

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 ^a
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom ^b , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^c assoziiert ist	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab
<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 ≤ 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 ≥ 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom ^c , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^d assoziiert ist	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<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 ≥ 2 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.