterung $\geq 15$ Punkte) EQ-5D VAS	25,3 vs. 26,7 HR: 1,05 [0,77; 1,46]; p = 0,749	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 (erste Verschlechterung $\geq 10$ Punkte) globaler Gesundheitsstatus		
Alter		
< 65 Jahre	15,2 vs. 16,2 HR: 0,97 [0,70; 1,34]; p = 0,843	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
$\geq 65$ Jahre	22,1 vs. 9,9 HR: 0,51 [0,31; 0,86]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
körperliche Funktion	20 vs. 16,4 HR: 0,85 [0,64; 1,14]; p = 0,279	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	8,4 vs. 9,3 HR: 1,11 [0,85; 1,46]; p = 0,450	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	13,8 vs. 11,1 HR: 0,93 [0,71; 1,22]; p = 0,571	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	11,1 vs. 8,5 HR: 0,91 [0,70; 1,19]; p = 0,484	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
soziale Funktion	13,5 vs. 11,3 HR: 0,91 [0,69; 1,20]; p = 0,471	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-OV28 (erste Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)		
sexuelle Funktion	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	21,9 vs. 18,7 HR: 0,93 [0,70; 1,26]; p = 0,638	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Einstellung bez. Krankheit / Behandlung		
Ergebnis der Erstlinientherapie		
NED (PDS) <sup>c</sup>	n. e. vs. 11,3 HR: 0,60 [0,36; 1,01]; p = 0,053	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
NED / CR (IDS) <sup>d</sup>	5,7 vs. n. e. HR: 2,34 [1,34; 4,33]; HR: 0,43 [0,23; 0,746] <sup>e</sup> ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko $\geq$ 5 % geringerer Nutzen, Ausmaß: erheblich
NED / CR (Chemo) <sup>e</sup>	8,3 vs. 12,6 HR: 1,18 [0,59; 2,46]; p = 0,646	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PR <sup>f</sup>	12,1 vs. 17,0 HR: 1,03 [0,55; 2,04]; p = 0,931	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,75 [0,52; 1,10]; p = 0,133	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere UEs	8,6 vs. 16,7 HR: 1,20 [0,90; 1,63]; p = 0,221	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator</b>	<b>Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 3,14 [1,57; 7,18] HR: 0,32 [0,14; 0,64] <sup>g</sup> ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (UEs)	2,9 vs. n. e. HR: 3,38 [2,30; 5,13]; HR: 0,30 [0,19; 0,43] <sup>g</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Anämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 27,85 [6,08; 493,74]; HR: 0,04 [0,00; 0,16] <sup>g</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Ermüdung (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Ereignisanteile: 14 (5,5) vs. 0 (0) HR: n. b. p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Hypertonie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,47 [0,30; 0,72]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich



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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Olaparib + Bevacizumab vs. Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>).</p> <p>c. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation</p> <p>d. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie</p> <p>e. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation</p> <p>f. Patientinnen mit partiellem Ansprechen</p> <p>g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>h. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>CR: vollständiges Ansprechen; Chemo: Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IDS: Intervalloperation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NED: kein nachweisbarer 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; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## I 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
<b>Gesamte Beobachtungsdauer</b>	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>	–
<b>Verkürzte Beobachtungsdauer</b>	
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übelkeit und Erbrechen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ globaler Gesundheitsstatus <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter (<math>\geq 65</math> Jahre): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>	gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ- OV28) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einstellung bez. Krankheit / Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypertonie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul>	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anämie (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Ermüdung (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übelkeit (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (Nebenwirkungen: bis zum Behandlungsende [zuzüglich 30 Tage]; Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: bis zu 2 Jahre nach Studienbeginn).

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden für die Subgruppen der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) getrennt von den Subgruppen der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und der 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]) zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigt sich in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß. Demgegenüber stehen mehrere Anhaltspunkte für bzw. Hinweise auf negative Effekte von beträchtlichem bis erheblichem bzw. nicht quantifizierbarem Ausmaß in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte jedoch nicht vollständig infrage. Insgesamt ergibt sich 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 Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß. Demgegenüber stehen mehrere Anhaltspunkte für bzw. Hinweise auf negative Effekte von beträchtlichem bis erheblichem bzw. nicht quantifizierbarem Ausmaß in den Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation), nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) ergibt sich insgesamt 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom <sup>c</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status <sup>d</sup> assoziiert ist	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</li> <li>▪ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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 <math>\geq 2</math> bzw. Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie übertragen werden können.</p> <p>c. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>d. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.</p> <p>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</p>		

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

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

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab) [online]. 2021 [Zugriff: 28.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4858/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-616\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4858/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_BAnz.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab) [online]. 2021 [Zugriff: 12.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7568/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-616\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7568/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_TrG.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olaparib (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab); Beschlussdatum: 16.06.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 28.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5475/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-616\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5475/2022-06-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_BAnz.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olaparib (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab); Beschlussdatum: 16.06.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 28.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8584/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-616\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8584/2022-06-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_TrG.pdf).

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olaparib (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab); Beschlussdatum: 15.09.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 28.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5621/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-616\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5621/2022-09-15_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_BAnz.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olaparib (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab); Beschlussdatum: 15.09.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 28.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8824/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-616\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8824/2022-09-15_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_TrG.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
8. AstraZeneca. 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 (PAOLA-1); study D0817C00003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
9. AstraZeneca. 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 (PAOLA-1); Clinical Study Report Synopsis [unveröffentlicht]. 2019.
10. AstraZeneca. 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 (PAOLA-1); study D0817C00003; Final PFS2 Analysis and Safety Update; Clinical Study Report Addendum 1 [unveröffentlicht]. 2020.

11. AstraZeneca. 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 (PAOLA-1); study D0817C00003; Final Overall Survival Analysis and Safety Update; Clinical Study Report Addendum 2 [unveröffentlicht]. 2022.
12. Arcagy. 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]. 2015 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00009557>.
13. Arcagy. 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]. 2015 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-004027-52](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52).
14. Arcagy. Platine, Avastin and OLAParib in 1st Line [online]. 2022 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477644>.
15. 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 - Randomized, Double-Blind Controll Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced Ovarian Cancer (PAOLA-1) [online]. 2022 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: [https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000022619](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000022619).
16. Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Gynecol Oncol* 2022; 164(2): 254-264. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.016>.
17. 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>.

18. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Mai [online]. 2022 [Zugriff: 12.08.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>.
19. Myriad Genetics. Myriad myChoice HRD Plus assay [online]. [Zugriff: 10.02.2021]. URL: <https://myriad-oncology.com/>.
20. AstraZeneca. Fachinformation. Lynparza (Olaparib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: September. 2022.
21. Roche Registration. Fachinformation. Avastin (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli. 2022.
22. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition) [online]. 2001 [Zugriff: 12.08.2022]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
23. EORTC Quality of Life Group and the Quality of Life Unit. EORTC QLQ-OV28 Scoring Manual [unveröffentlicht].
24. 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](https://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00307-1).
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 02.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_dwa-entwurf-fuer-version-6-0\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf).
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
28. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).



29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-111\\_olaparib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-111_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Olaparib + Bevacizumab**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
(olaparib OR azd-2281) AND (bevacizumab OR r-435 OR ro-4876646)

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(olaparib* OR azd-2281 OR (azd 2281) OR azd2281) AND (bevacizumab* OR r-435 OR (r 435) OR r435 OR ro-4876646 OR (ro 4876646) OR ro4876646)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

<b>Suchstrategie</b>
(olaparib OR azd-2281 OR azd 2281 OR azd2281) AND (bevacizumab OR avastin OR r-435 OR r 435 OR r435 OR ro-4876646 OR ro 4876646 OR ro4876646)

## I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten

### I Anhang B.1 Mortalität

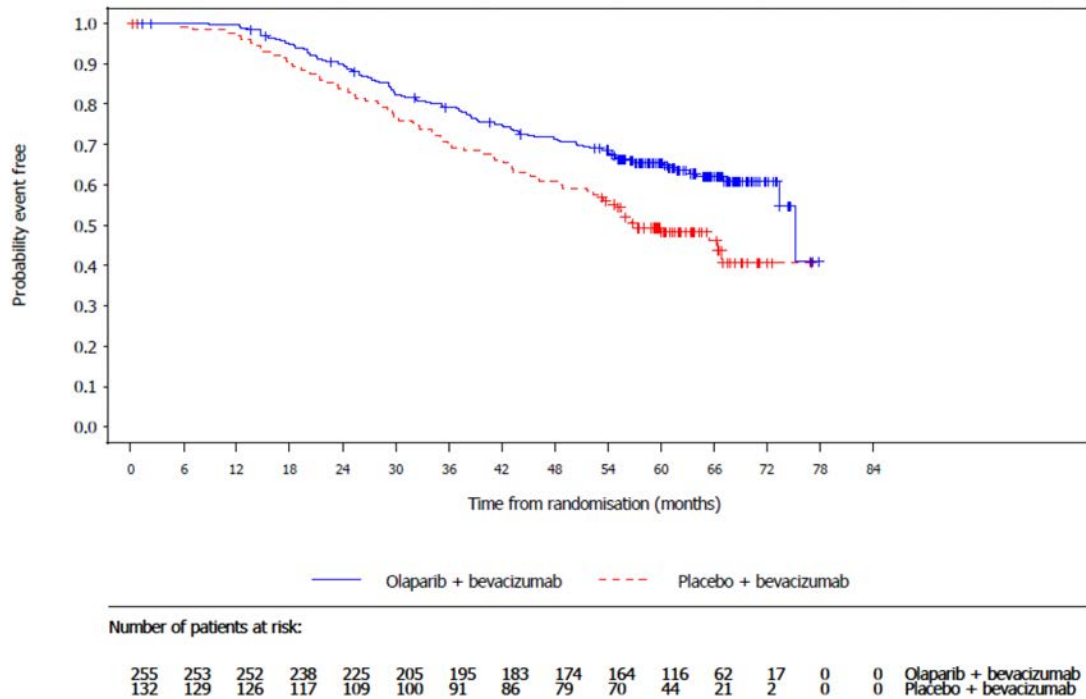


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – Datenschnitt 22.03.2022

**I Anhang B.2 Morbidität**

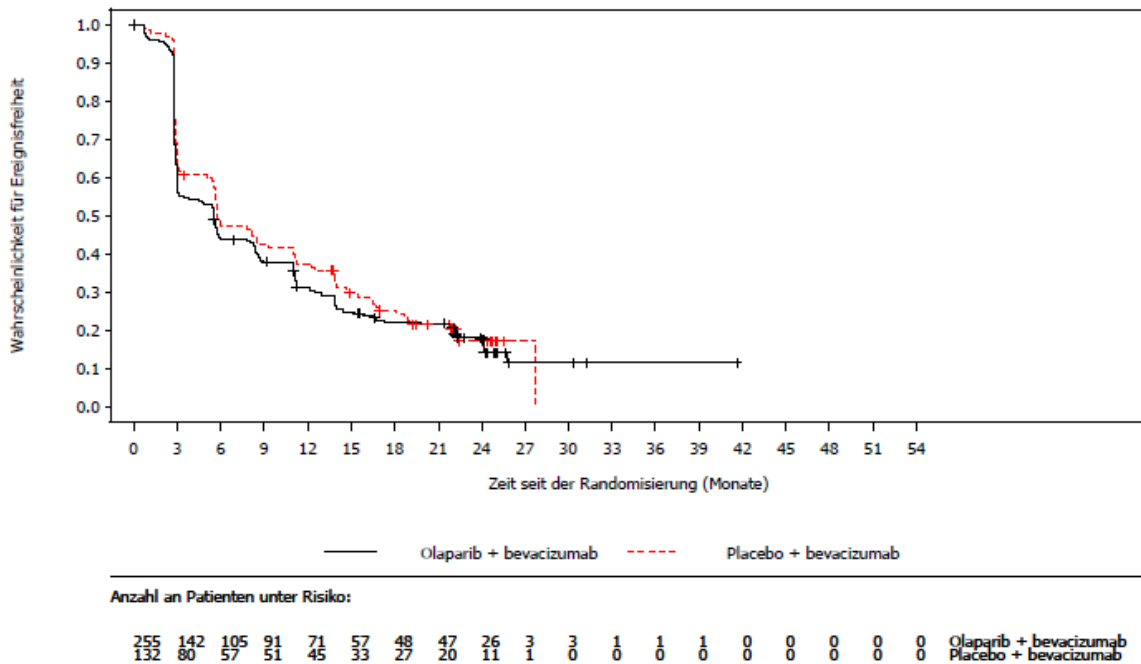


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

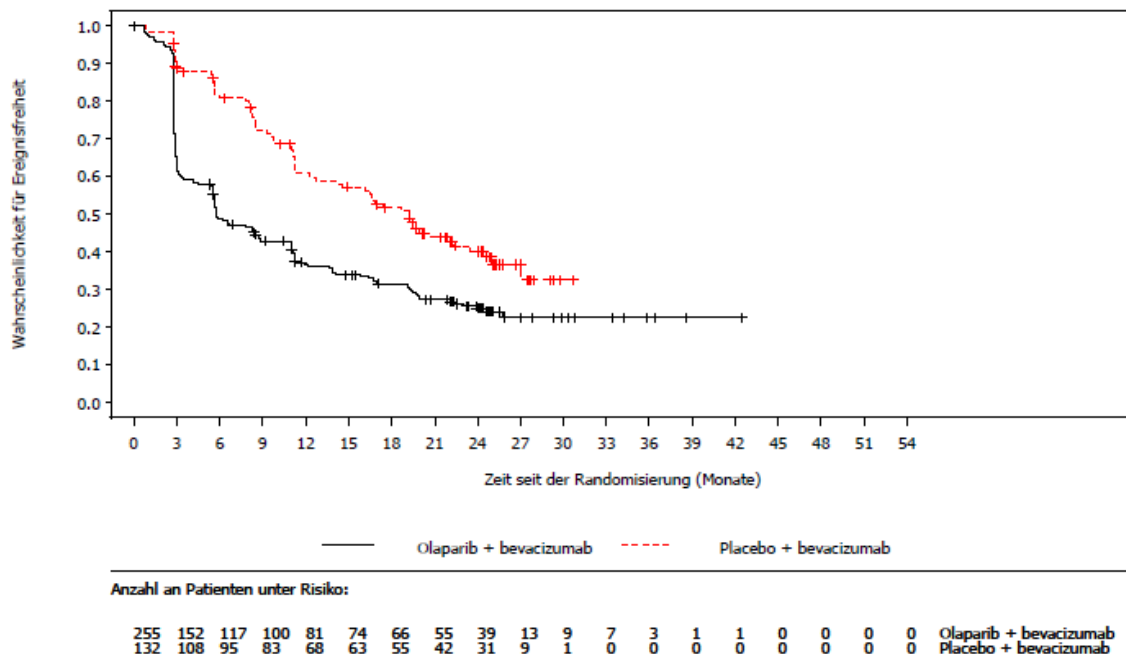


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

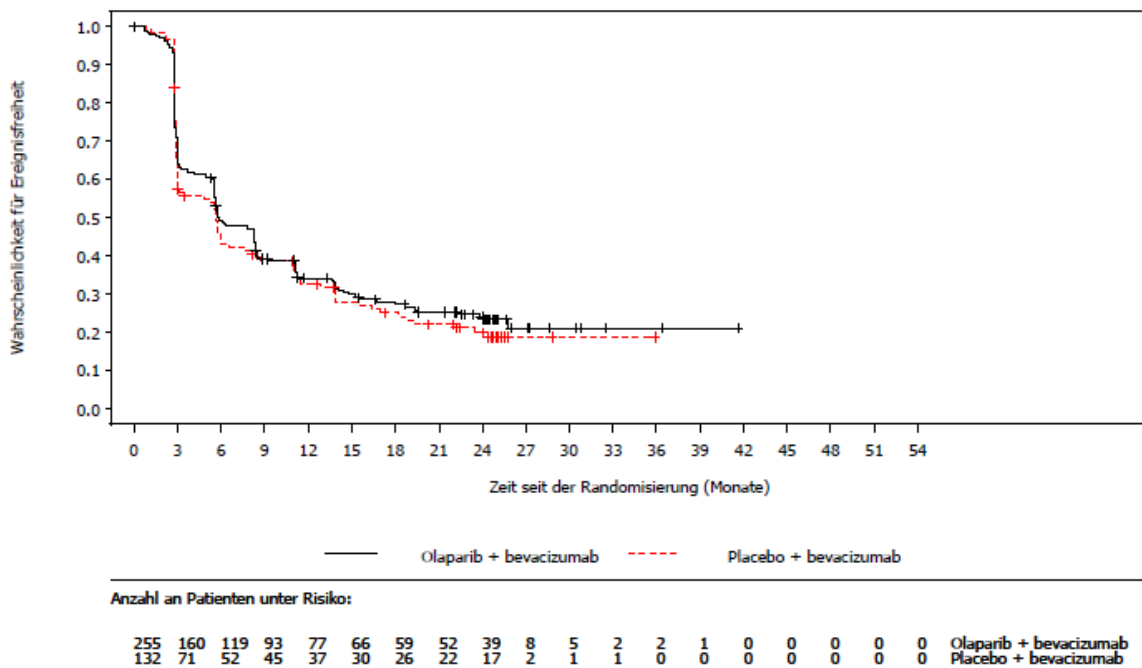


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

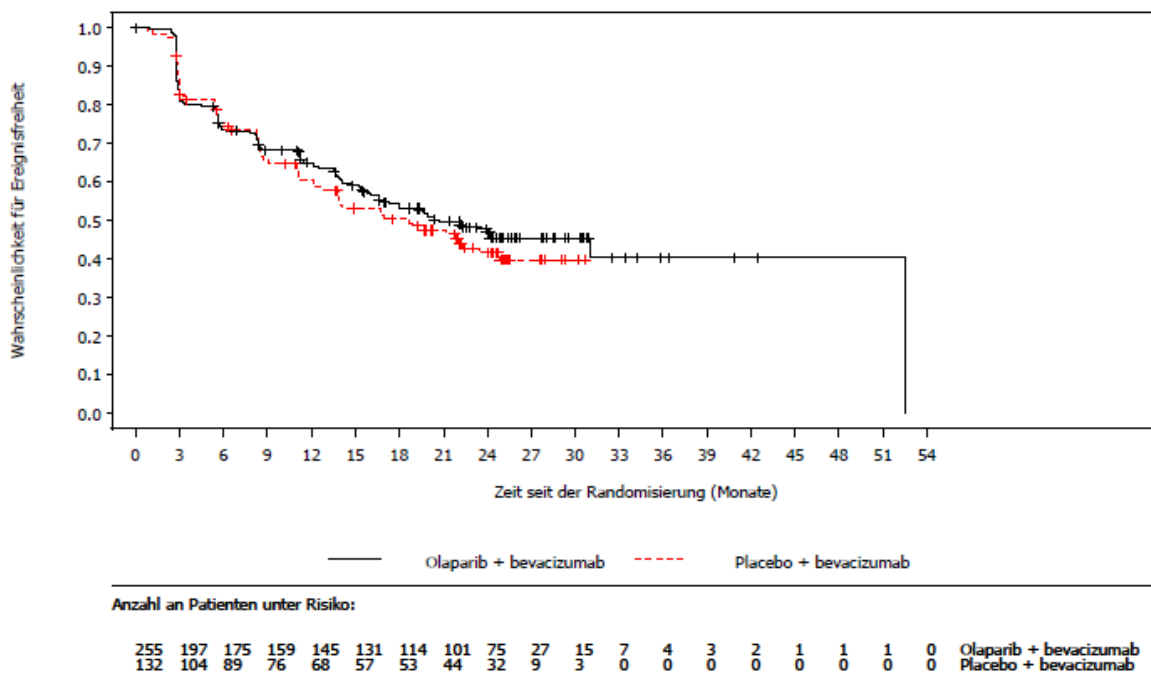


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

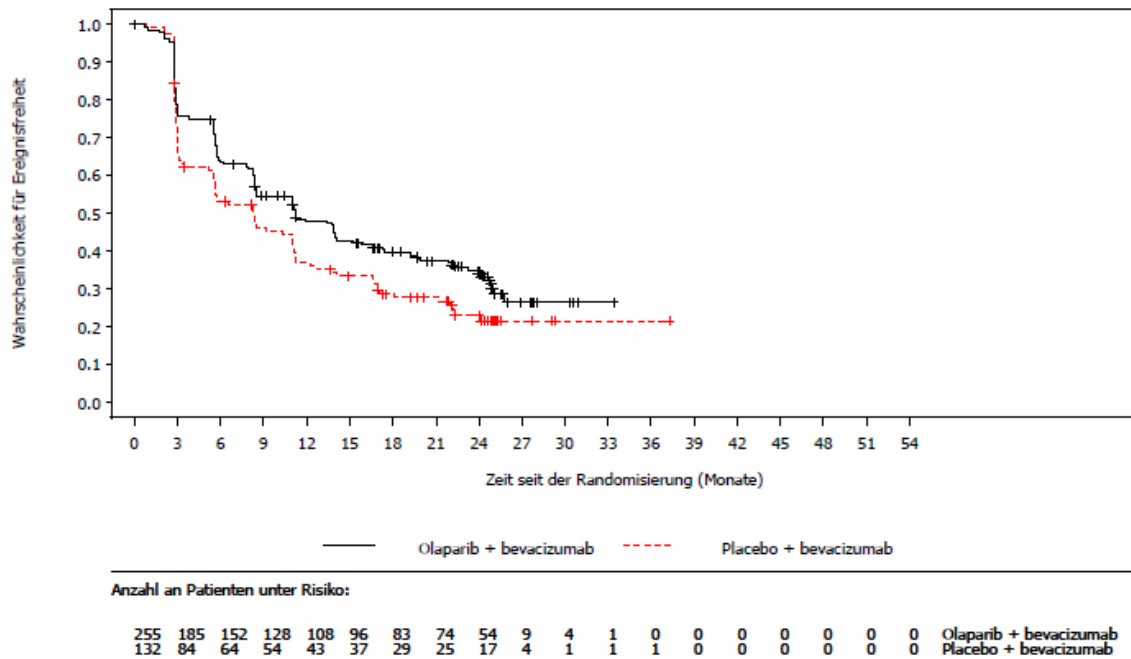


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

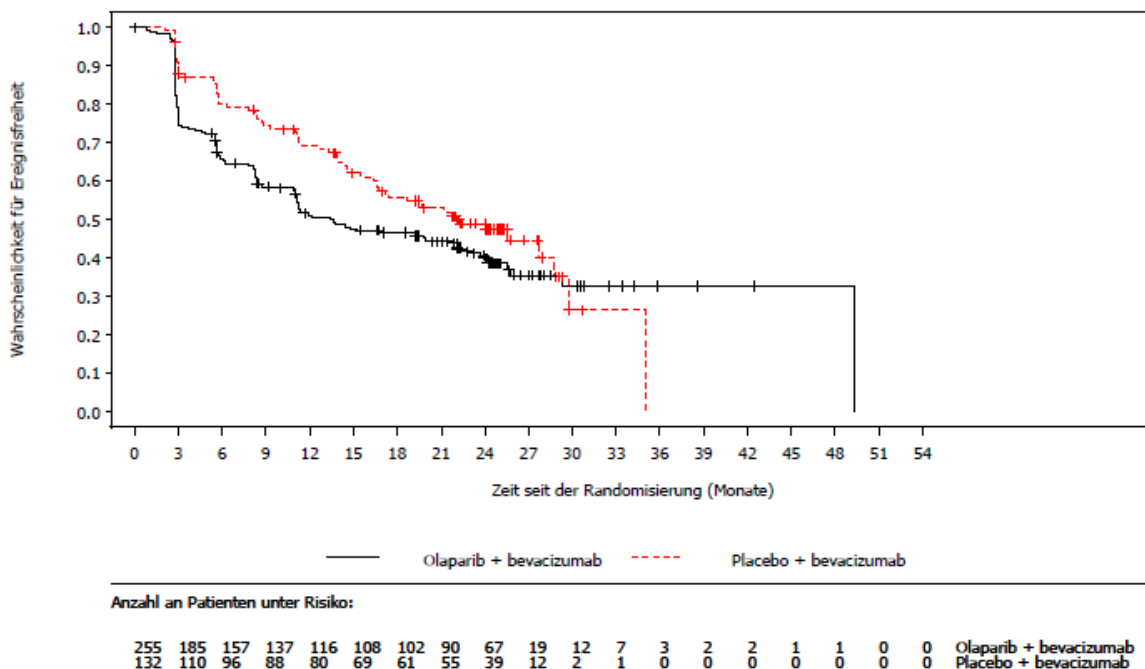


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

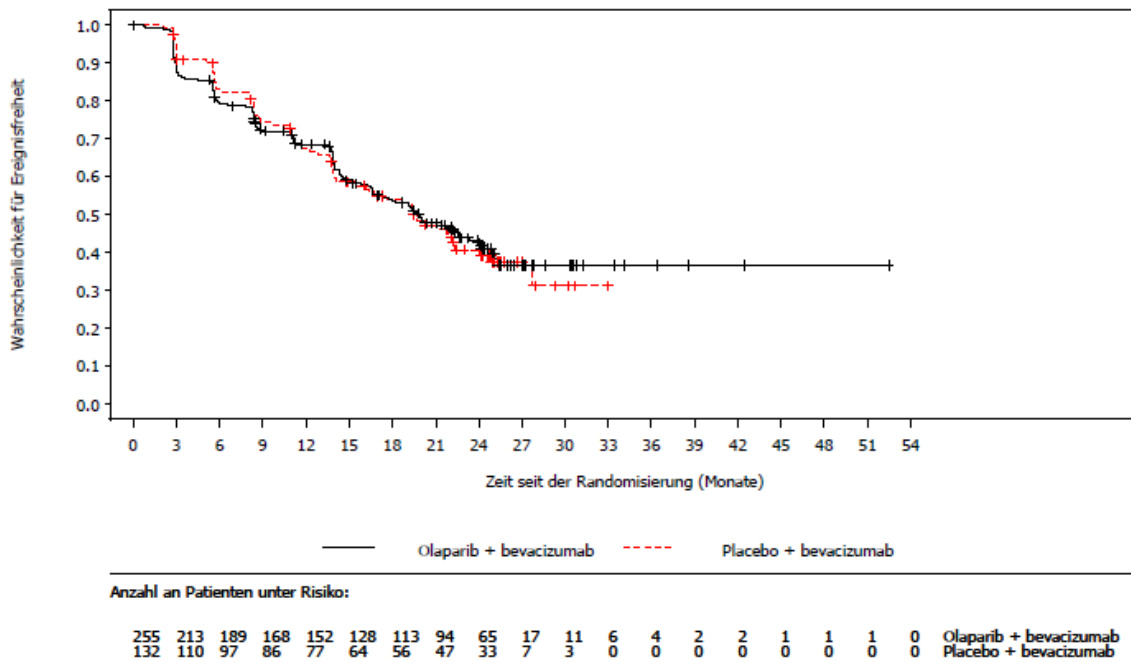


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

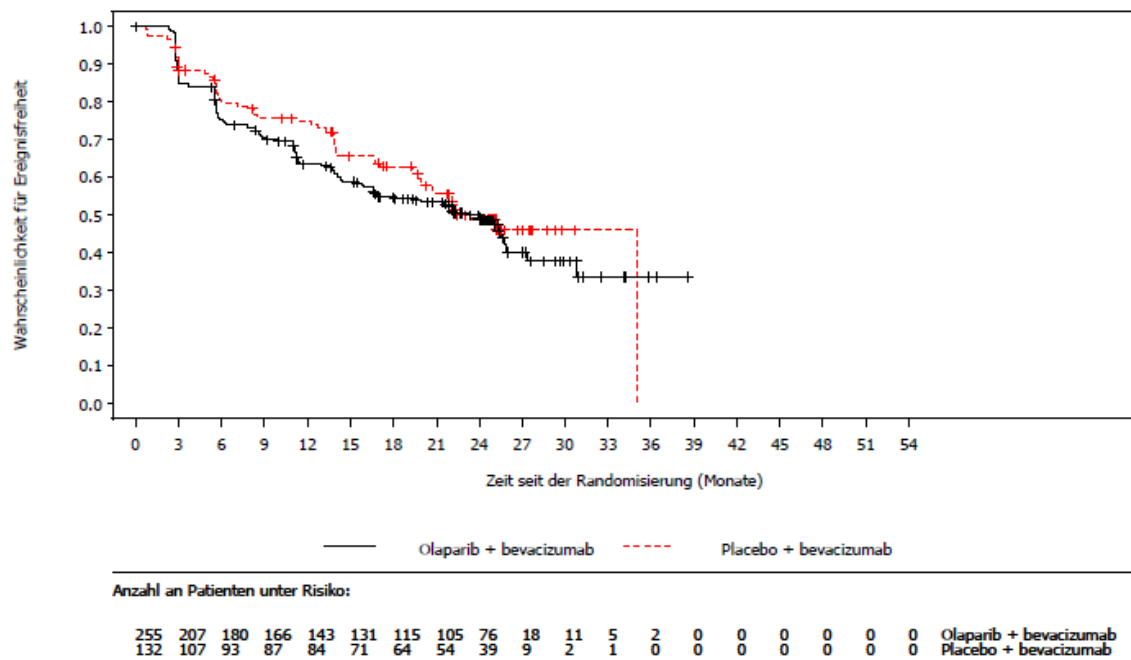


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

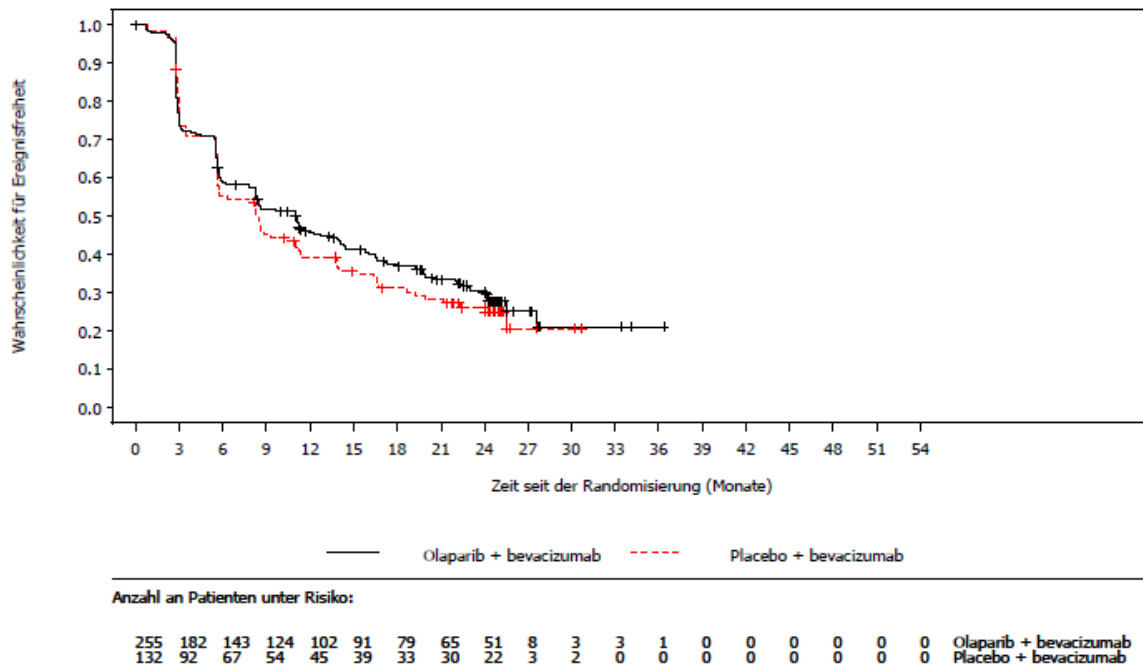


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt abdominale / gastrointestinale Symptome (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

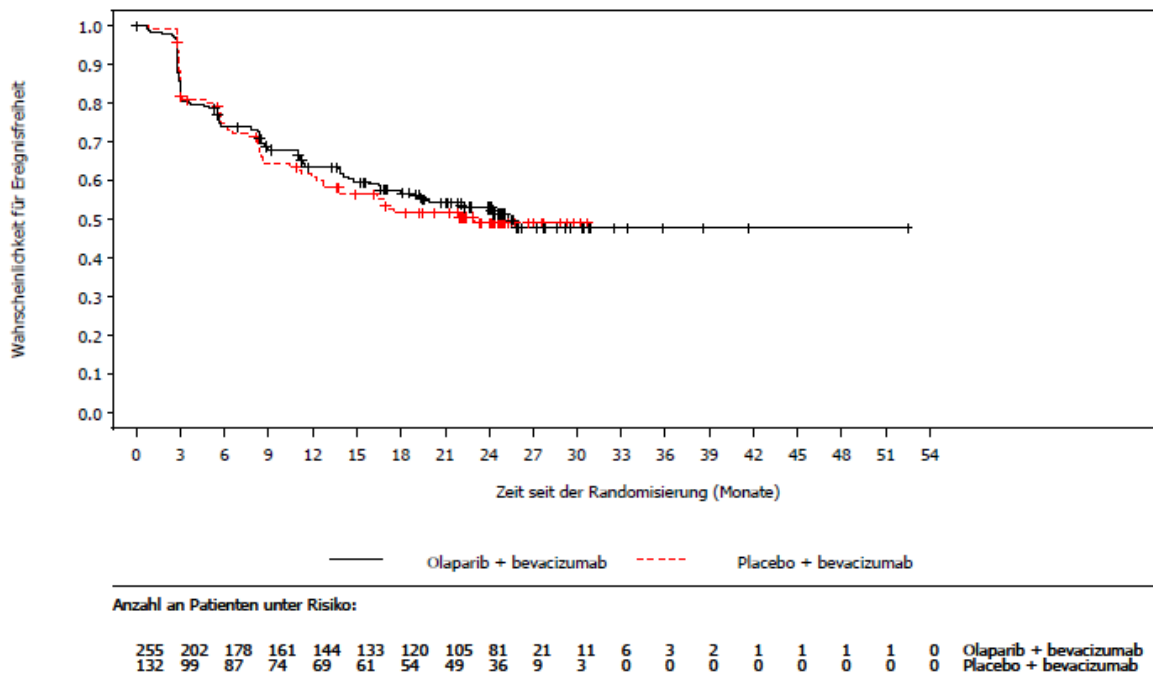


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020



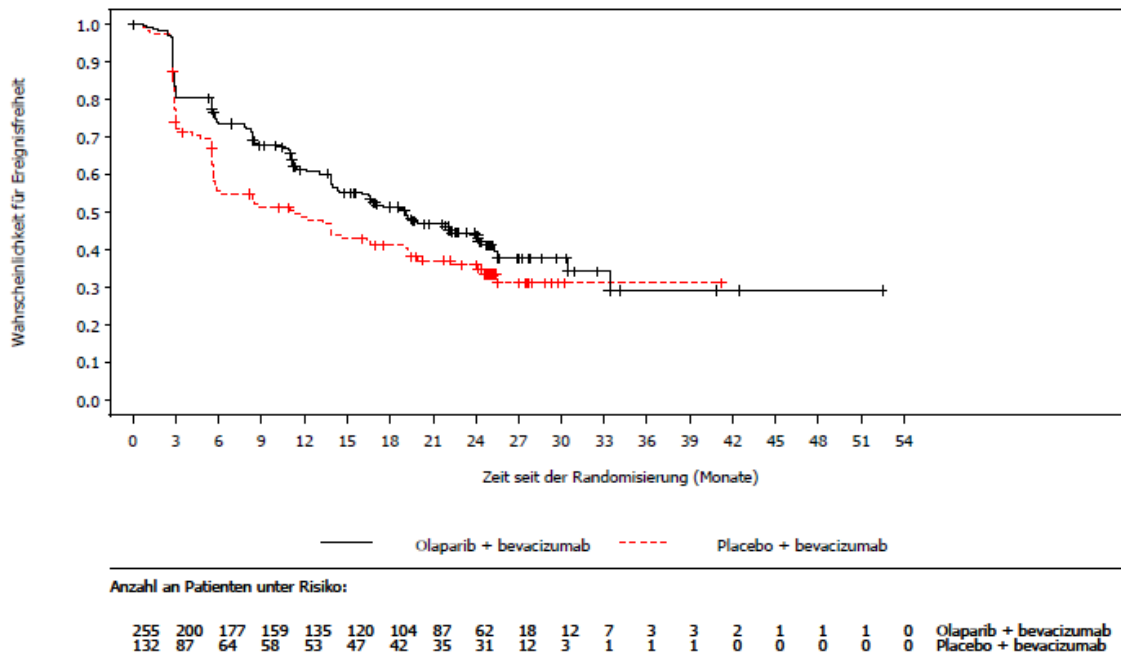


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt hormonelle Symptome (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

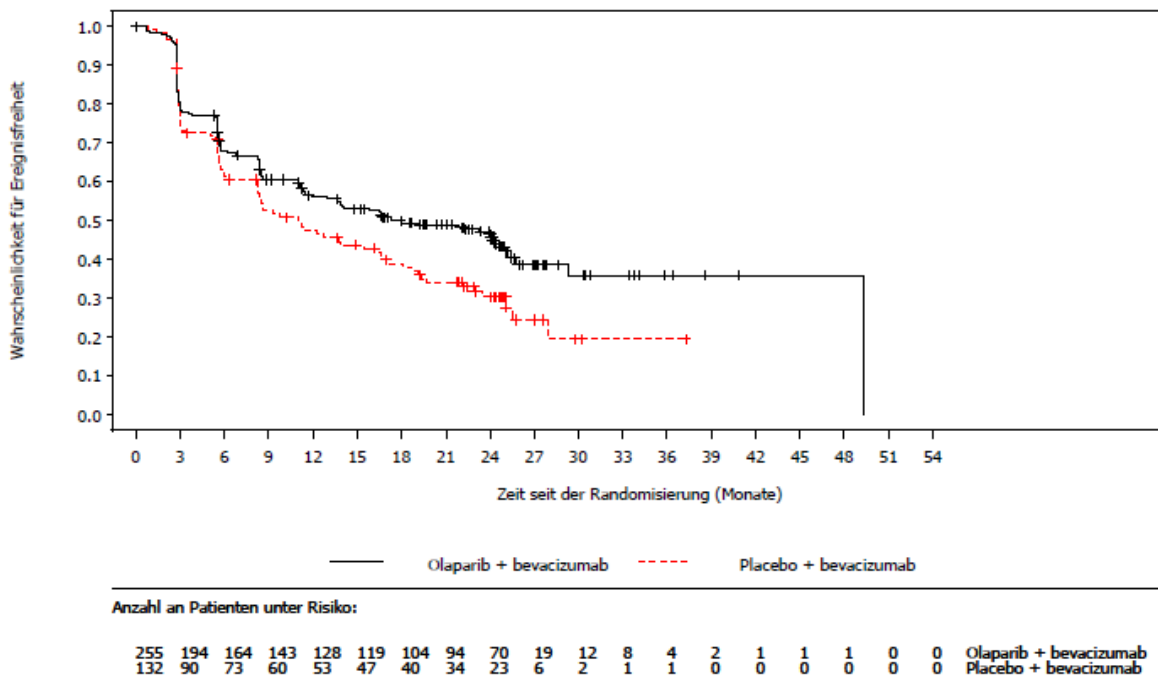


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkungen der Chemotherapie (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

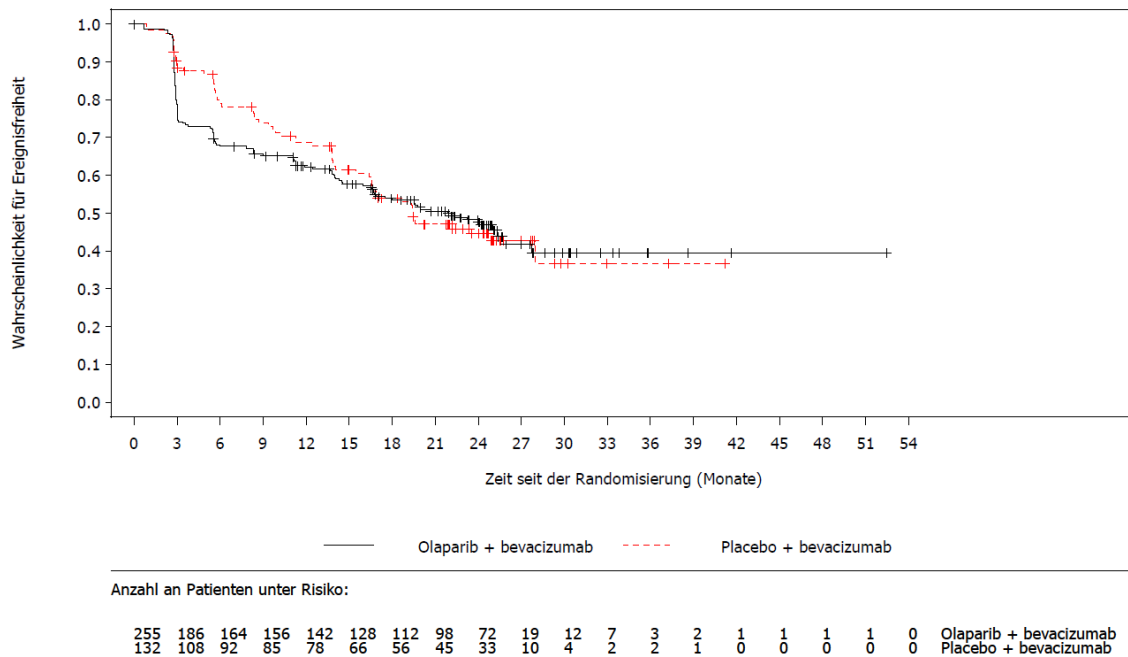


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einzelfragen (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

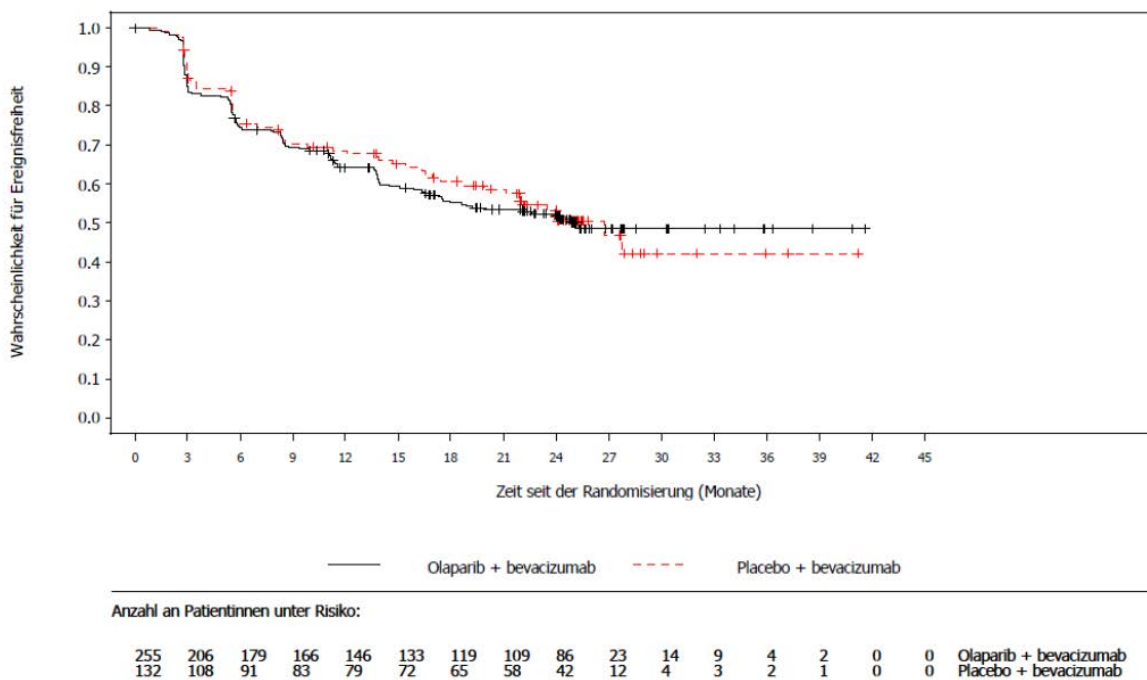


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

### I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

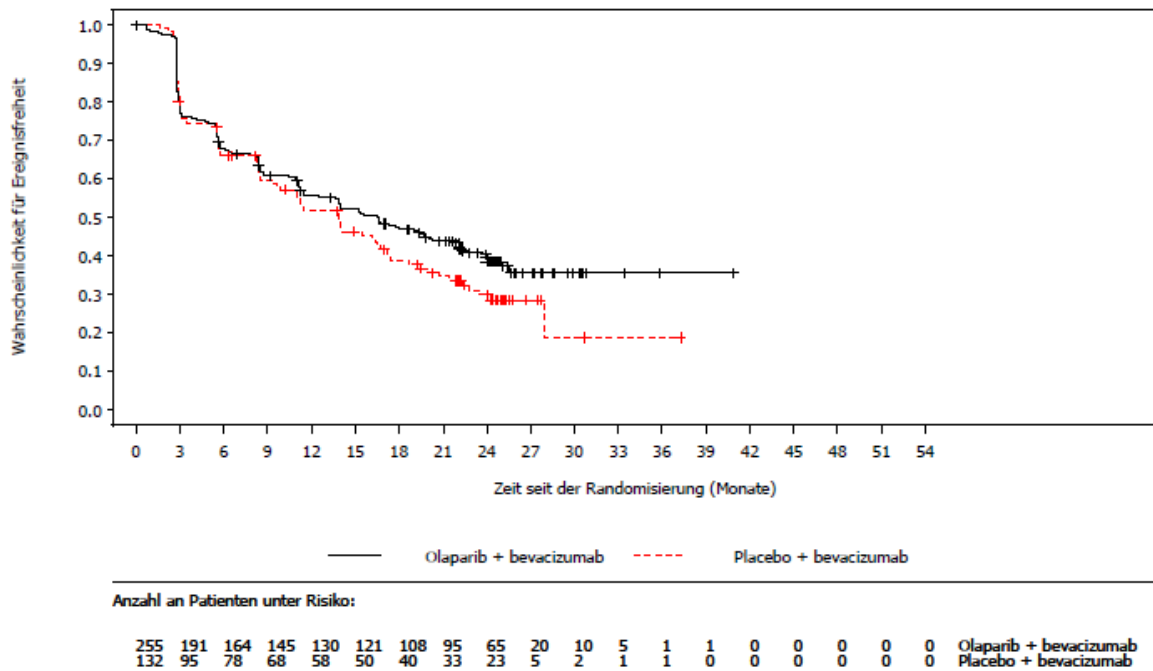


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

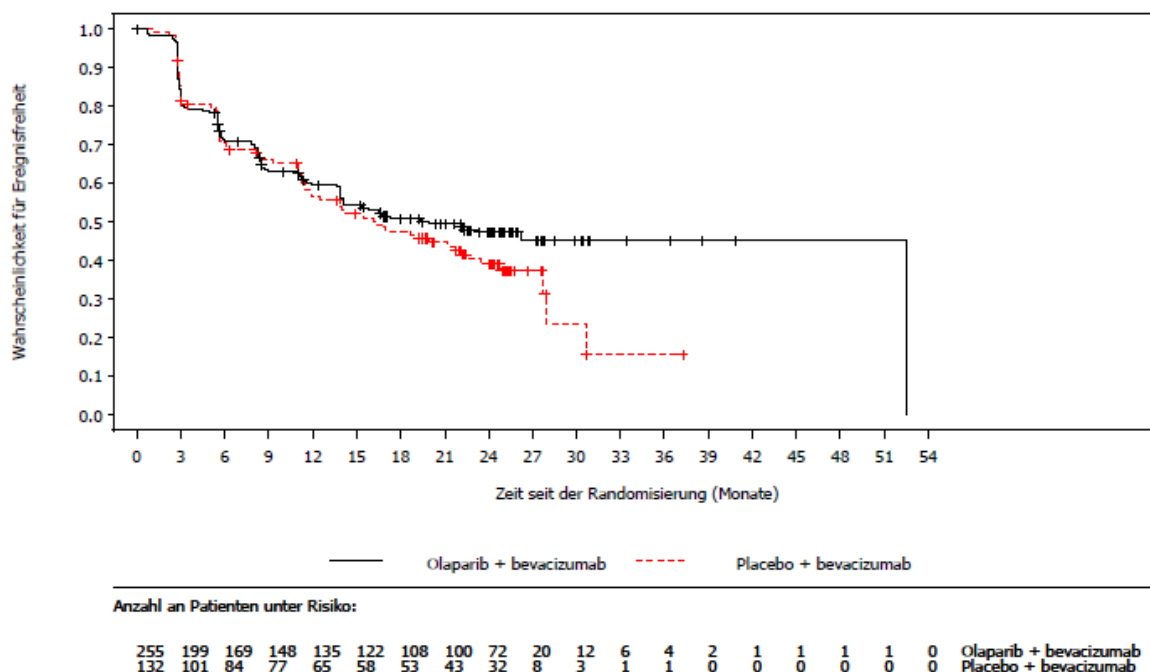


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

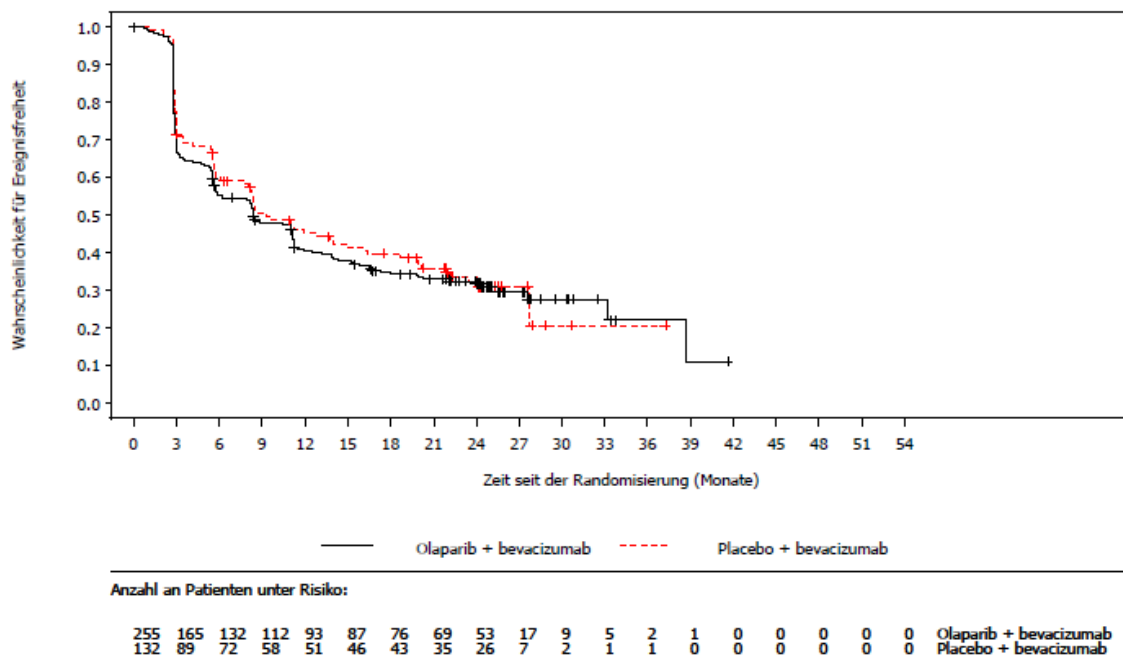


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

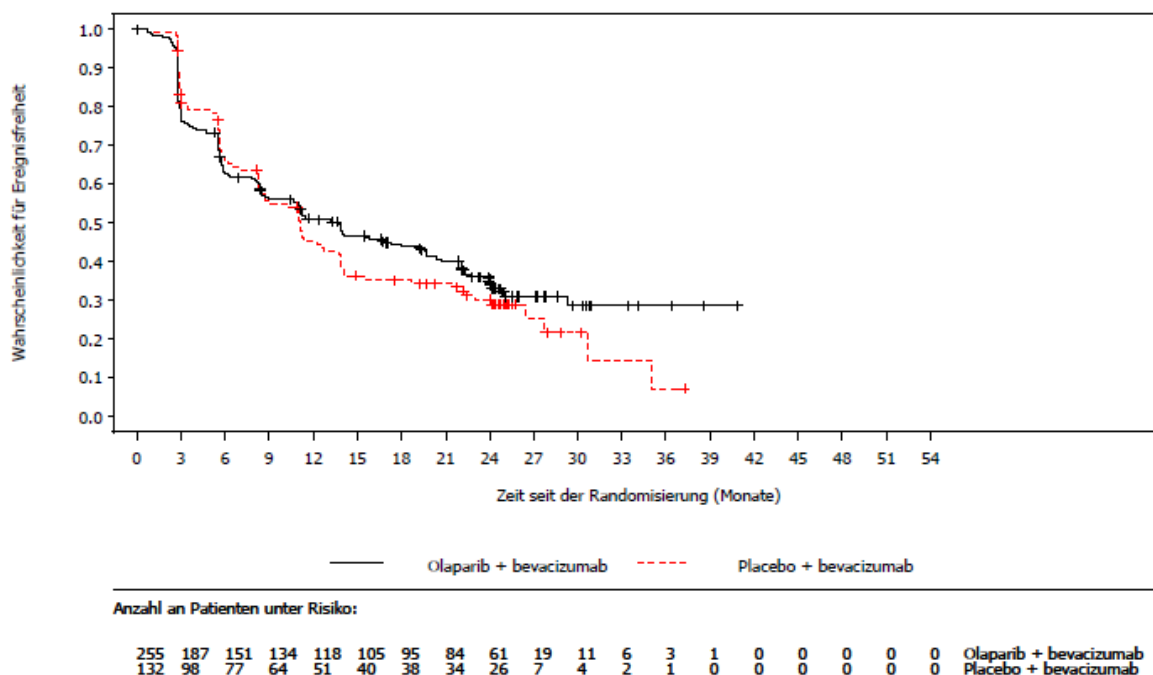


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

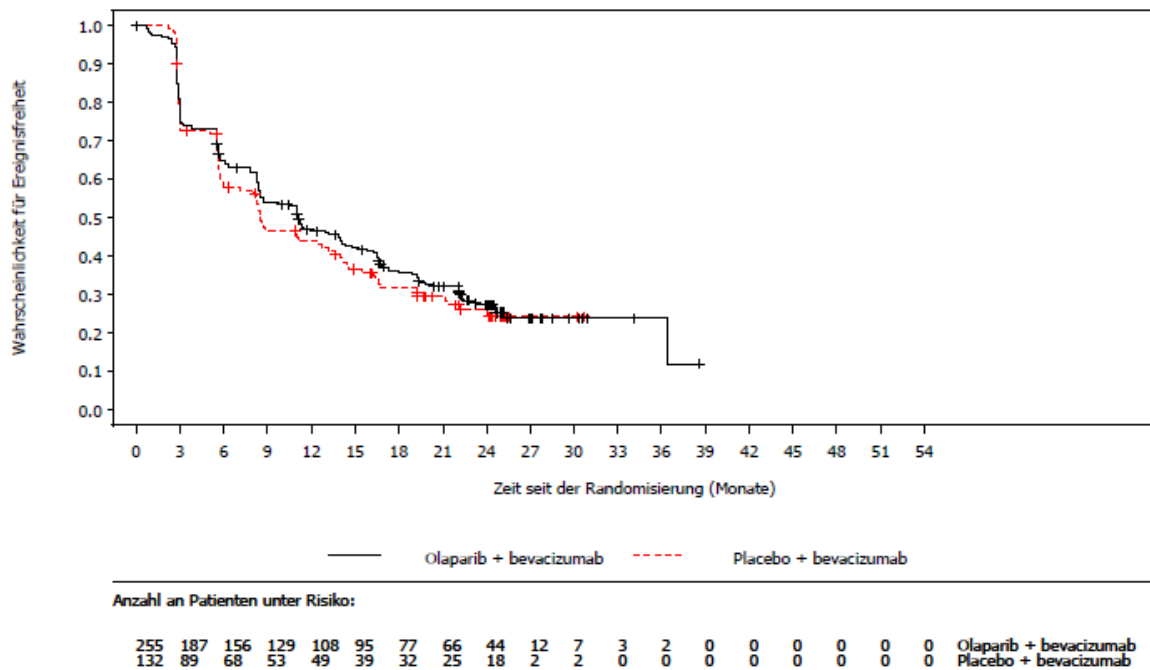


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

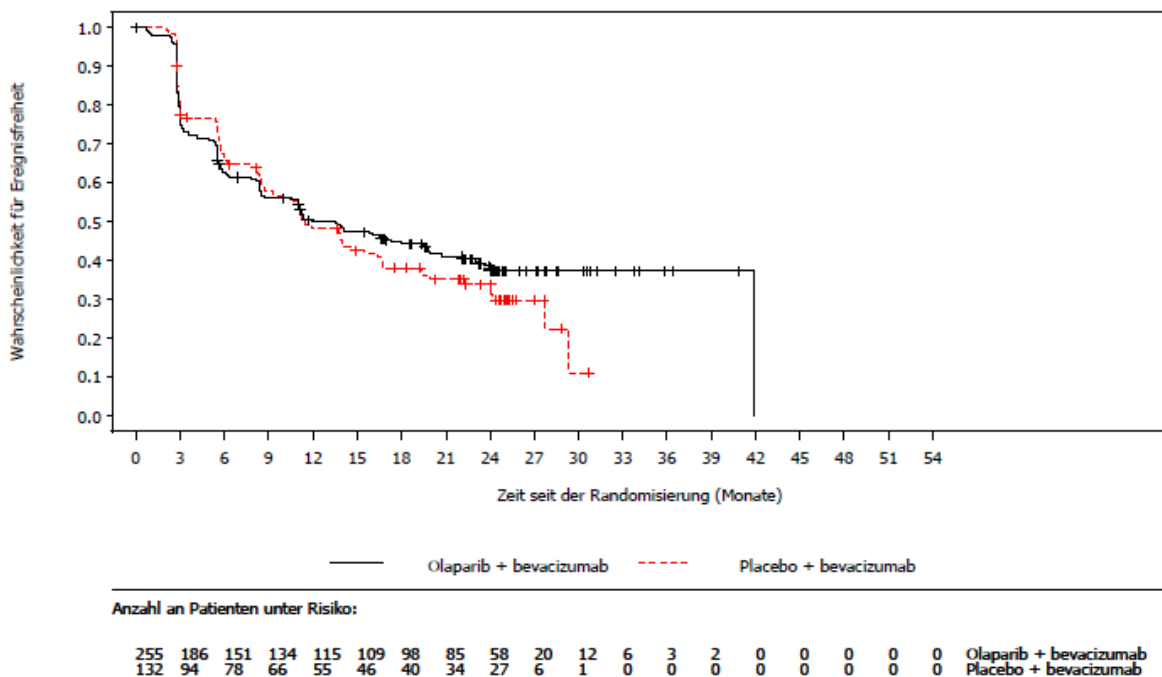


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

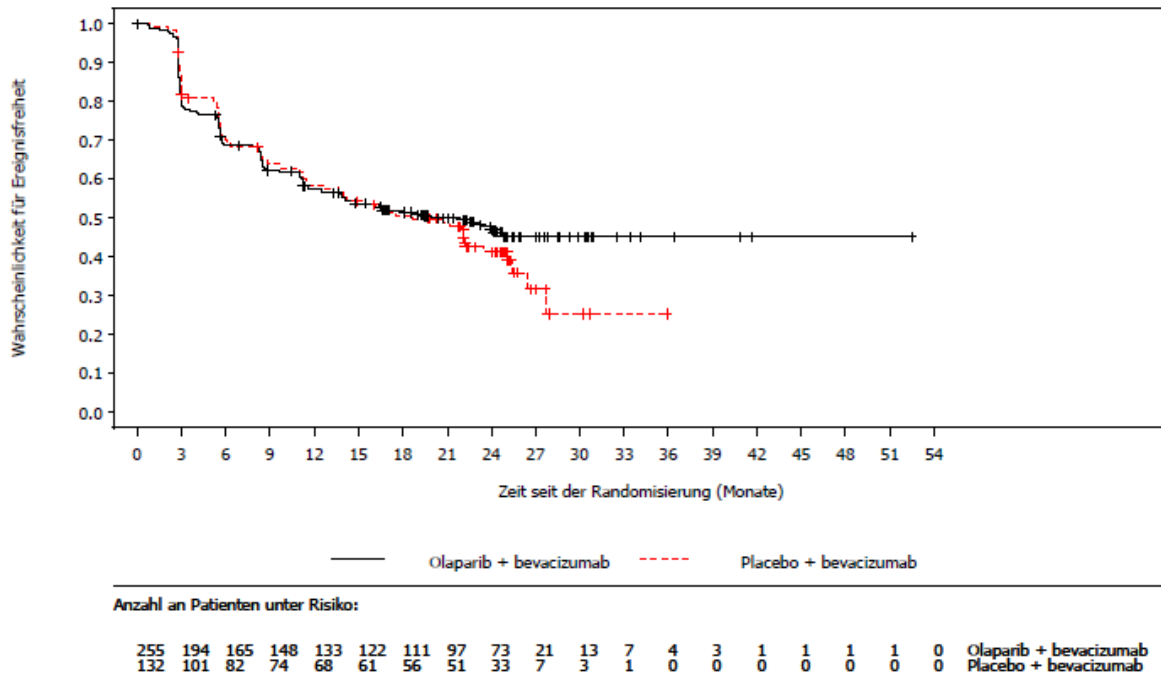


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020

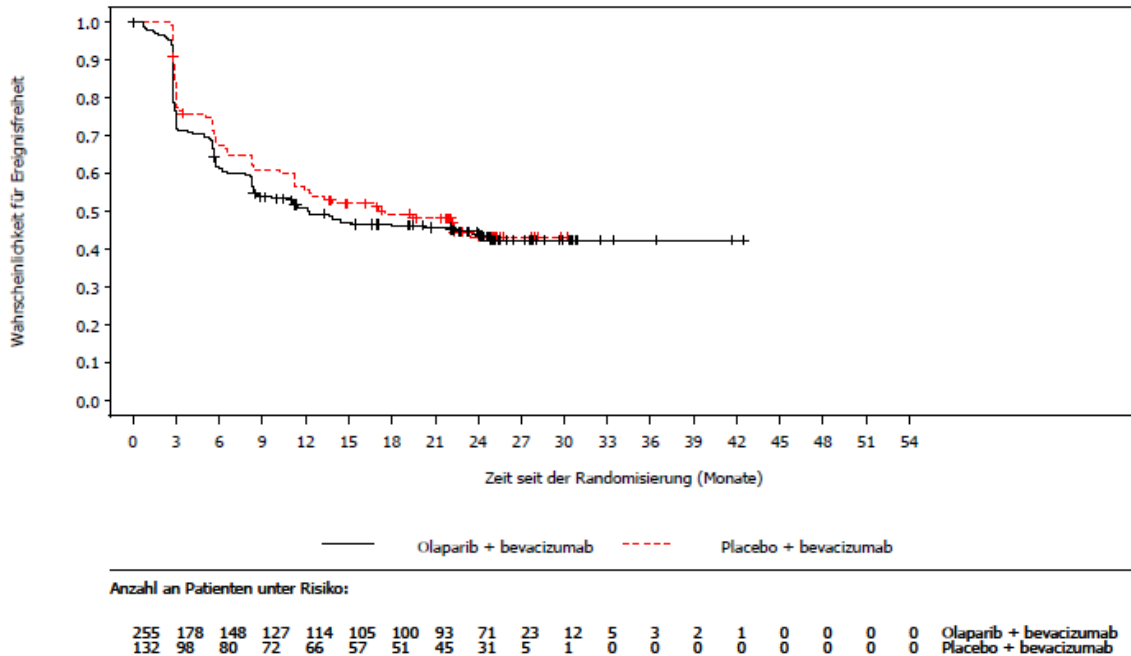


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Datenschnitt 22.03.2020



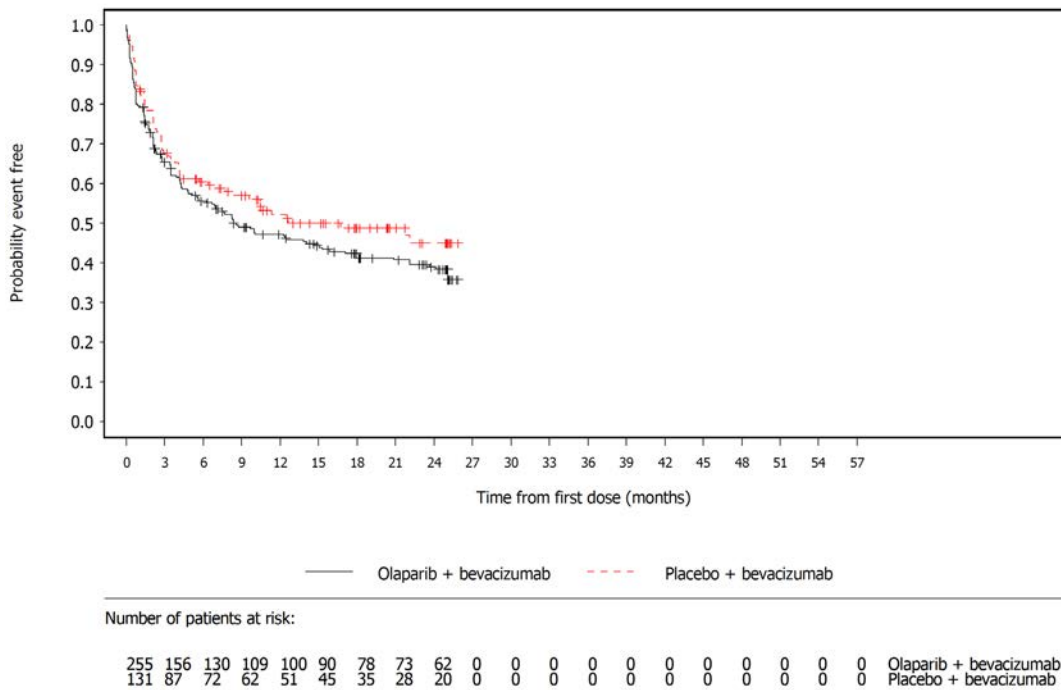


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – Datenschnitt 22.03.2020

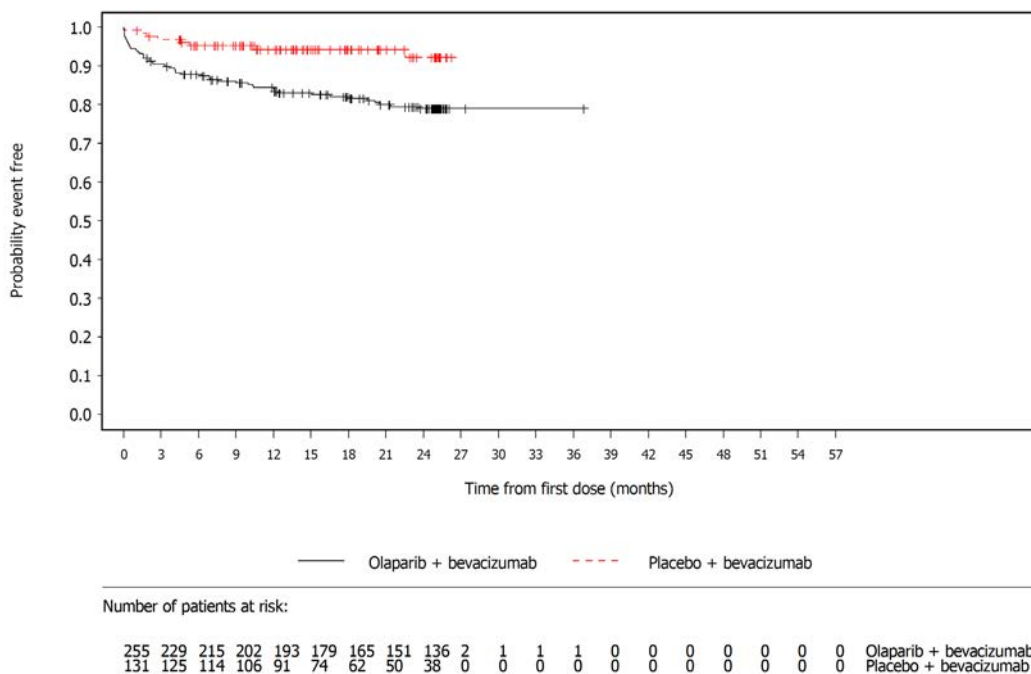


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Datenschnitt 22.03.2020



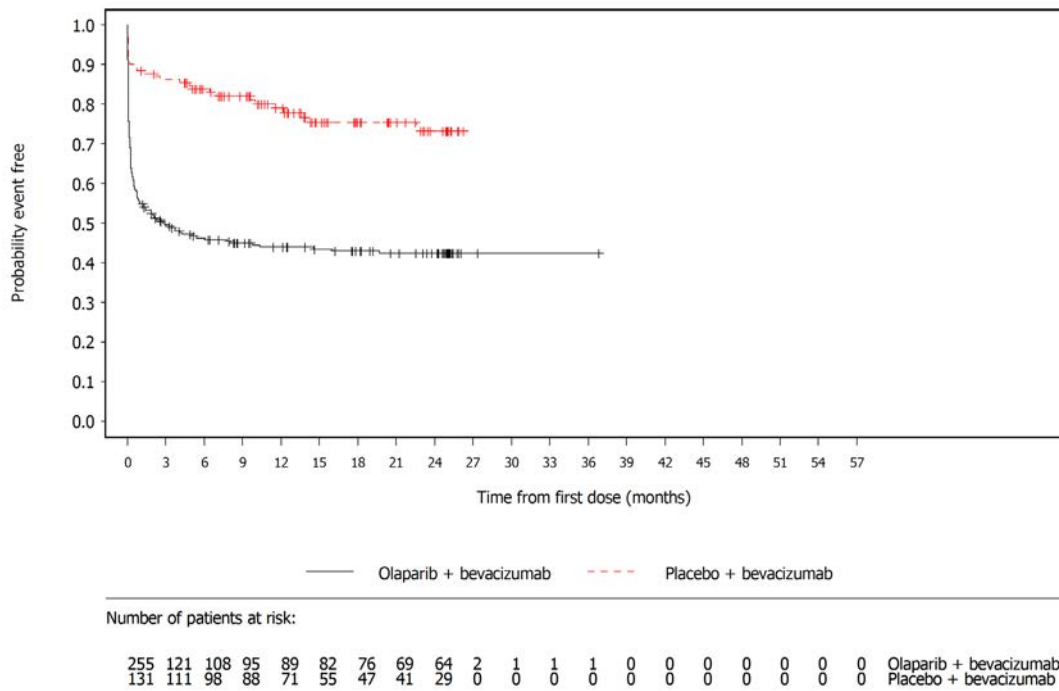


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs) – Datenschnitt 22.03.2020

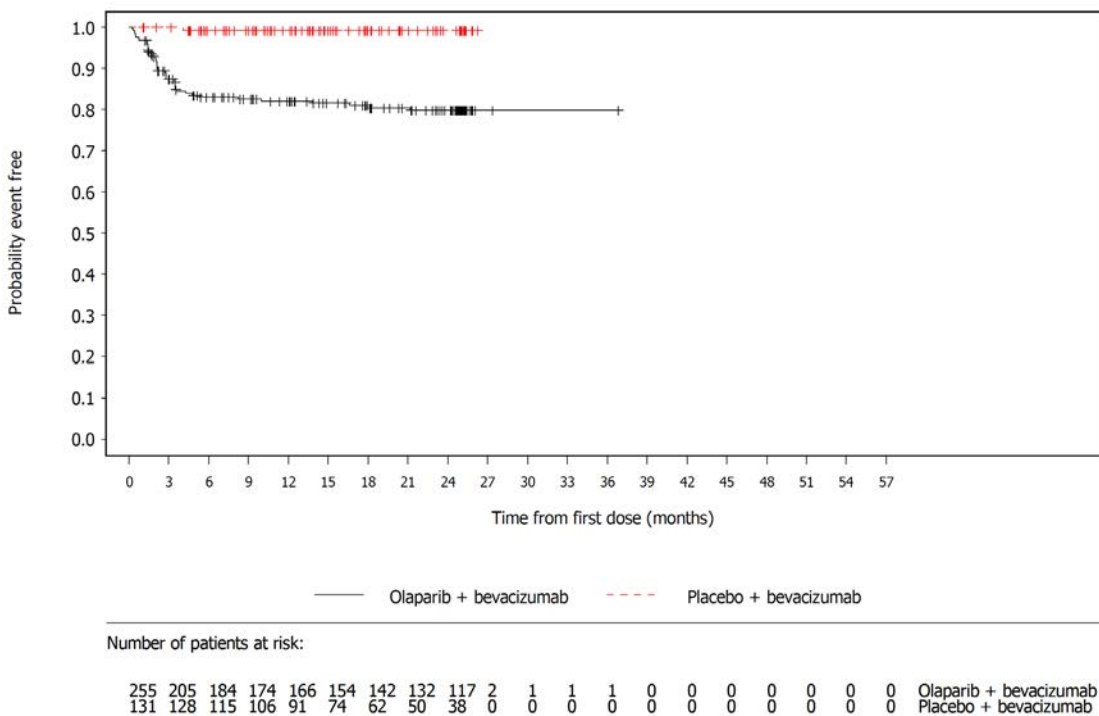


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) – Datenschnitt 22.03.2020

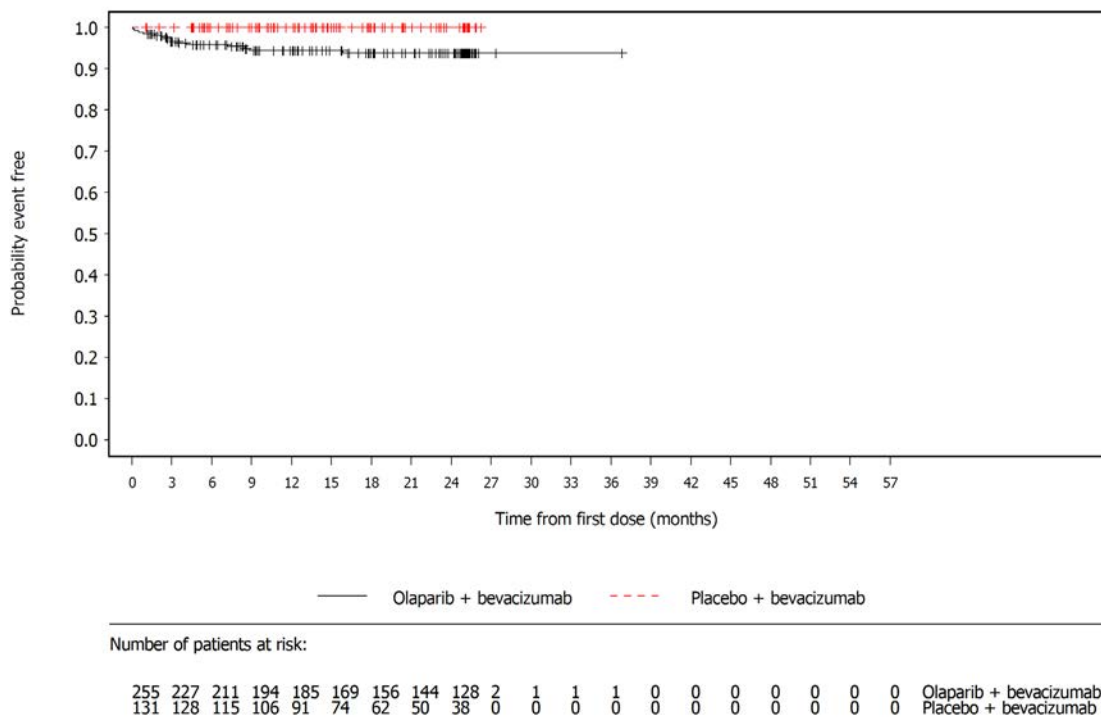


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ermüdung (PT, schwere UEs) – Datenschnitt 22.03.2020

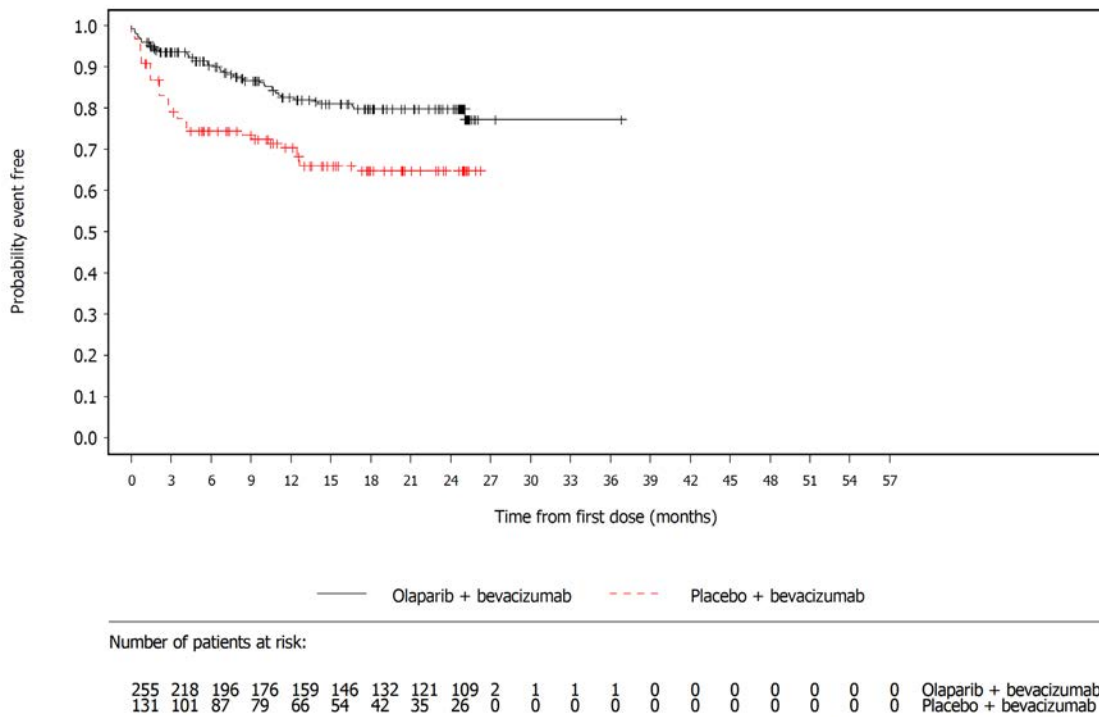


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs) – Datenschnitt 22.03.2020

### I Anhang B.5 Subgruppenanalysen

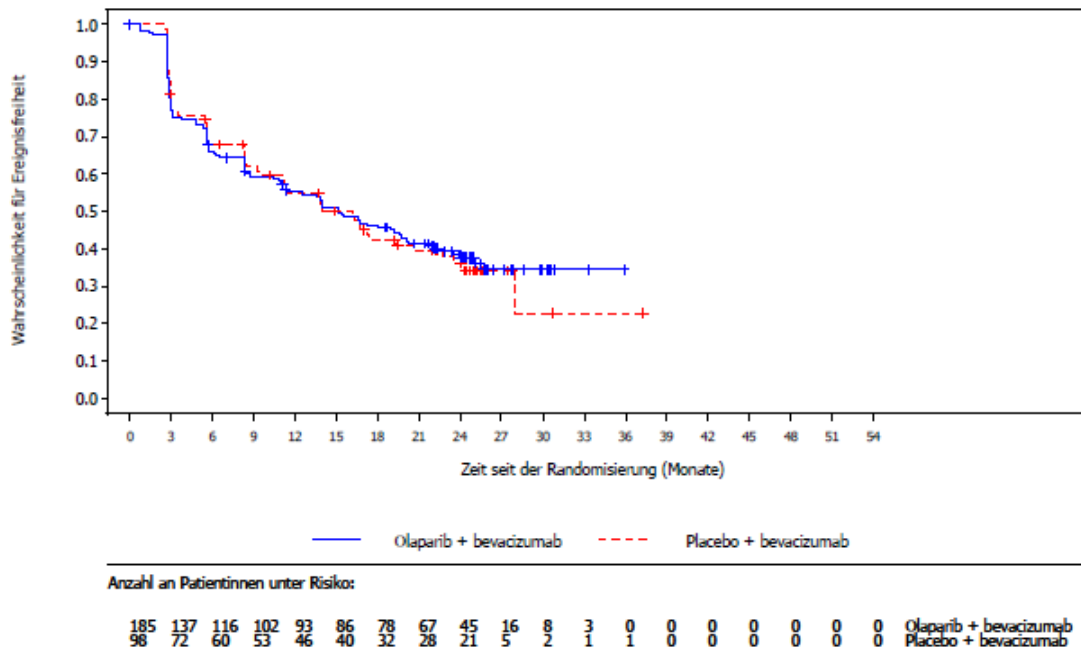


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Alter < 65 Jahre – Datenschnitt 22.03.2020

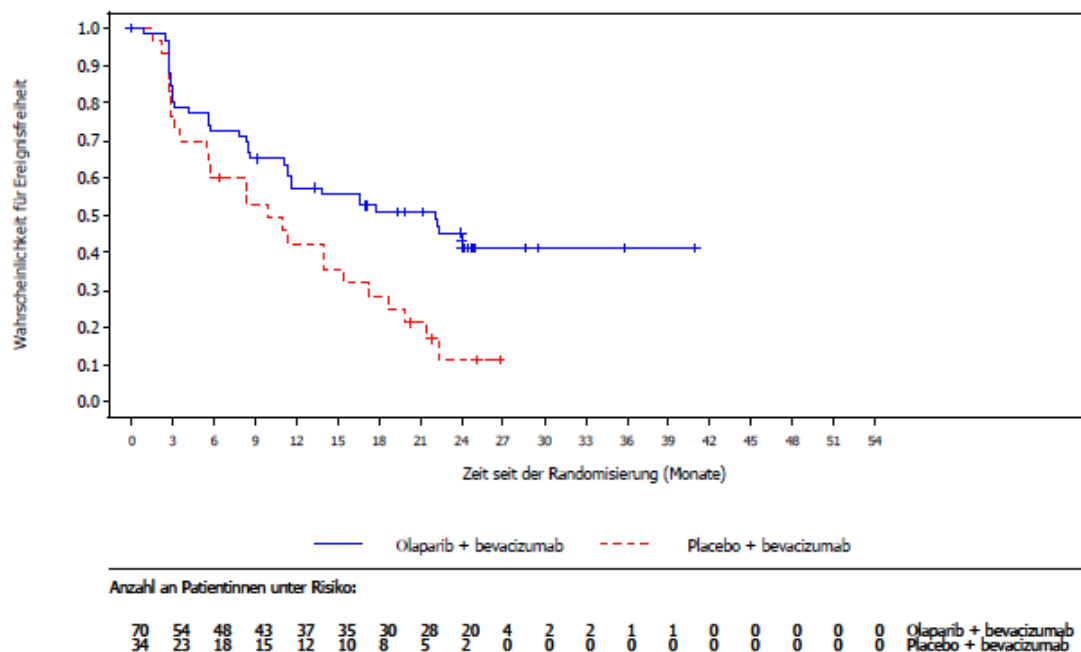


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Alter  $\geq 65$  Jahre – Datenschnitt 22.03.2020

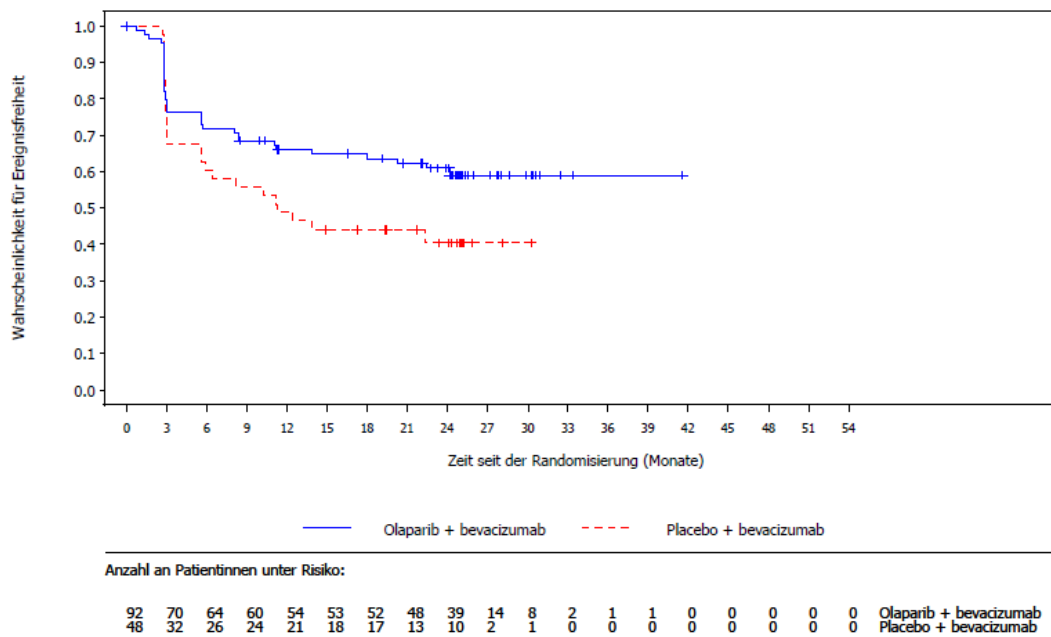


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), NED [PDS] – Datenschnitt 22.03.2020

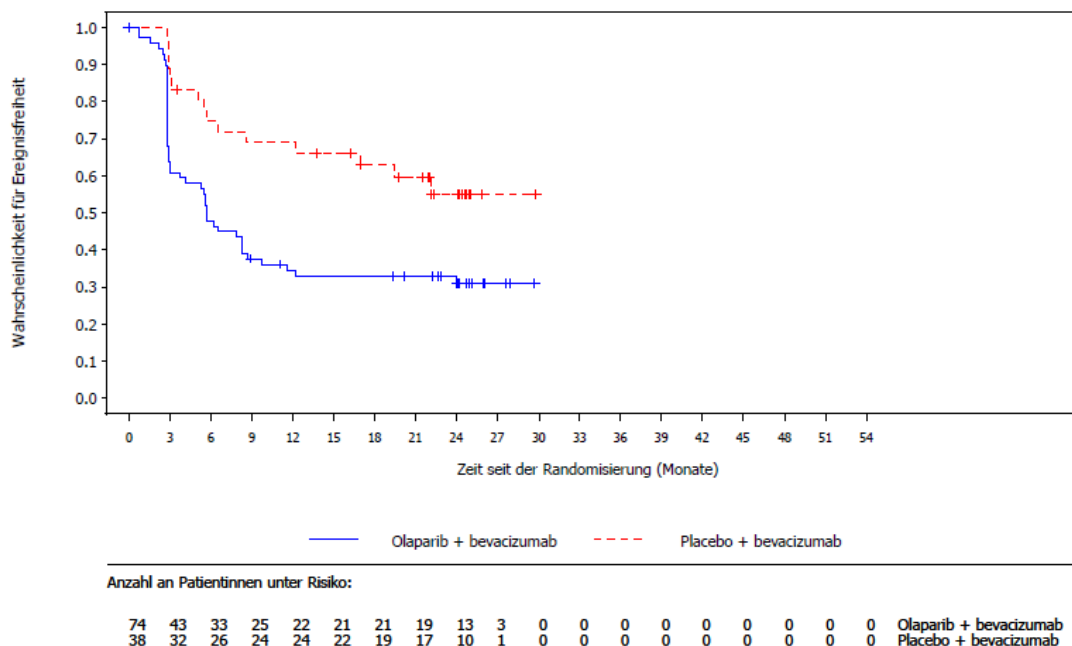


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), NED / CR (IDS) – Datenschnitt 22.03.2020

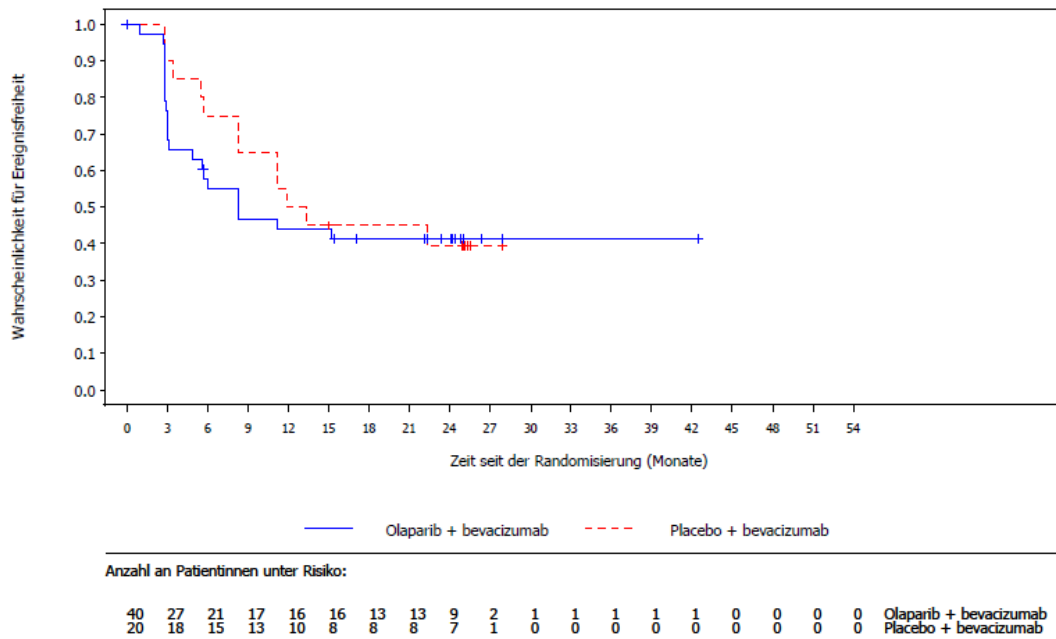


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), NED / CR (Chemo) – Datenschnitt 22.03.2020

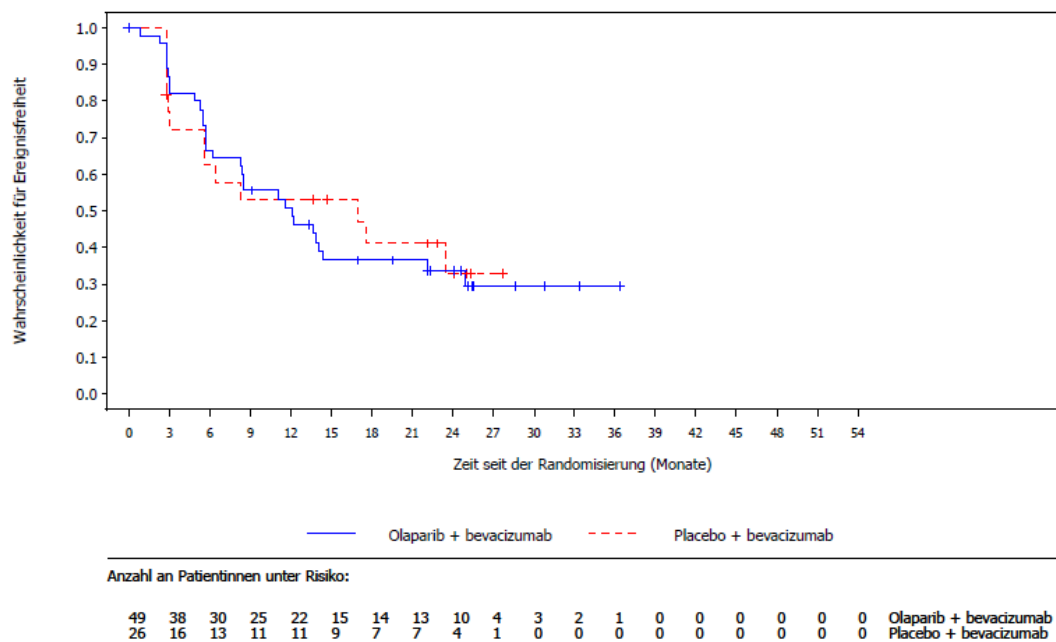


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung (EORTC QLQ-OV28, erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), PR – Datenschnitt 22.03.2020

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß 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  $\geq 3$ ) 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 werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 1 % der Patientinnen auftraten.

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

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab, Datenschnitt vom 22.03.2020 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Bevacizumab N = 255	Placebo +Bevacizumab N = 131
<b>SOCl<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>PAOLA-1</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	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)

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab, Datenschnitt vom 22.03.2020 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Bevacizumab N = 255	Placebo +Bevacizumab N = 131
Erkrankungen des Nervensystems	87 (34,1)	32 (24,4)
Dysgeusie	23 (9,0)	2 (1,5)
Kopfschmerzen	39 (15,3)	22 (16,8)
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  $\geq 10$  Patientinnen aufgetreten sind  
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise teilweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis



Tabelle 22: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab, Datenschnitt vom 22.03.2020

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Bevacizumab N = 255	Placebo + Bevacizumab N = 131
<b>PAOLA-1</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	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)
<p>a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei <math>\geq 10</math> Patientinnen oder im Komparatorarm bei <math>\geq 5</math> % der Patientinnen aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise teilweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>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</p>		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab, Datenschnitt vom 22.03.2020

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Bevacizumab N = 255	Placebo + Bevacizumab N = 131
<b>PAOLA-1</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs</b>	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 $\geq 10$ Patientinnen oder im Komparatorarm bei $\geq 5$ % Patientinnen aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise teilweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab, Datenschnitt vom 22.03.2020

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Olaparib + Bevacizumab N = 255	Placebo + Bevacizumab N = 131
<b>PAOLA-1</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	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)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 1</math> % der Patientinnen aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>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</p>		

### I Anhang D Forest Plot zum Endpunkt Gesamtüberleben (eigene Berechnungen)

Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab  
Gesamtüberleben

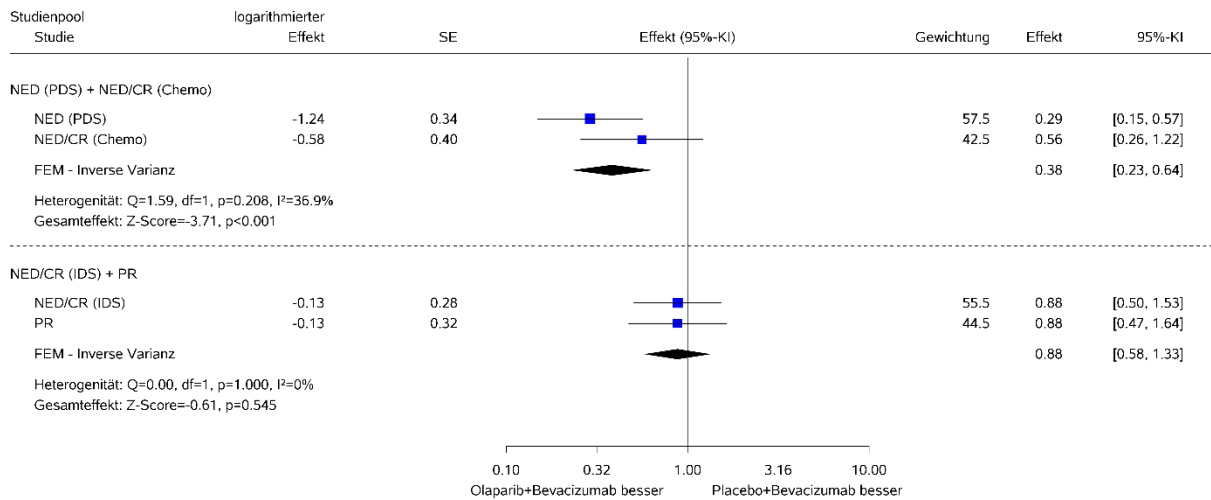


Abbildung 38: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppenkombinationen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) vs. NED / CR (IDS) + PR

**I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten PFS und PFS2****I Anhang E.1 Subgruppenergebnisse**

Tabelle 25: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Olaparib + Bevacizumab		Placebo + Bevacizumab		Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>PAOLA-1</b>						
<b>Morbidität</b>						
<b>PFS (Datenschnitt 22.03.2022)</b>						
Ergebnis der Erstlinientherapie						
NED (PDS) <sup>b</sup>	92	75,2 [65,7; n. b.] 32 (34,8)	48	21,7 [16,6; 24,9] 34 (70,8)	0,27 [0,17; 0,45]	< 0,001
NED / CR (IDS) <sup>c</sup>	74	31,3 [22,1; 44,8] 46 (62,2)	38	17,2 [13,7; 22,1] 31 (81,6)	0,52 [0,33; 0,82]	0,006
NED / CR (Chemo) <sup>d</sup>	40	57,1 [25,9; n. b.] 19 (47,5)	20	14,5 [10,9; 22,3] 19 (95,0)	0,25 [0,13; 0,48]	< 0,001
PR <sup>e</sup>	49	22,0 [16,6; 27,5] 39 (79,6)	26	16,0 [8,1; 19,4] 20 (76,9)	0,68 [0,40; 1,18]	0,168
Gesamt					Interaktion:	0,024 <sup>f</sup>
NED (PDS) <sup>b</sup> + NED / CR (Chemo) <sup>d</sup>					0,26 [0,18; 0,39] <sup>g</sup>	< 0,001 <sup>g</sup>
NED / CR (IDS) <sup>c</sup> + PR <sup>e</sup>					0,58 [0,41; 0,82] <sup>g</sup>	0,002 <sup>g</sup>
Gesamt					Interaktion:	0,003 <sup>h</sup>

Tabelle 25: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Olaparib + Bevacizumab		Placebo + Bevacizumab		Olaparib + Bevacizumab vs. Placebo + Bevacizumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>PFS2 (Datenschnitt 22.03.2022)</b>						
Ergebnis der Erstlinientherapie						
NED (PDS) <sup>b</sup>	92	n. e. 21 (22,8)	48	44,3 [33,2; n. b.] 26 (54,2)	0,29 [0,16; 0,52]	< 0,001
NED / CR (IDS) <sup>c</sup>	74	60,0 [32,3; n. b.] 38 (51,4)	38	43,3 [24,5; 55,6] 28 (73,7)	0,65 [0,40; 1,07]	0,089
NED / CR (Chemo) <sup>d</sup>	40	61,3 [37,8; n. b.] 17 (42,5)	20	31,2 [24,5; 41,0] 18 (90,0)	0,36 [0,18; 0,70]	0,003
PR <sup>e</sup>	49	30,6 [23,7; 45,0] 36 (73,5)	26	29,3 [21,0; 54,0] 18 (69,2)	0,97 [0,56; 1,75]	0,928
Gesamt					Interaktion:	0,014 <sup>f</sup>
NED (PDS) <sup>b</sup> + NED / CR (Chemo) <sup>d</sup>					0,32 [0,20; 0,50] <sup>g</sup>	< 0,001 <sup>g</sup>
NED / CR (IDS) <sup>c</sup> + PR <sup>e</sup>					0,77 [0,53; 1,12] <sup>g</sup>	0,172 <sup>g</sup>
Gesamt					Interaktion:	0,003 <sup>h</sup>
<p>a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; unstratifiziert</p> <p>b. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation</p> <p>c. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation</p> <p>d. Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie</p> <p>e. Patientinnen mit partiellem Ansprechen</p> <p>f. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm; unstratifiziert</p> <p>g. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>h. eigene Berechnung; Q-Test</p> <p>CR: vollständiges Ansprechen; Chemo: Chemotherapie; 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; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte  kontrollierte Studie</p>						

**I Anhang E.2 Kaplan-Meier-Kurven**

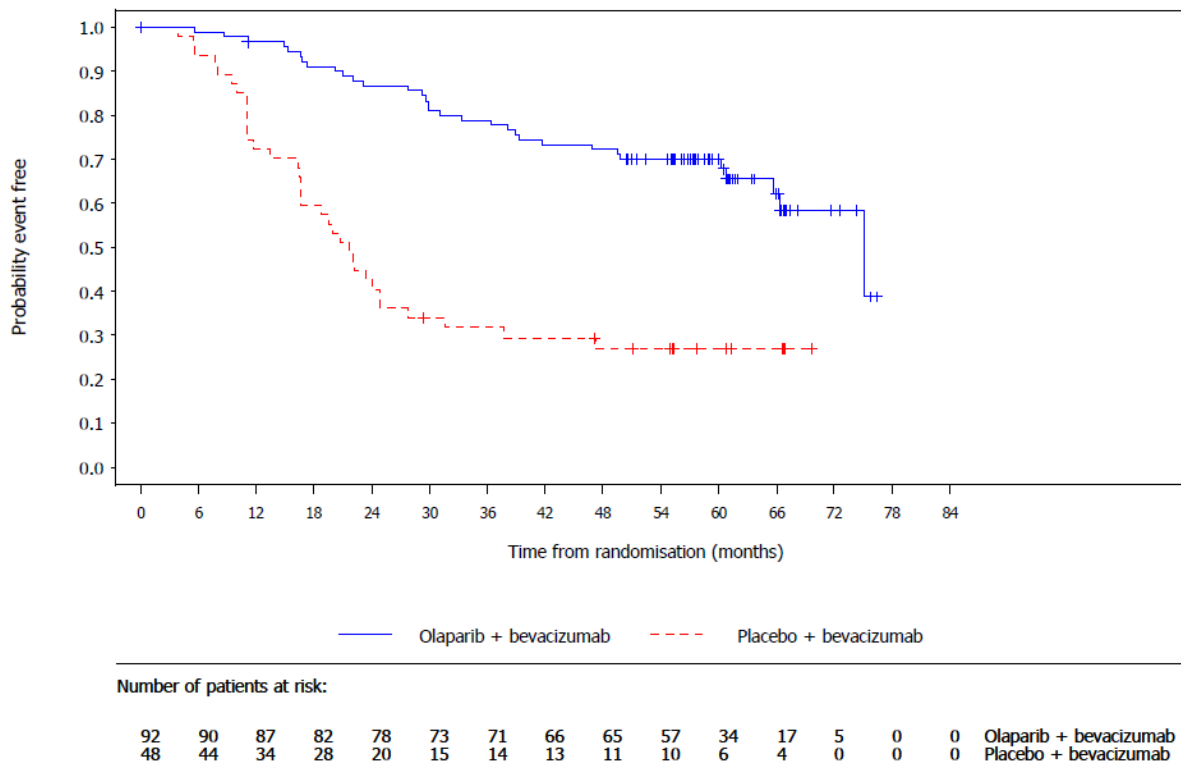


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS, NED (PDS) – Datenschnitt 22.03.2022

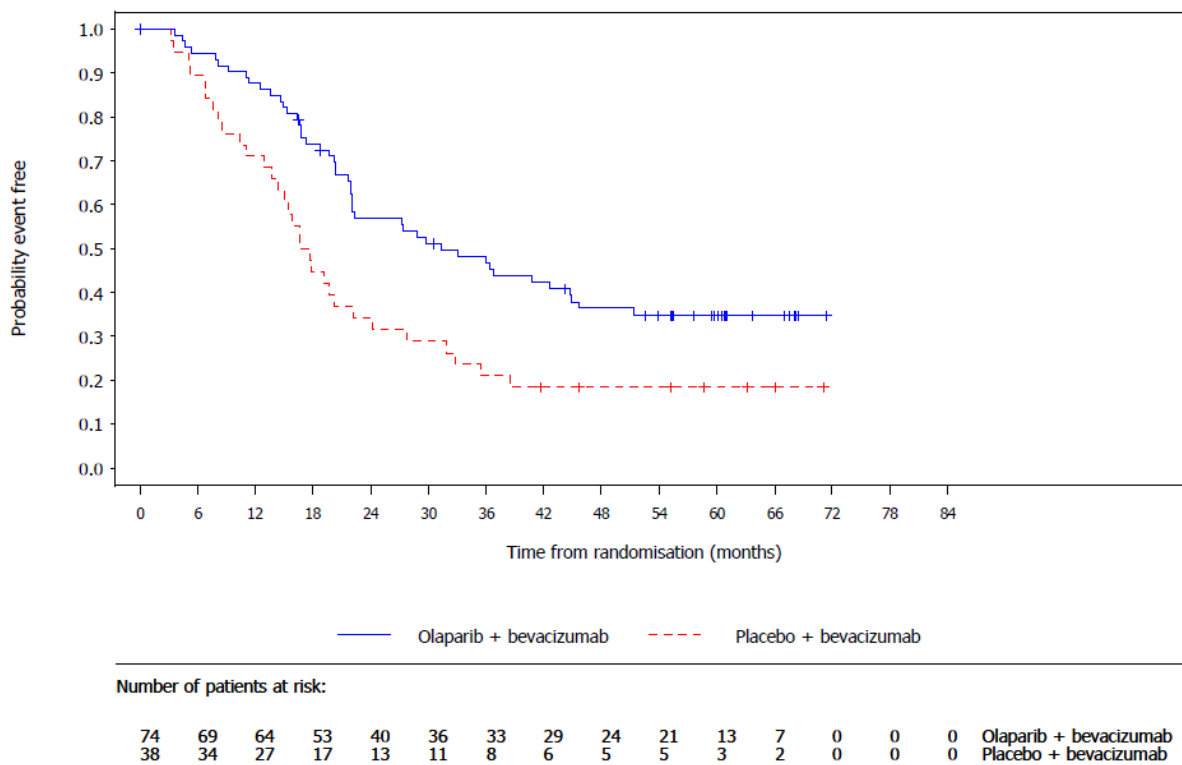


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS, NED / CR (IDS) – Datenschnitt 22.03.2022



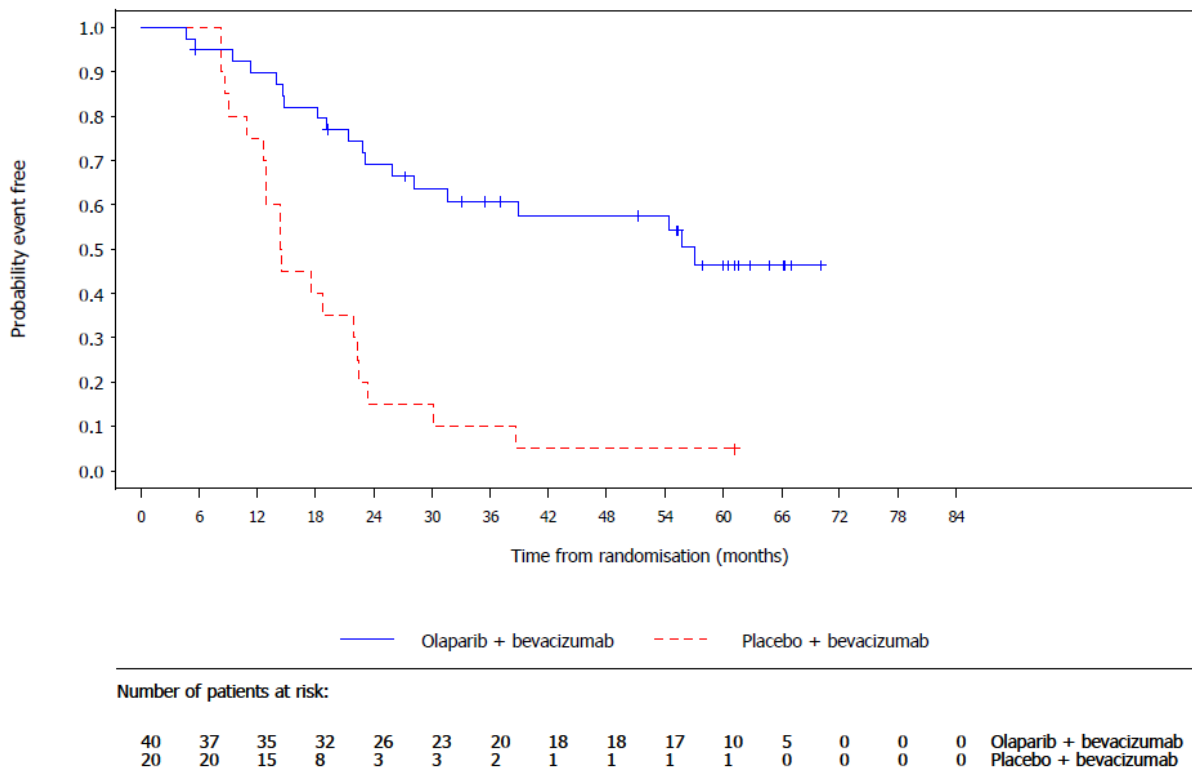


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS, NED / CR (Chemo) – Datenschnitt 22.03.2022

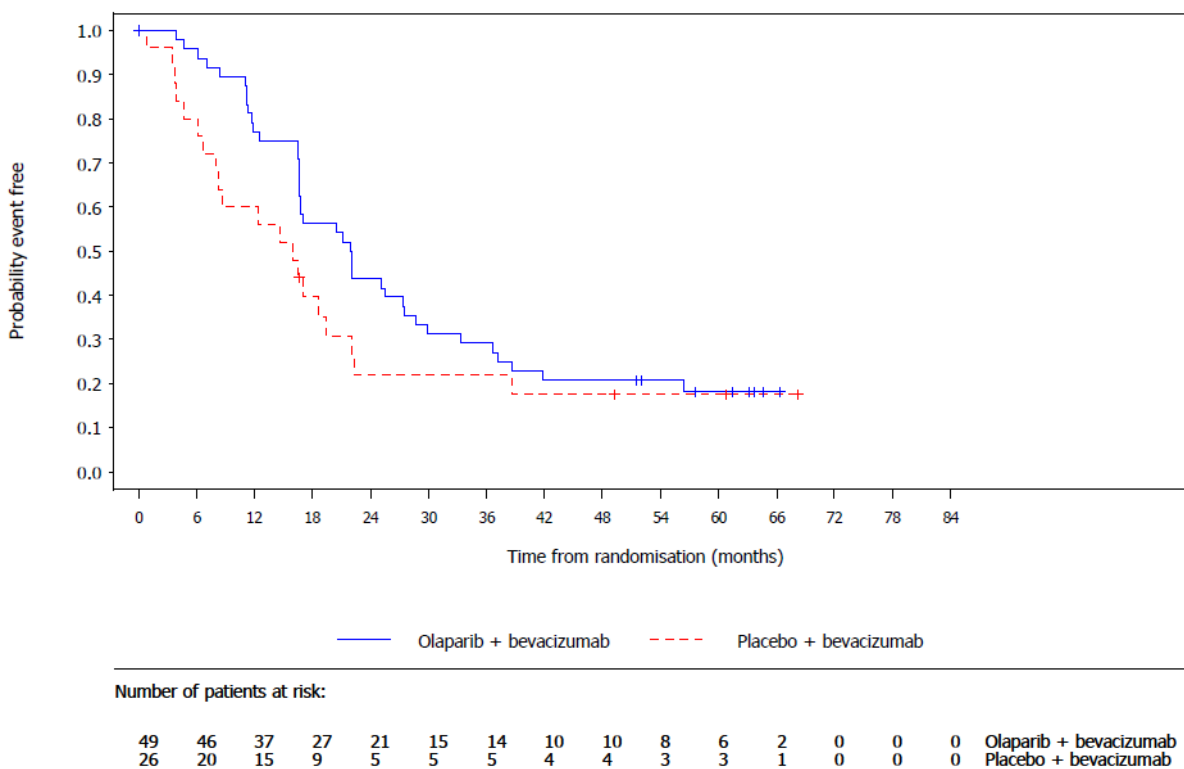


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS, PR – Datenschnitt 22.03.2022

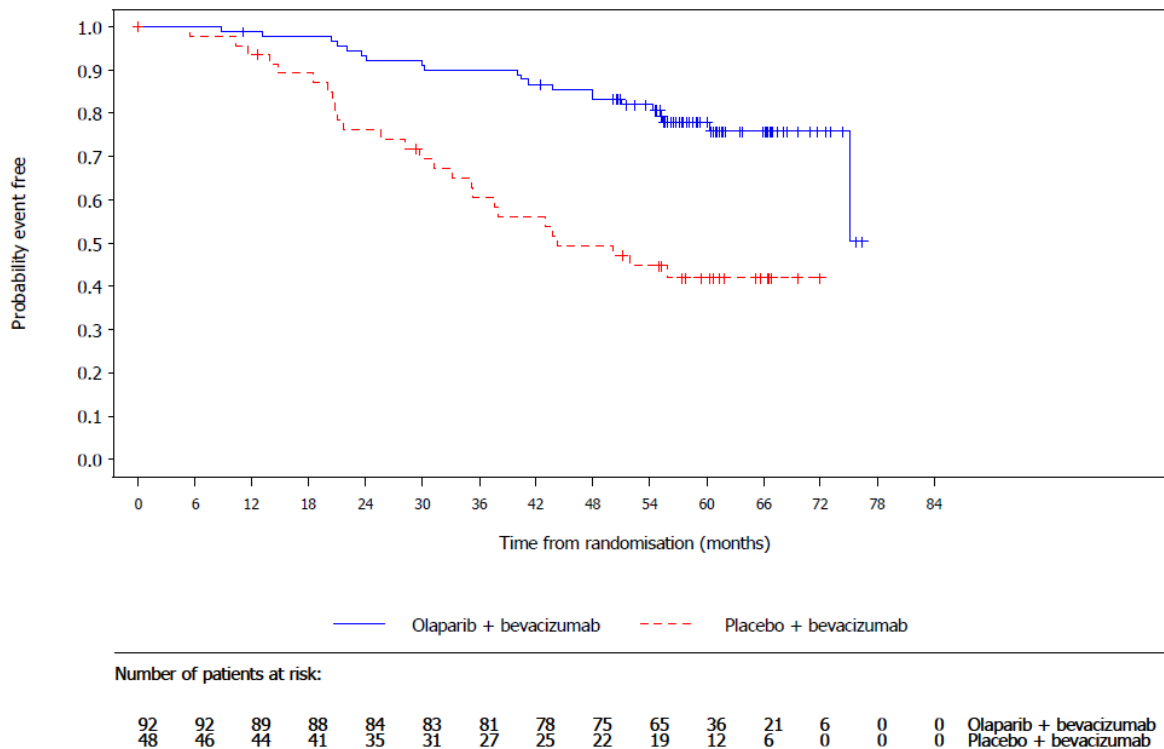


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS2, NED (PDS) – Datenschnitt 22.03.2022

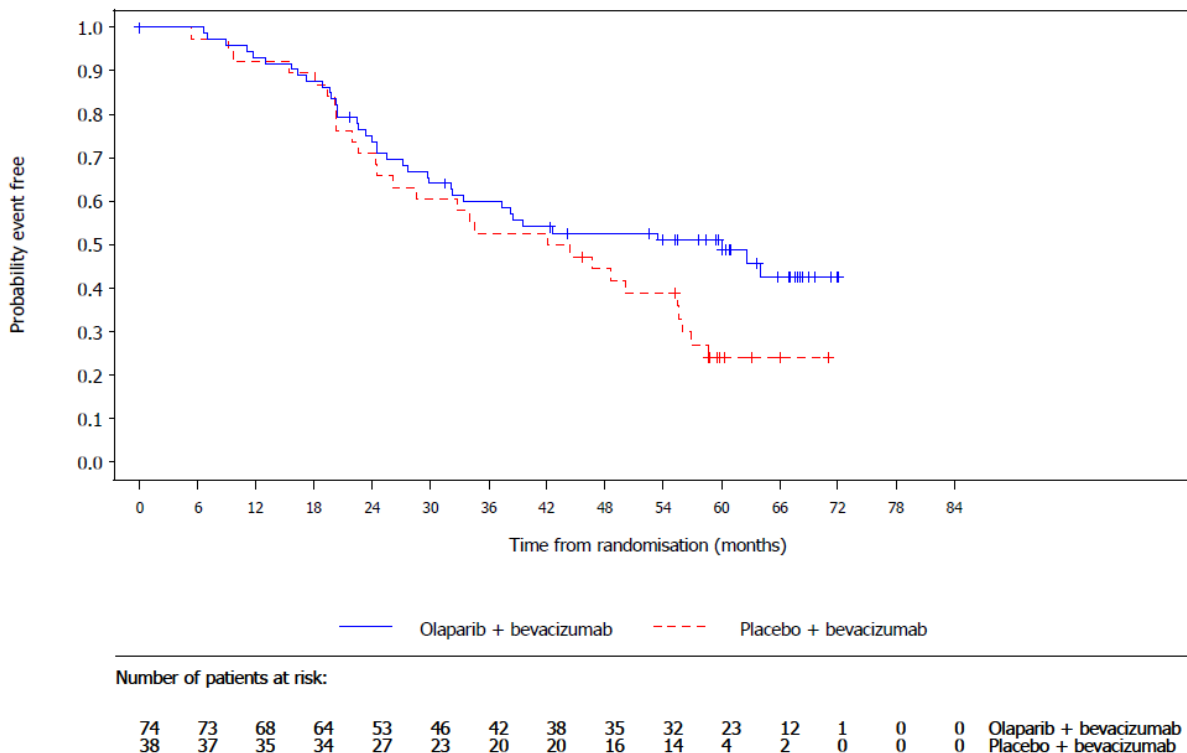


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS2, NED / CR (IDS) – Datenschnitt 22.03.2022

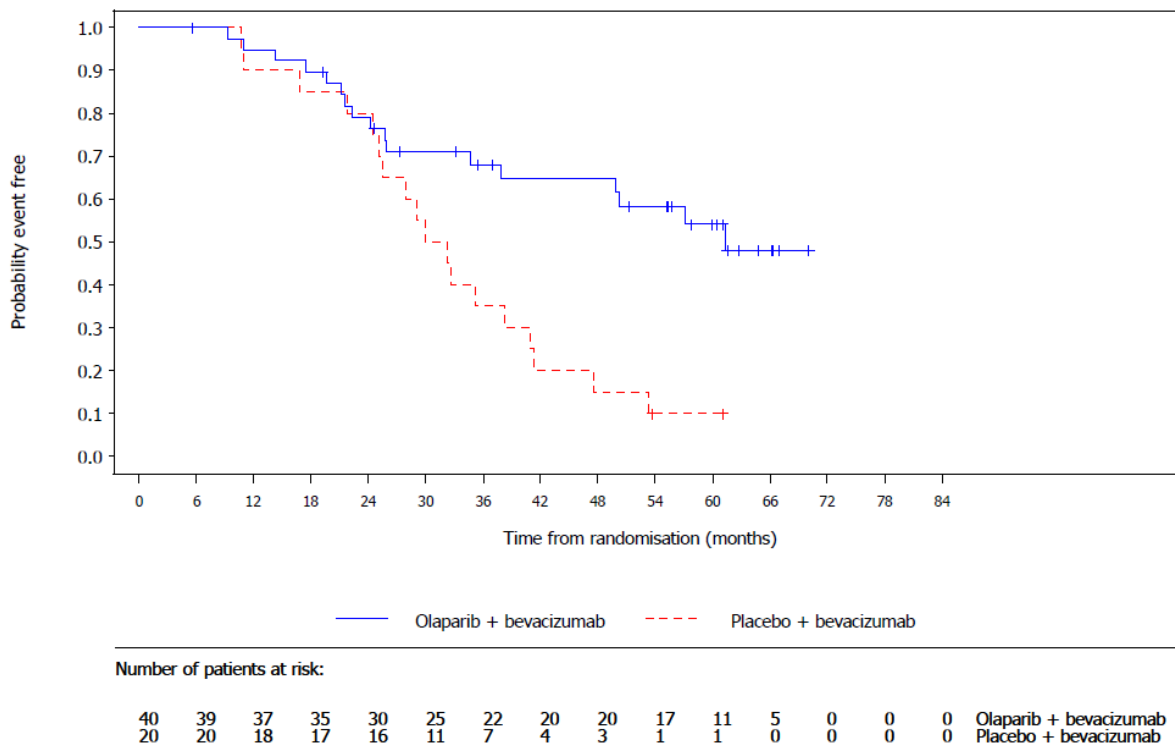


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS2, NED / CR (Chemo) – Datenschnitt 22.03.2022

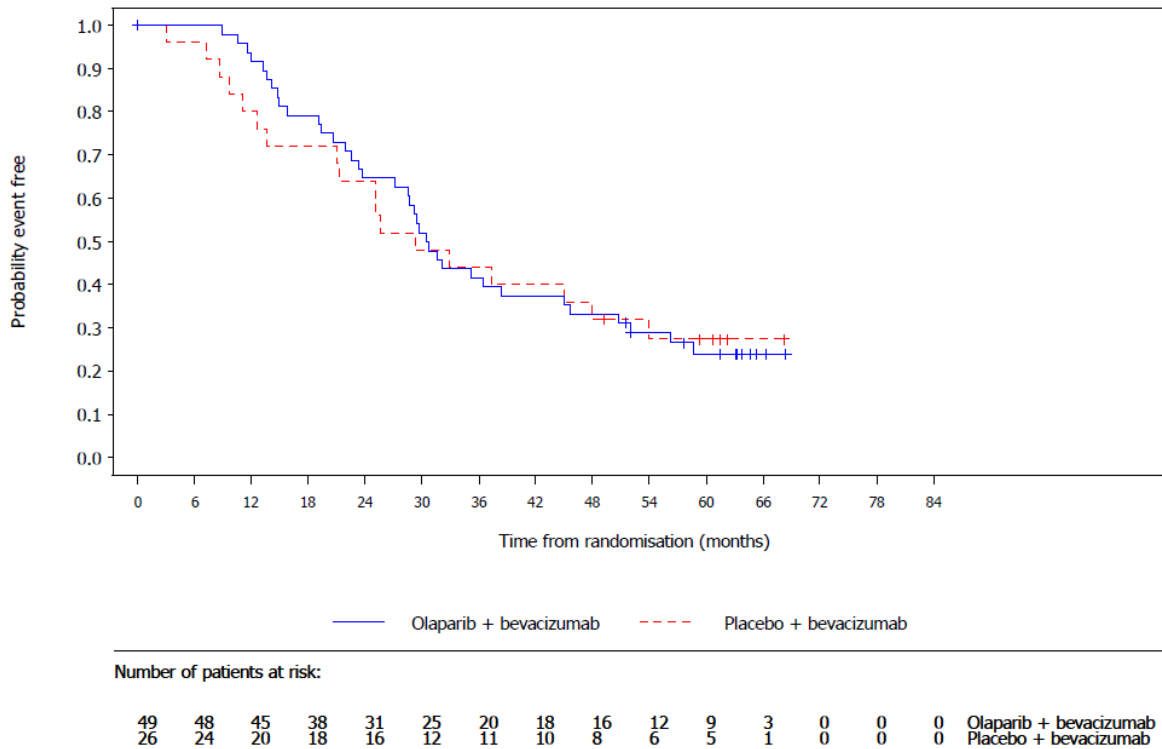


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS2, PR – Datenschnitt 22.03.2022

### I Anhang E.3 Forest Plots (eigene Berechnungen)

Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab  
PFS

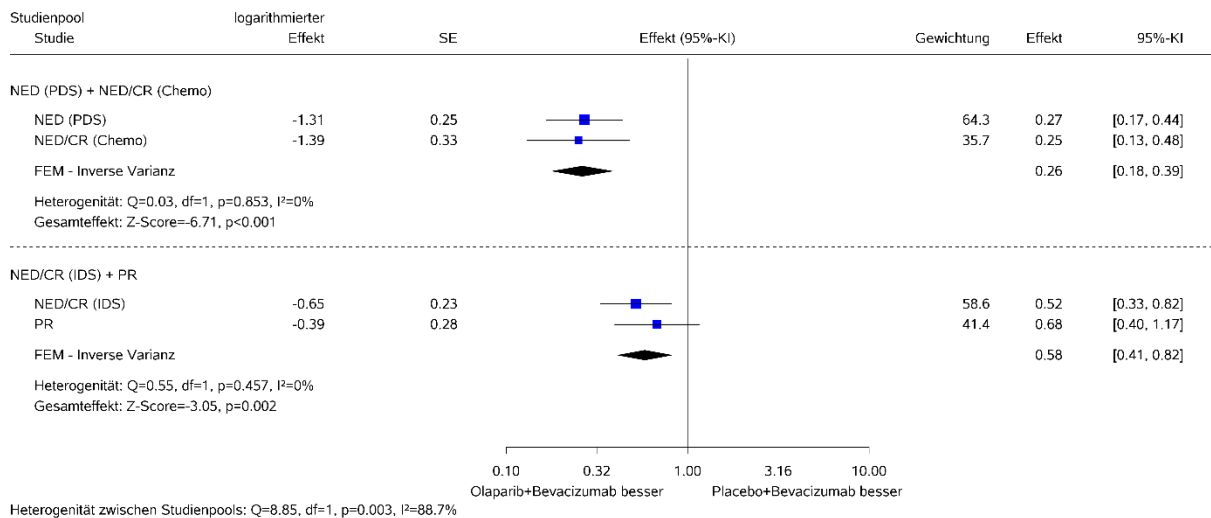


Abbildung 47: Subgruppenanalyse für den Endpunkt PFS für die Subgruppenkombinationen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) vs. NED / CR (IDS) + PR

Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab  
PFS2

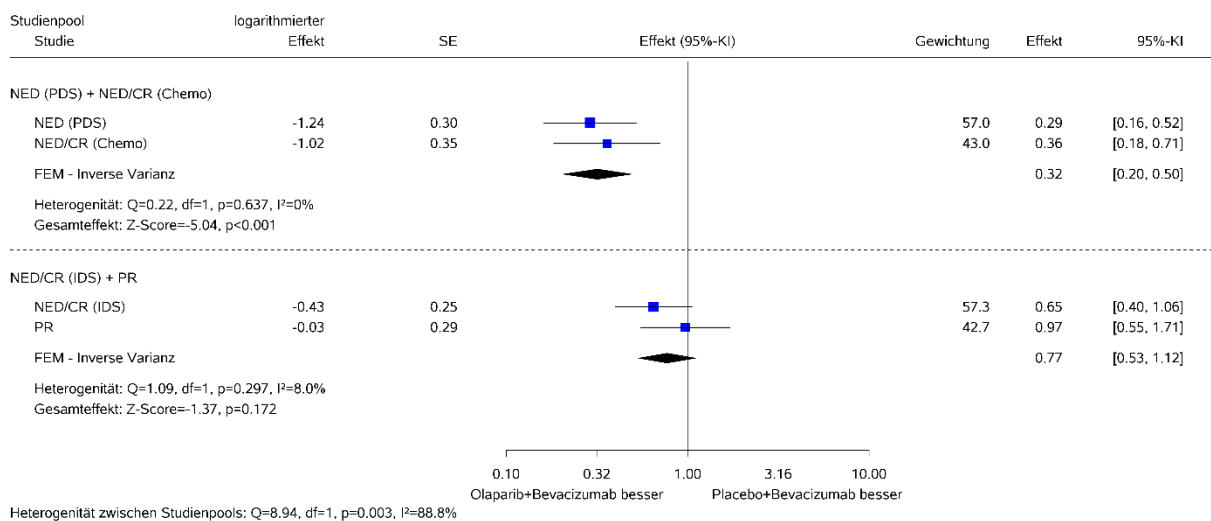


Abbildung 48: Subgruppenanalyse für den Endpunkt PFS2 für die Subgruppenkombinationen NED (PDS) + NED / CR (Chemo) vs. NED / CR (IDS) + PR

## I Anhang F 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 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.*

*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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie**



## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.12
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.17</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung) .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr .....	II.15

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BRCA	Breast Cancer Susceptibility Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRD	homologe Rekombinationsdefizienz
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

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

### **II 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 hier betrachteten Anwendungsgebiet der Fachinformation. Demnach ist Olaparib in Kombination mit Bevacizumab zugelassen für die Erhaltungstherapie von 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 [1]. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA 1 / 2)-Mutation und / oder genomische Instabilität [1].

Nachfolgend werden alle 3 Entitäten (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom) unter dem Begriff Ovarialkarzinom subsumiert.

### **II 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,
- ein gut einstellbares Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität über einen langen Zeitraum und dabei eine gute Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sicherstellen und
- das Gesamtüberleben verlängern.

## II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU leitet den Umfang der Zielpopulation in mehreren Schritten her, die in Tabelle 1 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] <sup>a</sup>	Ergebnis (Patientenzahl)
1	geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms <sup>a</sup> für das Jahr 2022	–	7709–8276
2	Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom (ohne Borderlinetumoren)	83,9–95	6468–7862
3	Patientinnen mit epitheliale high-grade Ovarialkarzinom	87,1	5634–6848
4	Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale high-grade Ovarialkarzinom, davon	76,8 <sup>b</sup>	4327–5260
5	Patientinnen, die eine platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab erhalten, davon	58,9 <sup>b</sup>	2548–3098
6	Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, davon	94,2 <sup>b</sup>	2400–2917
7	Patientinnen, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status <sup>c</sup> assoziiert ist	48	1152–1400
8	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	89,4	1030–1252

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

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

### Schritt 1: geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms

#### 1a: Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI)

Der pU entnimmt die Fallzahlen zur Inzidenz mit dem International-Statistical-Classification-of-Diseases-and-Related-Health-Problems(ICD-10)-Code C56, dem ICD-10-Code C57 und dem ICD-10-Code C48 der Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI für die Jahre 2010 bis 2018 [2]. Unter dem ICD-10-Code C56 werden „Bösartige Neubildung des Ovars“ (Ovarialkarzinom), unter dem ICD-10-Code C57 „Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane“ und unter dem ICD-10-Code C48 „Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums“ verschlüsselt. Anschließend extrapoliert der pU mittels linearer Regression eine geschätzte Inzidenz von

6953 für den ICD-10-Code C56, 1079 für den ICD-10-Code C57 sowie 772 für den ICD-10-Code C48 für das Jahr 2022 in Deutschland.

Die neu diagnostizierten Fälle des Eileiterkarzinoms mit dem ICD-10-Code C57.0 „Tuba uterina [Fallopio]“ und der primären Peritonealkarzinome mit den ICD-10-Codes C48.1 „Näher bezeichnete Teile des Peritoneums“ sowie C48.2 „Peritoneum, nicht näher bezeichnet“ ermittelt der pU wie folgt:

### **1b: Krebsregisterdaten einzelner Bundesländer**

Zunächst zieht der pU die Krebsregisterdaten von Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein zur Ermittlung der Inzidenz der Jahre 2006 bis 2018 heran [3-7]. Nach Extrapolation der Fälle mittels linearer Regression für das Jahr 2022 ermittelt er einen Anteil von 70,1 % inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C57.0 „Tuba uterina [Fallopio]“ 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 756 inzidente Patientinnen mit Eileiterkarzinom für das Jahr 2022.

Für das Peritonealkarzinom verfährt er in gleicher Weise und ermittelt einen Anteil von 45,4 % inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C48.1 „Näher bezeichnete Teile des Peritoneums“ sowie einen Anteil von 28,1 % inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C48.2 „Peritoneum, nicht näher bezeichnet“ an allen inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C48. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen mit dem ICD-10-Code C48 aus Schritt 1a berechnet der pU für das Peritonealkarzinom somit 350 inzidente Patientinnen mit C48.1 und 217 inzidente Patientinnen mit C48.2 für das Jahr 2022.

Der pU gibt an, dass die Heterogenität der Codes C48.1 und C48.2 zu Unsicherheit führt und er daher eine Spanne bildet, die er für seine weiteren Berechnungen zugrunde legt. Die Untergrenze der Spanne (7709 Patientinnen) bilden die inzidenten Patientinnen mit Ovarialkarzinom (6953 Patientinnen) oder Eileiterkarzinom (756 Patientinnen), bei der Obergrenze (8276 Patientinnen) werden zusätzlich noch die Patientinnen mit Peritonealkarzinom (567 Patientinnen) berücksichtigt.

### **Schritt 2: Patientinnen mit epitheliale 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 [8]. 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 Untergrenze von 6468 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten epithelialen Ovarialkarzinom ohne Borderlinetumoren (entspricht einem Anteil von 83,9 % der Patientinnen aus Schritt 1).

Der pU gibt an, dass in der Literatur auch höhere Anteilswerte (bis zu 95 % [9]) für epitheliale Karzinome berichtet werden. Aus diesem Grund setzt er zusätzlich einen Anteilswert in Höhe von 95 % an und errechnet 7862 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten epithelialen Ovarialkarzinom ohne Borderlinetumoren als Obergrenze.

Für die nachfolgenden Schritte 3 bis 6 verwendet der 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 [10]. In die Auswertung wurden 928 neu diagnostizierte Patientinnen mit primär diagnostiziertem epitheliale Ovarialkarzinom eingeschlossen.

### **Schritt 3: Patientinnen mit epitheliale high-grade Ovarialkarzinom**

In der Auswertung wurden 87,1 % der neu diagnostizierten epithelialen Ovarialkarzinome den high-grade Tumoren zugeordnet [10].

Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 2 resultieren 5634 bis 6848 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten epithelialen high-grade Ovarialkarzinom.

### **Schritt 4: Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale high-grade Ovarialkarzinom**

In der Auswertung der QS-OVAR lag bei 66,9 % der Grundgesamtheit an Patientinnen aus Schritt 2 ein fortgeschrittenes (FIGO-Stadium III bis IV) high-grade Ovarialkarzinom vor [10]. Dies entspricht einem Anteil von 76,8 % der Patientinnen bezogen auf die Patientinnen aus Herleitungsschritt 3.

Somit resultieren in diesem Schritt 4327 bis 5260 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten fortgeschrittenen epithelialen high-grade Ovarialkarzinom.

### **Schritt 5: Patientinnen, die eine platinbasierte 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 [10]. Diese Anteilshöhe 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 2548 bis 3098 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten fortgeschrittenen 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 [10] 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 [10].

Der pU bezieht diesen Anteil auf die Patientinnen aus Schritt 2 [10] (entspricht einem Anteil von 94,2 % bezogen auf die Patientinnen aus Schritt 5). Daraus resultieren 2400 bis 2917 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 [11]. 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 1152 bis 1400 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: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

Abschließend setzt der pU einen Anteil von 89,4 % weiblichen Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) basierend auf Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes an [12,13]. Es resultieren 1030 bis 1252 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2022.

## **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

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

### **Zu Schritt 2: Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom**

Die Anteile zu den Borderlinetumoren sowie Keimzell- und Keimstrang-Stromatumoren, die der pU im Zuge der Berechnung der Untergrenze in diesem Schritt 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 [8]. Generell bleibt unklar, ob die Daten z. B. aufgrund länderspezifischer Unterschiede bei der Diagnose auf die deutsche Bevölkerung übertragbar sind. Die angesetzte Obergrenze entnimmt der pU einer Übersichtsarbeit und liefert keine zugrundeliegenden Primärquellen mit.



### **Zu Schritt 5: Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab erhalten**

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 [14]. Es ist nicht auszuschließen, dass der Anteil der Kombinationstherapie mit Bevacizumab bis 2022 weiter angestiegen ist.

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

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 [1], das Ansprechen bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch über einen längeren Zeitraum ermittelt wurde (operationalisiert als mindestens 3-monatige Progressionsfreiheit).

### **Zu Schritt 7: Patientinnen, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist**

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 eingeschlossenen 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. Darüber hinaus schließt der pU für die Berechnung des Anteilswerts auch Patientinnen in die Grundgesamtheit ein, für die gemäß Ray-Coquard et al. (2019) [11] keine Angaben zum HRD-Status verfügbar sind. Dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung des Anteilswerts für den positiven HRD-Status, da somit die Patientinnen und Patienten ohne Angaben zum HRD-Status vollständig der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit negativem HRD-Status zugeordnet werden.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Im Vergleich zur Herleitung der GKV-Zielpopulation im vorangegangenen Verfahren aus dem Jahr 2020/2021 [15] berücksichtigt der pU in der aktuellen Herleitung auch die Patientinnen mit Peritonealkarzinom und verzichtet auf den Ansatz der Testrate für den HRD-Status. Zudem zieht er aktuelle Daten zur Inzidenz heran. Dieses Vorgehen ist insgesamt nachvollziehbar.

Die GKV-Zielpopulation liegt auf Basis der vom pU herangezogenen Quellen in einer plausiblen Größenordnung. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Anzahl erhöhen könnte, wenn alle Patientinnen, die für eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen, berücksichtigt werden. Darüber hinaus liegt der Anteil der Patientinnen mit positivem HRD-Status ggf. höher.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten 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.

### **II 1.3.4 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.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Olaparib in Kombination mit Bevacizumab	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelalem Ovarialkarzinom <sup>b</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status <sup>c</sup> assoziiert ist, davon	1030–1252	Die GKV-Zielpopulation liegt auf Basis der vom pU herangezogenen Quellen in einer plausiblen Größenordnung. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Anzahl erhöhen könnte, wenn alle Patientinnen, die für eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen, berücksichtigt werden. Darüber hinaus liegt der Anteil der Patientinnen mit positivem HRD-Status ggf. höher.
	Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie	keine Angabe	
	Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen	keine Angabe	
<p>a. Angaben des pU  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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab festgelegt.

### **II 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“ [1]. Der pU weist Angaben sowohl für das 1. als auch das 2. Behandlungsjahr aus und gibt hierfür jeweils 365 Tage an und verweist darauf, dass die Behandlung mit Olaparib in der Regel auf 2 Jahre beschränkt ist.

Für die Ermittlung der Anzahl der Zyklen für Bevacizumab als Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels Olaparib und als Monotherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der pU von einer maximalen Verabreichungsdauer von 15 Monaten mit insgesamt 21,7 Zyklen zu je 3 Wochen für Bevacizumab aus. Dies entspricht der Angabe in den Fachinformationen [16,17]. In diesen 15 Monaten wird Bevacizumab für maximal 6 (3-wöchige) Zyklen zusätzlich zu einer platinbasierten Kombinationstherapie verabreicht [16,17]. Anschließend verbleiben 15,7 Zyklen für eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab 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 [1]. Die Gabe von Bevacizumab hingegen wurde als Erhaltungstherapie in 3-wöchigen Zyklen fortgeführt [1]. 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.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Olaparib entsprechen der Fachinformation [1].

Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich nach dem Körpergewicht [16,17]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Frauen gemäß der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [18] zugrunde. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Bevacizumab sind korrekt.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Olaparib und Bevacizumab geben den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2022 wieder.

### **II 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 Herstellung der parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe an. Es können zusätzlich Kosten für die Verabreichung der Infusion angesetzt werden [16,17].

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin für Olaparib in Höhe von 60 808,09 € 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 63 644,66 € 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. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Olaparib + Bevacizumab	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom <sup>b</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status <sup>c</sup> assoziiert ist	60 808,09	0	0	60 808,09	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel (jeweils für 1. und 2. Jahr)
		1. Jahr 63 644,66 2. Jahr 0	0	0	1. Jahr 63 644,66 2. Jahr 0	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Bevacizumab	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom <sup>b</sup> , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status <sup>c</sup> assoziiert ist	1. Jahr 63 644,66 2. Jahr 0	0	0	1. Jahr 63 644,66 2. Jahr 0	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>c. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU diskutiert unter anderem die HRD-Testung als Voraussetzung zur Anwendung von Olaparib sowie Kontraindikationen und Therapieabbrüche, die den Versorgungsanteil beeinflussen könnten. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Olaparib.

### II 3 Literatur

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

1. AstraZeneca. Fachinformation. Lynparza (Olaparib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: September. 2022.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Inzidenz und Prävalenz für C48; C56; C57 [online]. 2022 [Zugriff: 11.08.2022]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html;jsessionid=F0B4C291298D052051FC76F3FAFDED04.1\\_cid372](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=F0B4C291298D052051FC76F3FAFDED04.1_cid372).
3. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0 [online]. 2022 [Zugriff: 11.08.2022]. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age/>.
4. Landeskrebsregister NRW. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0 [online]. 2022 [Zugriff: 11.08.2022]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline/>.
5. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0 [online]. 2022 [Zugriff: 11.08.2022]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/datenbankabfrage>.
6. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0 [online]. 2022 [Zugriff: 11.08.2022]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>.
7. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0 [online]. 2022 [Zugriff: 11.08.2022]. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.
8. Trent Cancer Registry. Overview of Ovarian Cancer in England: Incidence, Mortality and Survival. Sheffield, UK: National Cancer Intelligence Network (NCIN); 2012.
9. Desai A, Xu J, Aysola K et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. World J Transl Med 2014; 3(1): 1-8. <https://dx.doi.org/10.5528/wjtm.v3.i1.1>.
10. 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.
11. 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>.



12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Juli 2022. Stand: 1. August 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 11.08.2022]. URL:

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.

13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2022 [Zugriff: 11.08.2022]. URL:

<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

14. 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.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL:

[https://www.iqwig.de/download/a20-111\\_olaparib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-111_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

16. Roche Registration. Fachinformation. Avastin (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli. 2022.

17. Samsung Bioepis. Fachinformation. Aybintio (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2021.

18. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 12.08.2022]. URL:

[https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile).