

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Olaparib**

Vom 27. November 2015

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten.....	7
4. Verfahrensablauf .....	8

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Olaparib ist der 1. Juni 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. Juni 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Olaparib zur Behandlung des BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-05) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Olaparib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie D081C00019 (Studie 19) herangezogen.

Studie 19 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib bei Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv eines serösem Ovarialkarzinoms untersucht wurde.

265 Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose, welche auf eine erneute Platin-basierte Chemotherapie ein vollständiges oder partielles Ansprechen gezeigt hatten, wurden im Verhältnis 1:1 dem Interventions- (N = 136) bzw. dem Vergleichsarm (N = 129) zugeordnet. Die Studienteilnehmerinnen erhielten innerhalb von acht Wochen nach erfolgreicher Beendigung ihrer Platin-haltigen Vorbehandlung zweimal täglich 400 mg Olaparib oder ein Placebo als Erhaltungstherapie.

Die Therapie mit Olaparib oder Placebo erfolgte bis zum radiologisch bestätigten Progress, vorausgesetzt, dass die Studienteilnehmerin nach prüfärztlicher Meinung von der Therapie profitierte und kein weiteres Abbruchkriterium erfüllt war. Ein Wechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm nach bestätigtem Progress war nicht gestattet. Einigen Patientinnen wurde allerdings nach Progress unter Placebo im Rahmen einer anderen klinischen Studie eine Behandlung mit einem weiteren PARP-Inhibitor angeboten.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem das Gesamtüberleben, die Ansprechrate und Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Die primäre Datenanalyse erfolgte, nachdem 153 PFS-Ereignissen in der Studienpopulation berichtet wurden. Für das Gesamtüberleben wurde eine Interimsanalyse nach 154 Todesfällen durchgeführt, eine finale Analyse ist nach ca. 222 Todesfällen geplant. Die Erhebung des progressionsfreien Überlebens und der Lebensqualität wurde zum Zeitpunkt der primären Analyse eingestellt.

Die Bestimmung des BRCA-Mutationsstatus war zu Studienbeginn nicht vorgeschrieben. Eine Subgruppenanalyse zum primären Endpunkt PFS zeigte allerdings vielversprechende Ergebnisse in der Gruppe derjenigen Patientinnen, bei denen eine Keimbahnmutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen dokumentiert worden war.

Um diesen Effekt weiter zu untersuchen, fanden retrospektive BRCA-Analysen bei allen Studienteilnehmerinnen statt, die einer genetische Testung zugestimmt und hierfür Blut zur Verfügung gestellt hatten, und/oder bei denen eine Archiv-Biopsie zur Verfügung stand.

Durch Kombination von Testergebnissen zum Keimbahn-Mutationsstatus und zum Tumor-Mutationsstatus lagen für 254 von 265 Patientinnen (95 % der Studienpopulation) Informationen zum BRCA-Status vor. 136 Patientinnen wurden als „BRCA-mutiert“ (74 im Interventionsarm, 62 im Vergleichsarm) und 118 Patientinnen als „BRCA-Wildtyp/VUS<sup>2</sup>“ klassifiziert. Patientinnen mit positivem BRCA-Mutationsstatus konnten also entweder eine Keimbahnmutation oder eine rein somatische Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen aufzeigen.

Die Teilpopulation der Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation liegt der Zulassung und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber Placebo wie folgt bewertet:

Für Olaparib (Lynparza<sup>TM</sup>) als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen), liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

#### Begründung:

##### **Mortalität**

###### *Gesamtüberleben*

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Tod.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt in der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit BRCA-Mutation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo vor. 37 Patientinnen (50,0 %) im Interventionsarm und 34 Patientinnen (54,8 %) im Kontrollarm waren zum vorliegenden Datenschnitt verstorben (HR: 0,73; 95 %-KI: [0,45; 1,17]; p = 0,192).

An einigen Studienzentren wurde Patientinnen nach Progress unter Placebo eine Behandlung mit einem weiteren PARP-Inhibitor angeboten. In der bewertungsrelevanten Teilpopulation erhielten somit 14 der insgesamt 62 Patientinnen im Placeboarm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie.

Um einen möglichen Einfluss dieser Folgetherapie auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu untersuchen, hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Analysen zum Gesamtüberleben vorgelegt, in denen die Ergebnisse von Studienteilnehmerinnen aus den 11 Zentren (n = 39 Patientinnen), an denen eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie möglich war, ausgeschlossen wurden.

In diese Auswertung gingen Daten von insgesamt 97 Patientinnen ein (57 im Interventionsarm und 40 im Vergleichsarm): (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,28; 0,97]; p = 0,039).

Der Datenausschluss führt zur Verschiebung des Patientenverhältnisses Olaparib/Placebo von ursprünglich 51,3% versus 48,7% in der gesamten Studienpopulation zu 58,8% versus 41,2% in der

---

<sup>2</sup> Variant of unknown significance.

selektierten Teilstichprobe, obwohl ganze Zentren und nicht einzelne Patientinnen aus dem Placeboarm ausgeschlossen wurden. Bei der Betrachtung der Subgruppe verringert sich die analysierte Patientenzahl von 265 auf 97.

Die Analysen zum Gesamtüberleben, unter Ausschluss der Ergebnisse aus Zentren, an denen eine PARP-Inhibitor-Folgetherapie möglich war, sind mit einer hohen Aussageunsicherheit behaftet. Diese Analysen werden daher vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

## **Morbidität**

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Der primäre Endpunkt PFS war definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod. Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß den RECIST<sup>3</sup>-Kriterien definiert. Radiologische Untersuchungen mittels CT und MRT fanden am Ende jedes 3. Behandlungszyklus (alle 12 Wochen) bis zum Ende des 15. Zyklus statt. Danach wurden die Messabstände auf 6 Zyklen verlängert (alle 24 Wochen).

Es war allerdings auch eine frühere, ungeplante Erfassung der Progression möglich, wenn der behandelnde Arzt eine solche für nötig hielt.

Die Erhebung des PFS wurde zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse eingestellt.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 11,2 Monate im Interventionsarm und 4,3 Monate im Placeboarm (HR: 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,31];  $p < 0,001$ ).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### *FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI)*

Der FOSI ist ein aus dem FACT-O abgeleitetes Instrument zur Erfassung der von den Patientinnen wahrgenommenen krankheits- und/oder therapiebezogenen Symptomatik.

Die Validität des FOSI zur Erhebung von Morbiditätsparametern ist nicht gegeben.

Weiterhin werden FOSI und FACT-O auf gleiche Weise erhoben und sind in Teilen identisch. Daraus entsteht das Problem der artifizialen Duplizierung von Outcome-Parametern, die mehrfache Auswertung gleicher Daten erfordert eine entsprechende Korrektur der Grenze akzeptabler Irrtumswahrscheinlichkeit.

Der FOSI wird deshalb vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

### *Zeit bis zum ersten klinisch bestätigten Progress (TFST)*

Der Endpunkt TFST ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Krebstherapie, die auf den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation folgt, oder dem Tod.

Die TFST erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als derart klinisch relevant einstufen, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Kriterien zur Operationalisierung des Zeitpunktes, an dem eine Folgetherapie eingeleitet wurde, sind vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorab definiert und auch nicht empirisch erfasst worden. Zusätzlich lagen Mängel bei der Datenerhebung zu den Folgetherapien vor.

Die TFST wird deshalb vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

---

<sup>3</sup> Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther S. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92 (3): 205-16.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O)*

Der FACT-O ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Ovarialkarzinom. Für die Nutzenbewertung wurde die Zeit bis zur Verschlechterung im Gesamtscore des FACT-O um mindestens 9 Punkte und die Anzahl der Patientinnen mit Verbesserung im Gesamtscore des FACT-O um mindestens 9 Punkte herangezogen. Die Validität der MID<sup>4</sup> von 9 Punkten im Gesamtscore des FACT-O bleibt dabei allerdings offen.

Die Erhebung der Lebensqualität über den FACT-O wurde zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse eingestellt. In der bewertungsrelevanten BRCAm-Teilpopulation lagen zu Baseline für nur 116 Patientinnen (63 unter Olaparib, 53 unter Placebo) auswertbare Daten vor.

In der Responderanalyse des FACT-O trat bei 39 Patientinnen im Olaparib-Arm und 31 Patientinnen im Vergleichsarm eine Verschlechterung um mindestens 9 Punkte auf. Der Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung (3,2 Monate versus 4,4 Monate) ist nicht statistisch signifikant (HR: 1,04; 95 %-KI: [0,65; 1,69]; p = 0,869).

Eine Verbesserung im FACT-O wurde bei 17 Patientinnen im Interventionsarm und 11 Patientinnen im Vergleichsarm festgestellt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR: 1,30; 95 %-KI: [0,67; 2,53]; p = 0,439).

### *Trial Outcome Index (TOI)*

Der TOI ist ein aus dem FACT-O abgeleitetes Instrument zur Beurteilung des Therapieerfolgs.

TOI und FACT-O werden auf gleiche Weise erhoben und sind in Teilen identisch. Daraus entsteht das Problem der artifiziellen Duplizierung von Outcome-Parametern, die mehrfache Auswertung gleicher Daten erfordert eine entsprechende Korrektur der Grenze akzeptabler Irrtumswahrscheinlichkeit.

Der TOI wird deshalb vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

## **Nebenwirkungen**

Für den Großteil der Patientinnen in Studie 19 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (97,3 % im Interventionsarm vs. 93,5 % im Vergleichsarm).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE<sup>5</sup> Grad  $\geq 3$  traten unter Behandlung mit Olaparib bei 39,2 % der Patientinnen, im Vergleich zu 17,7 % der Patientinnen unter Behandlung mit Placebo, auf. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist zwar statistisch signifikant (RR: 2,21; 95 %-KI: [1,20; 4,05]; p = 0,010), vor dem Hintergrund unterschiedlicher Therapiedauern (mittlere Behandlungszeit unter Olaparib: 511,6 Tage, unter Placebo: 210,1 Tage) jedoch nur eingeschränkt interpretierbar.

Hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo vor.

## **Fazit**

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation insbesondere die limitierte Evidenzgrundlage, die keine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglicht. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

---

<sup>4</sup> Minimal important difference.

<sup>5</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events.

### Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Grundlage der Nutzenbewertung von Olaparib bilden die Ergebnisse einer auf Basis von retrospektiv durchgeführten genetischen Analysen definierten BRCAm-Teilpopulation der Phase-II-Studie D081C00019. Die limitierte Evidenzgrundlage ermöglichte keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Lynparza™ aus einer laufenden Phase-III-Studie im Anwendungsgebiet (D0816C00002) bis Dezember 2018 zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können. Vor diesem Hintergrund ist eine Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Hierfür wird eine Frist von drei Jahren (bis zum 1. Dezember 2018) als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Olaparib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olaparib einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO).

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung bis zum 1. Dezember 2018 nicht ausreichend ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Olaparib aus anderen Gründen zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

### 2.3 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: 7. Oktober 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003726/WC500180151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib darf nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Behandlungsbeginn mit Olaparib muss bei den Patientinnen der Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (breast cancer susceptibility gene, BRCA)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) erbracht worden sein. Der BRCA-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode festgestellt werden.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2015). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Olaparib wird die entsprechend der Fachinformation für Lynparza™ (Stand: Dezember 2014) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt.

### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a und § 130 SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: keine

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Der BRCA-Mutationsstatus wird vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet als krankheitsdefinierend angesehen. Die Kosten für den Nachweis einer BRCA-Mutation wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom regelhaft auf ihren BRCA-Mutationsstatus getestet werden, unter anderem aufgrund dieser neuen Therapieoption.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. April 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. Juni 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Olaparib ist der 1. Juni 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Oktober 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. November 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.



## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	29. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Oktober 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Oktober 2015 20. Oktober 2015 3. November 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	27. November 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken