

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 – Niraparib

Vom 7. Juni 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Niraparib (Zejula®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	7
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	9
4.	Verfahrensablauf	9

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 11 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 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 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 12 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 11 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 12 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 Niraparib ist

der 15. Dezember 2017. 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 15. Dezember 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, 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 11 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 15. März 2018 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 G17-15) 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 Niraparib 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 **Niraparib** (Zejula®) gemäß Fachinformation

Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Niraparib wie folgt bewertet:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Niraparib als 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 gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

Begründung:

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Niraparib legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie NOVA zugrunde.

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib im Vergleich zu Placebo in zwei unabhängigen Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, untersucht. Die Tumorphistologie musste entweder high-grade (oder Grad 3) serös oder high-grade vorwiegend serös sein oder der Tumor eine gBRCA-Mutation aufweisen. Da an der NOVA-Studie auch Patientinnen ohne seröse Tumorphistologie teilnehmen konnten (Anteil der Frauen mit nicht-seröser Histologie in gBRCAmut-Kohorte = 10,7% und in der non-gBRCAmut-Kohorte 2,7 %), entspricht ein Teil der NOVA-Studienpopulation nicht der Zulassungspopulation.

Die erste Kohorte schloss Patientinnen mit einer gesicherten Keimbahn-BRCA-Mutation (gBRCAmut, n=203) ein. Die zweite Kohorte schloss Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA-Mutation (non-gBRCAmut, n=350) ein. Die Studie besteht aus einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen vor der Randomisierung und einer verblindeten Behandlungsphase. In dieser erhielten die Patientinnen durchgehend von Tag 1 des Zyklus 1 an täglich 300 mg Niraparib oder Placebo oral in direkt aufeinanderfolgenden, jeweils 28-tägigen Zyklen. Die Patientinnen verblieben in ihrem jeweiligen Behandlungsarm bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, "Loss to Follow-Up" oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Patientinnen wurden nach Behandlungsende alle 3 Monate nachbeobachtet. Der Einschluss der ersten Patientin in die Studie erfolgte am 26. August 2013. Der Einschluss der letzten Patientin in die Studie ist nicht berichtet. Die Studie wurde in 107 von 128 Zentren durchgeführt. Die für die Nutzenbewertung vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 30. Mai 2016. Die Studie läuft noch und das geplante Studienende wurde nicht berichtet. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zentral innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Platin-basierten Therapie und wurde innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt. Das Progressionsfreie Überleben war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie.

Die Ergebnisse finaler Analysen für das Gesamtüberleben sind für das Jahr 2020 angekündigt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (30. Mai 2016) wurde das mediane Überleben aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in beiden Kohorten noch nicht erreicht. Wegen der insgesamt wenigen Ereignisse bzw. des hohen Anteils an Zensurierungen (> 80 %) zum Datenschnitt vom 30. Mai 2016 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als unreif zu bewerten. Die stratifizierte Analyse des OS zeigt in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) keine statistisch signifikanten Unterschiede

zwischen Niraparib und Placebo (HR=0,91; 95 %-KI: [0,36; 2,28] bzw. HR = 0,74; 95 %-KI: [0,45; 1,20]).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der primäre Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat.

In der gBRCAmut-Kohorte betrug das Hazard Ratio (HR) in der stratifizierten Analyse 0,27 (95 %-KI: [0,17; 0,41]; $p < 0,0001$). Das mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnete mediane PFS1 beträgt in der gBRCAmut-Kohorte mit Niraparib 21 Monate und in der Vergleichsgruppe 5,5 Monate. Daraus ergibt sich ein Unterschied von 15,5 Monaten zugunsten der Behandlung im Interventionsarm. In der non-gBRCAmut-Kohorte betrug das Hazard Ratio (HR) 0,45 (95 %-KI: [0,34; 0,61]; $p < 0,0001$). Das mediane PFS1 lag im Niraparib-Arm bei 9,3 Monate und im Vergleichsarm bei 3,9 Monate. Daraus ergibt sich ein Unterschied von 5,4 Monaten zugunsten der Behandlung mit Niraparib.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. 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.

PRO-Instrumente (EQ-5D VAS und Neuropathie-Fragebogen (CIPN))

Als PRO-Instrumente für den Endpunkt Morbidität kamen in der Studie der EQ-5D-VAS und der „Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) Questionnaire“ zum Einsatz. Es werden nur Daten zum Follow-Up-Erhebungszeitpunkt für diejenigen Frauen berichtet, bei denen der Studienarzt einen Progress attestierte. Daten aus dem Follow-up für alle Frauen, die die Therapie abgebrochen haben, liegen nicht vor. Die Rücklaufquoten beziehen sich auf die verfügbare Anzahl Studienteilnehmerinnen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten. Wird die Anzahl der randomisierten Teilnehmerinnen (ITT-Population) zugrunde gelegt, ist eine deutliche Reduzierung der Rücklaufquote zu verzeichnen (bereits ab Zyklus 4 konstante Rücklaufquoten $< 70\%$ in fast allen Behandlungsarmen). Aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population in der Auswertung der einzelnen Behandlungswochen und der damit verbundenen geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse des EQ-5D-VAS und des Neuropathie-Fragebogens in der Nutzenbewertung nicht dargestellt und nicht berücksichtigt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde auf Basis des FOSI-Fragebogens erhoben. Es liegt keine Studie zur Bestimmung der psychometrischen Güte dieses Fragebogens vor. Darüber hinaus kann abschließend nicht beurteilt werden, ob der FOSI alle für die Krankheit relevanten Symptome erfasst. Die Skala erfasst weder die Häufigkeit noch die patientenspezifische Bedeutung der Symptome. Zudem wurden für die FOSI ausschließlich aggregierte Ergebnisse vorgelegt; eine Auswertung der Einzelitems liegt nicht vor. Daraus ergeben sich erhebliche Unsicherheiten bezüglich der Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Aus diesem Grund konnten die Ergebnisse dieses Endpunktes in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen

Die Bezugspopulation war die Sicherheitspopulation, welche insgesamt aus 546 Patientinnen ($n = 201$ in der gBRCAmut-Kohorte und $n = 345$ in der non-BRCAmut-Kohorte) besteht.

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Kohorten bei allen Studienteilnehmerinnen im Verumarm und bei fast allen Studienteilnehmerinnen im Placeboarm auf (gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=136 (100 %); Placebo n=61 (93,8); non-gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=231 (100 %); Placebo n=110 (96,5 %)).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse traten unter Niraparib bei 30% bzw. 31% der Patienten und unter Placebo bei 11% bzw. 17% auf. Damit sind diese Ereignisse in beiden Kohorten statistisch signifikant häufiger unter Niraparib als unter Placebo (gBRCAmut-Kohorte: RR = 2,9; 95 %-KI: [1,4; 6,0]; p=0,0055; non-gBRCAmut-Kohorte: RR=1,7; 95 %-KI: [1,1; 2,6]; p=0,0227).

Schwere Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE Grad ≥ 3 traten unter Niraparib bei 80% bzw. 71% der Patienten und unter Placebo bei 22% bzw. 24% auf. Diese Ereignisse zeigen ebenfalls in beiden Kohorten unter Niraparib Nachteile im Vergleich zu Placebo (gBRCAmut-Kohorte: RR=3,7; 95 %-KI: [2,3; 5,9]; p<0,0001; non-gBRCAmut-Kohorte: RR=3,0; 95 %-KI: [2,1; 4,2]; p<0,0001).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten unter Niraparib bei 13% bzw. 16% der Patienten und unter Placebo bei 2% bzw. 3% auf. Auch diese Ereignisse sind in beiden Kohorten unter Niraparib statistisch signifikant häufiger als unter Placebo (gBRCAmut-Kohorte: RR=8,6; 95 %-KI: [1,2; 63,1]; p=0,0342; non-gBRCAmut-Kohorte: RR=5,9; 95 %-KI [1,9;18,8]; p=0,0026).

Bei den Spezifischen Unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil von Niraparib im Vergleich zu Placebo bei Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie), Gefäßerkrankungen (Hypertension) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Fatigue).

Trotz unterschiedlicher Behandlungszeiten in beiden Untersuchungsgruppen werden adäquate expositionsadjustierte Analysen (wie z.B. Time-to-Event Analysen) nicht vorgelegt. Das Verzerrungspotential der Sicherheitsendpunkte wird als hoch eingestuft, weil ein direkter Vergleich der UE anhand von unadjustierten Raten bzw. Effektschätzern erfolgt.

Zusammenfassend zeigten sich sowohl in der gBRCAmut-Kohorte als auch in der non-gBRCAmut-Kohorte unter Niraparib höhere Risiken für das Auftreten von Schwerwiegenden UE, schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3), UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten und spezifischen UE.

Damit lässt sich insgesamt für die Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse ein deutlicher Nachteil für Niraparib hinsichtlich der Nebenwirkungen ableiten.

Gesamtbewertung

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCA-mut) der NOVA-Studie. Allerdings sind die vorliegenden Überlebensdaten als unreif zu betrachten und daher mit Vorsicht zu interpretieren. Zur sicheren Beurteilung des Endpunktes sollte die finale Auswertung abgewartet werden.

Die Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt einen deutlichen Nachteil für das zu bewertende Arzneimittel. Die Nachteile zuungunsten der Intervention mit Niraparib überwiegen bei Betrachtung der schweren UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 , der SUE, der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten und bei spezifischen UE.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Niraparib auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35 a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar. Inwieweit sich einerseits die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und andererseits das verlängerte progressionsfreie Überleben auf das Gesamtüberleben auswirken, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Niraparib 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 für vorliegende Bewertung aus der Studie NOVA zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus. Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegen.

Die finale Analyse zum Gesamtüberleben findet nach aktuellem Kenntnisstand durch den pharmazeutischen Unternehmer im zweiten Quartal 2020 statt. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie NOVA vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2020 wird daher als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Niraparib 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 Niraparib einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Niraparib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

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

ca. 1900 bis 2400 Patienten

Da die Berechnungen an verschiedenen Stellen nicht nachvollziehbar, überschätzt oder unterschätzt sind, ist die angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet, wobei aufgrund der Vielzahl der angesetzten Anteilswerte und kombinierten Rechenschritte Ausmaß und Richtung der Unsicherheit nicht bestimmt werden können. Eine Neuberechnung des IQWiG stützt jedoch die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers in ihrer Größenordnung bei Annahme einer mittleren Überlebensdauer von 2-3 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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 Zejula® (Wirkstoff: Niraparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004249/WC500239289.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Niraparib soll durch in der Therapie von Patienten 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2018).

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
Niraparib	1 mal täglich 3 Tabletten	365 Tage	1 Tag	365 Tage

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Niraparib	100 mg	84 Tabletten	1095 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib 100 mg Hartkapseln	11.822,20 €	1,77 €	674,59 €	11.145,84 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

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

Am 15. Dezember 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Niraparib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. März 2018 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 5. April 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 24. April 2018 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 22. Mai 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. April 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Mai 2018 15. Mai 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juni 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken