

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: Mammakarzinom; HER2-negativ)

Vom 16. Januar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. Dezember 2019 (BAnz AT 29.01.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Olaparib gemäß dem Beschluss vom 6. Dezember 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Olaparib

Beschluss vom: 16. Januar 2020

In Kraft getreten am: 16. Januar 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. April 2019):

Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet.

Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Studie OlympiAD: Olaparib vs. Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin ^{1,2}

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-57) und dem Addendum (A19-97) sofern nicht anders indiziert.

² Datenschnitt 25.09.2017

Mortalität

Endpunkt	Olaparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	205	19,25 [17,15; 21,55] 130 (63,4)	97	17,12 [13,86; 21,85] 62 (63,9)	0,90 [0,66; 1,23] 0,513
Effektmodifikation durch das Merkmal „Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses“					
ja	146	18,8 [16,3; 20,4] 100 (68,5)	69	17,2 [13,5; 27,2] 41 (59,4)	1,13 [0,79; 1,64] 0,519
nein	59	22,6 [17,8; n. b.] 30 (50,8)	28	14,7 [11,0; 21,3] 21 (75,0)	0,51 [0,29; 0,90] 0,013 7,9 Monate
Interaktion:					0,0215

Morbidität

Endpunkt	Olaparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
	205	7,0 [5,68; 8,31] ^d 163 (79,5)	97	4,2 [2,79; 4,27] ^d 71 (73,2)	0,58 [0,43; 0,80] 0,0009 2,8 Monate
Krankheitssymptomatik					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
keine verwertbaren Daten					

(Fortsetzung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Olaparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
keine verwertbaren Daten					

(Fortsetzung)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Olaparib		Chemotherapie nach Wahl des Arztes ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
	205	0,2 [k. A.] 200 (97,6)	91	0,2 [k. A.] 87 (95,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	205	n. e. [k. A.] 34 (16,6)	91	n. e. [k. A.] 15 (16,5)	0,55 [0,28; 1,11] 0,098
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)					
	205	n. e. [k. A.] 78 (38,0)	91	n. e. [k. A.] 45 (49,5)	0,45 [0,29; 0,69] < 0,001
Abbruch wegen UEs					
	205	n. e. [k. A.] 10 (4,9)	91	22,3 [k. A.] 7 (7,7)	0,29 [0,09; 0,95] 0,042
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)	205	n. e. [k. A.] 1 (0,5)	91	n. e. [k. A.] 19 (20,9)	0,02 [0,01; 0,07] < 0,001
Anämie (PT,	205	n. e.	91	n. e.	2,22

schwere UEs CTCAE-Grad \geq 3)		[k. A.] 32 (15,6)		[k. A.] 4 (4,4)	[1,05; 4,69] 0,037
Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE- Grad \geq 3)	205	n. e. [k. A.] 11 (5,4)	91	n. e. [k. A.] 12 (13,2)	0,32 [0,13; 0,79] 0,014
Gefäßerkran- gen (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad \geq 3)	205	n. e. [k. A.] 2 (1,0)	91	n. e. [k. A.] 5 (5,5)	0,03 [0,00; 0,22] < 0,001
Übelkeit (PT, UE)	205	1,6 [k. A.] 119 (58,0)	91	14,5 [k. A.] 32 (35,2)	1,69 [1,20; 2,37] 0,003 12,9 Monate
Alopezie (PT, UE)	205	n. e. [k. A.] 7 (3,4)	91	n. e. [k. A.] 12 (13,2)	0,12 [0,04; 0,34] < 0,001
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort (SOC, UE)	205	7,9 [k. A.] 106 (51,7)	91	1,5 [k. A.] 56 (61,5)	0,58 [0,40; 0,83] 0,003 6,4 Monate

^a Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl des Arztes

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^c Daten aus: Dossier zu Olaparib Modul 4A vom 08.07.2019, Datenschnitt vom 09.12.2016

^d Daten aus: European Medicines Agency. Assessment report: Lynparza. 28.02.2019, Seite 45

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30); PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied im Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation der Studie
Morbidität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und Abbruch wegen UE sowie überwiegend Vorteile in einzelnen spezifischen UE
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential</p> <p>↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential</p> <p>↔: kein relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor</p> <p>n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

460 bis 710 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza® (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. September 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib soll durch in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Lynparza-Therapie bei Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (gBRCA1/2)-mutiertem, humanem-epidermale-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, metastasiertem Mammakarzinom muss eine schädigende oder vermutet schädigende gBRCA1/2-Mutation in der Keimbahn bestätigt werden. Der gBRCA1/2-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Daten zur klinischen Validierung eines BRCA1/2-Tests im Tumorgewebe sind für Brustkrebs derzeit nicht verfügbar.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib	82.740,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Capecitabin	2.392,42 €
Vinorelbin	7.048,03 € - 8.496,18 €
Eribulin	38.970,46 €
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie	
Docetaxel	23.511,17 €
Doxorubicin	2.081,25 € - 3.120,59 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	41.719,08 €
Epirubicin	4.587,00 € - 5.130,56 €
Paclitaxel	18.753,21 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	148,19 €
Gesamt:	18.901,40 €
nab-Paclitaxel	31.819,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	81 €	1	52	4.212 €

	parenteralen Zubereitung				
Eribulin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2.754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	5 - 11	405 € - 891 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1.053 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	10 - 16	810 € - 1.296 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA mit Wirkung vom 16. Januar 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Januar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken