

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 - Olaratumab

Vom 18. Mai 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaratumab (Lartruvo®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens.....	3
2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten	8
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11

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 1. Halbs. 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 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. 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 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Olaratumab ist der 1. Dezember 2016. 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. Dezember 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Olaratumab zur Behandlung des Weichgewebesarkoms 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 1. Halbs. 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. März 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (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 G16-13) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Olaratumab 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaratumab (Lartruvo[®]) gemäß Fachinformation

Lartruvo ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom indiziert, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin wie folgt bewertet:

Für Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und die zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden, liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudie JGDG vor.

Die Studie JGDG ist eine offene, multizentrische Phase 1b/2-Studie, in die erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichgewebesarkom eingeschlossen wurden, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) in Betracht kamen und die noch kein Anthracyclin erhalten hatten. Die Studie umfasst einen Phase 1b-Abschnitt, in dem die Sicherheit und Pharmakokinetik von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin untersucht wurde, und einen Phase 2-Abschnitt zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin in einem offenen randomisiert-kontrollierten Vergleich. Die in Phase 1b untersuchten Patienten wechselten nicht in die Phase 2 der Studie.

Die Nutzenbewertung basiert auf der Phase 2 der Studie JGDG, in der Olaratumab + Doxorubicin mit einer Doxorubicin-Monotherapie verglichen wurde. Hierzu wurden insgesamt 133 Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlungsgruppe mit Olaratumab + Doxorubicin (N=66) oder der Doxorubicin-Kontrollgruppe (N=67) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für die vier Faktoren: (1) PDGFR α -Status (positiv vs. negativ), (2) Anzahl systemischer Vortherapien (0 vs. ≥ 1), (3) Histologischer Tumortyp (Leiomyosarkom vs. Synovialsarkom vs. andere) und (4) ECOG-PS (0–1 vs. 2).

Patienten, die nach 8 Therapiezyklen Olaratumab + Doxorubicin keinen Progress aufwiesen, erhielten nachfolgend eine Olaratumab-Monotherapie. In der Kontrollgruppe wurde die Monotherapie mit Doxorubicin für maximal 8 Zyklen (24 Wochen) durchgeführt. Patienten in der Kontrollgruppe mit einer Progression während oder nach der Doxorubicin-Monotherapie, konnten nachfolgend eine Olaratumab-Monotherapie erhalten (sogenannte Crossover-Population).

Die Studie wurde ausschließlich in den USA an 16 Studienzentren im Zeitraum Oktober 2010 bis Mai 2015 durchgeführt.

Limitationen in der Aussagekraft der Studienergebnisse:

Generell weist die Studie aufgrund der geringen Stichprobengröße von nur 133 eingeschlossenen Patienten Limitationen in der Aussagekraft auf. Hinzukommt, dass statistische Kriterien der durchgeführten Analysen teilweise nicht adäquat *a priori* definiert wurden. Die Studienergebnisse unterliegen einem hohen Verzerrungspotential, insbesondere aufgrund des unverblindeten Studiendesigns.

Mit über 20 Subtypen des Weichteilsarkoms war die Studienpopulation durch eine große histologische Heterogenität charakterisiert. Die häufigsten Subtypen waren das Leiomyosarkom, das Liposarkom und das undifferenzierte pleomorphe Sarkom. Diesbezüglich ist bei den Baseline-Charakteristika der Studienpopulation ein Unterschied zwischen den Studienarmen auffällig, indem die Interventionsgruppe eine im Vergleich zur Kontrollgruppe breitere

histologische Heterogenität im Subtyp aufweist. Zudem ist eine Imbalance zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bei dem Anteil an Frauen (61 vs. 51 %), bei Patienten, die ≥ 1 systemische Vortherapie erhalten hatten (39 vs. 30 %), beim Alter ≥ 65 Jahre (27 vs. 36 %) sowie bei Patienten mit > 2 Metastasenstellen (35 vs. 51 %) auffällig.

Aus der Kontrollgruppe haben 30 Patienten mit einer Progression während oder nach der Doxorubicin-Monotherapie eine Olaratumab-Monotherapie erhalten (sogenannte Crossover-Population), womit eine valide Einschätzung des Behandlungseffektes von Olaratumab + Doxorubicin zusätzlich erschwert wird.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Behandlungsgruppe mit Olaratumab + Doxorubicin gegenüber der Doxorubicin-Monotherapie (26,5 Monate versus 14,7 Monate im Median), womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 11,8 Monaten im Median erzielt worden ist (Hazard Ratio: 0,46 [0,30; 0,71], $p = 0,0003$). Das Ergebnis konnte durch Sensitivitätsanalysen, die den Einfluss der Folgetherapien, der Baseline-Charakteristika oder der Therapiezyklenanzahl adressieren, bestätigt werden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: 8,2 Monate (Olaratumab + Doxorubicin) versus 4,4 Monate (Doxorubicin) im Median (Hazard Ratio: 0,67 [0,40;1,12], $p = 0,1208$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie JGDG über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RESIST-Kriterien – erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Auswirkungen der Therapien in Studie JGDG auf die krankheitsspezifische Symptomatik wurden nicht untersucht. Für die Nutzenbewertung liegen keine Daten zur Symptomatik für die Kombination Olaratumab + Doxorubicin im Vergleich zu einer Doxorubicin-Monotherapie vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie JGDG nicht untersucht. Für die Nutzenbewertung liegen keine Daten zu den Effekten von Olaratumab + Doxorubicin auf die Lebensqualität im Vergleich zu einer Doxorubicin-Monotherapie vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse hat in der vorliegenden Studie nahezu jeder Patient mindestens einmal erfahren, sowohl die mit der Kombination aus Olaratumab + Doxorubicin als auch die mit der Monotherapie aus Doxorubicin behandelten Patienten. Die Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse werden nur ergänzend herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE-Grad ≥ 3), traten ohne statistisch signifikantem Unterschied bei einem überwiegenen Anteil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen mindestens einmal auf (79,7 % bzw. 69,2 %). Von „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)“ waren 42,2 % der Patienten in der Olaratumab + Doxorubicin- bzw. 38,5 % der Patienten in der Doxorubicin-Monotherapie-Behandlungsgruppe mindestens einmal betroffen. Auch für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Zudem zeigt sich auch bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der häufig dokumentierten unerwünschten Ereignisse (≥ 10 % der Patienten eines Studienarmes) traten unter Olaratumab + Doxorubicin insbesondere verstärkt schwere Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, was jedoch nicht mit einem verstärkten Auftreten von febrilen Neutropenien oder schweren Infektionen verbunden war.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist die längere Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse in der Interventionsgruppe mit Olaratumab + Doxorubicin zu berücksichtigen, weshalb die vorliegende Betrachtung der Ereignishäufigkeiten zu einem konservativen Ergebnis führt, da allein die längere Beobachtungszeit in der Interventionsgruppe zu einer häufigeren Dokumentation von unerwünschten Ereignissen führen kann.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung des fortgeschrittenen Weichgewebesarkoms liegen aus der Zulassungsstudie JGDG Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Doxorubicin-Monotherapie vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass mit der Behandlung mit Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin gegenüber einer Doxorubicin-Monotherapie eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit von 11,8 Monaten im Median erzielt wird, was als eine deutliche Verbesserung mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird.

Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen Daten. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen. Zudem liegen keine Daten zur krankheitsspezifischen Symptomatik vor.

Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen weder einen Vorteil noch einen eindeutigen Nachteil auf. Die Zunahme von schweren Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Olaratumab + Doxorubicin-Behandlungsgruppe war in der Studie nicht mit einem verstärkten Auftreten von febrilen Neutropenien oder schweren Infektionen verbunden.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wird für Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin ein Zusatznutzen gegenüber der Doxorubicin-Monotherapie aufgrund der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben festgestellt, der im Ausmaß als beträchtlich bewertet wird.

Aus den beschriebenen Limitationen in der Aussagekraft der vorliegenden Studienergebnisse resultieren relevante Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse. Das Ausmaß dieser Unsicherheiten wird jedoch nicht derart eingeschätzt, als dass diese eine Quantifizie-

zung des Zusatznutzens nicht erlauben würden. Das Bewertungsergebnis ist jedoch mit relevanten Unsicherheiten behaftet.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin auf der 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 beträchtlich ein.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die Aussagekraft der vorliegenden Studienergebnisse aus der Phase 1b/2-Studie JGDG ist limitiert, insbesondere aufgrund der geringen Stichprobengröße von nur 133 eingeschlossenen Patienten und der damit verbundenen eingeschränkten statistischen Aussagekraft. Hieraus resultieren relevante Unsicherheiten in der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse, wodurch das im vorliegenden Beschluss festgestellte Ausmaß des Zusatznutzens mit Unsicherheiten behaftet ist.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin im vorliegenden Anwendungsgebiet läuft derzeit eine verblindete kontrollierte, randomisierte Phase 3-Studie (Studie I5B-MC-JGDJ; „ANNOUNCE“). In diese Studie sollen geplant 460 Patienten eingeschlossen werden. Diese Phase 3-Studie ist potentiell relevant für Bewertung des Zusatznutzens von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin. Zudem besteht die berechnete Erwartung, dass die Ergebnisse aus dieser Studie im Vergleich zu der vorliegenden Datengrundlage eine höhere Aussagekraft aufweisen werden.

Vor dem Hintergrund, dass das Arzneimittel Lartruvo[®] mit dem Wirkstoff Olaratumab unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen wurde, fordert die europäische Zulassungsbehörde EMA bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringenden Nachweise unter anderem, dass die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Phase 3-Studie ANNOUNCE vorzulegen sind. Die Übermittlung des klinischen Studienberichts zu dieser Studie an die EMA wird bis zum 31. Januar 2020 erwartet.²

Vor diesem Hintergrund ist es gerechtfertigt den vorliegenden Beschluss zeitlich zu befristen. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Mai 2020 als angemessen erachtet. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Studienergebnisse aus derzeit laufenden Phase 3-Studie I5B-MC-JGDJ („ANNOUNCE“) vorgelegt werden.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Olaratumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaratumab einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Olaratumab aus

² European Medicines Agency. Assessment report: Lartruvo; 15. September 2016

anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

ca. 1200 – 1400 Patienten

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

Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die aufgrund der vorliegenden der Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet sind. Da den Patientenzahlen zum einen die Inzidenz der Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom zugrunde gelegt werden, kann dadurch einerseits eine Unterschätzung vorliegen, da die Zulassung für Olaratumab nicht nur auf neu erkrankte Patienten beschränkt ist. Eine weitere Unterschätzung liegt in der Herleitung der Inzidenz über die Mortalitätsrate begründet. Da die 1-Jahres-Überlebensrate im fortgeschrittenen Stadium bei 50 % liegt und somit lediglich die Hälfte der neu erkrankten Patienten nach einem Jahr verstorben ist, würden diese Patienten nicht in die Gesamtpatientenzahl einfließen.

Insgesamt ist jedoch eher von einer Überschätzung der Patientenzahl auszugehen, da das vorliegende Anwendungsgebiet nur Patienten umfasst, die nicht kurativ behandelbar sind und die außerdem zuvor noch nicht mit Doxorubicin behandelt wurden. Die angegebene Patientenzahl schließt jedoch alle Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom ein. Zudem führt auch die Berücksichtigung der Mortalitätsrate in der Berechnung zu einer Überschätzung der Patientenzahl, da auch Patienten in früheren Erkrankungsstadien am Weichgewebesarkom versterben können.

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 Lartruvo® (Wirkstoff: Olaratumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. April 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004216/WC500216869.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaratumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Weichgewebesarkomen erfahrene Fachärzte erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2017).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Olaratumab	Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus	17 Zyklen	2	34
Doxorubicin	Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus	8 Zyklen	1	8

Verbrauch:

Es werden die in der Fachinformation empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Olaratumab	15 mg/kg KG	1144,50 mg	3 x 500 mg	34	102 x 500 mg
Doxorubicin ³	75 mg/m ² KOF	141,75 mg	1 x 50 mg 1 x 100 mg	8	8 x 50 mg 8 x 100 mg

³ Die Doxorubicin Dosierung entspricht den Angaben der Fachinformation von Lartruvo Abschnitt 5.1. Bezüglich Dosisanpassungen wird hier auf die Doxorubicin Fachinformation verwiesen. Laut Doxorubicin Fachinformation liegt eine kumulative Höchstdosis vor, die nicht überschritten werden sollte.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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 wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie ⁴	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Olaratumab	1.937,05 € 500 mg	1827,93 € [1,77 € ⁵ ; 107,35 € ⁶]
Doxorubicin ³	150,93 € 50 mg	138,09 € [1,77 € ⁵ ; 11,07 € ⁶]
	285,46 € ⁷ 100 mg	261,98 € [1,77 € ⁵ ; 21,71 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. 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 Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsen-

⁴ Ab dem 2. Behandlungsjahr gelten die Kosten für die Olaratumab-Monotherapie.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

⁷ Festbetrag

tativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugänglicher Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Bezeichnung der Therapie ⁴	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Olaratumab	71 €	2	34	2.414 €
Doxorubicin	81€	1	8	<u>648 €</u> gesamt: <u>3.062 €</u>

1. 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.

2. Verfahrensablauf

Am 1. Dezember 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaratumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. März 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2017 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 23. Mai 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Mai 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2017	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	28. März 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18.04.2017; 02.05.2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Mai 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Mai 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken