

# 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 (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status)**

Vom 6. Dezember 2018

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	4
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib (Lynparza®) gemäß Fachinformation.....	4
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
	2.4 Therapiekosten.....	14
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Das Arzneimittel Lynparza<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Olaparib wurde erstmalig als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Diese Zulassung als Orphan Drug erfolgte am 15. Dezember 2014 für das Anwendungsgebiet „Lynparza wird 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 angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).“

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA am 27. November 2015 über die Nutzenbewertung von Olaparib auf Basis der gesetzlichen Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) beschlossen.

Aufgrund der Zulassung für ein weiteres Anwendungsgebiet wurde der Orphan-Status für das Arzneimittel Lynparza<sup>®</sup> aufgehoben, infolge dessen der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 14. Mai 2018 aufgefordert wurde, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. Juni 2018, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der VerfO des G-BA zum Wirkstoff Olaparib eingereicht.

Zudem hat Olaparib am 8. Mai 2018 die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).“

Das neue Anwendungsgebiet umfasst vollständig das bisherige Anwendungsgebiet.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht am 4. Juni 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der VerfO des G-BA zum Wirkstoff Olaparib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Zusammenfassend hat der pharmazeutische Unternehmer am 4. Juni 2018 ein Dossier für die Nutzenbewertung der beiden vorgenannten Anwendungsgebiete beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. September 2018 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im 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.

Lynparza mit dem Wirkstoff Olaparib ist in unterschiedlichen Darreichungsformen verfügbar: Filmtabletten und Hartkapseln. Das neue Anwendungsgebiet trifft nur auf die Darreichungsform der Filmtabletten zu.

Im Rahmen der Beratungen ist der G-BA basierend auf dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der Dossierbewertung des IQWiG sowie den Stellungnahmen zu dem Ergebnis gelangt, dass es sachgerecht ist, der Beschlussfassung über die Nutzenbewertung von Olaparib allein das neue Anwendungsgebiet zugrunde zu legen, welches das bisherige Anwendungsgebiet vollständig umfasst.

Die Feststellungen des vorliegenden Beschlusses gelten für beide Darreichungsformen.

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

---

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib (Lynparza®) gemäß Fachinformation**

Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen das bisherige Anwendungsgebiet\* von Olaparib mit ein, welches von dem vorbezeichneten Anwendungsgebiet umfasst ist:

\*Lynparza wird 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 angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) ist:

- Beobachtendes Abwarten

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des platinsensitiven Rezidivs eines epithelialen Ovarialkarzinoms grundsätzlich die Wirkstoffe Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD), Epirubicin, Etoposid, Gemcitabin, Melphalan, Niraparib, Paclitaxel, Topotecan, Trabectedin und Treosulfan zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Olaparib: Beschluss vom 27. November 2015
- Niraparib: Beschluss vom 7. Juni 2018 (befristet bis zum 1. Oktober 2020)

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei einem platinsensitiven, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens sechs Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind partiell platinsensitive Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen sechs und zwölf Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie mit umfasst.

Leitlinien empfehlen den Einsatz eines Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (PARP)-Inhibitors zur systemischen Erhaltungstherapie für Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms und Nachweis einer BRCA-Mutation. Seit Oktober 2018 liegt eine Konsultationsfassung (Version 3.01) der deutschen S3-Leitlinie vor, in welcher PARP-Inhibitoren unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus empfohlen werden.

Der PARP-Inhibitor Niraparib wurde am 16. November 2017 zugelassen für die 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 Platin-basierten Chemotherapie in Remission befinden. Da Niraparib nur für Patientinnen mit einer serösen Histologie zugelassen ist, deckt sich das Anwendungsgebiet von Niraparib nur teilweise mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis einer limitierten Evidenz, die keine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichte. Der Zusatznutzen für Niraparib wurde 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 eingestuft (Beschluss vom 7. Juni 2018). Der Beschluss wurde bis zum 1. Oktober 2020 befristet aufgrund unreifer Daten zum Gesamtüberleben. Insgesamt ist der Stellenwert des Wirkstoffs Niraparib derzeit nicht abschließend beurteilbar. Niraparib wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Bevacizumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms zugelassen. Bevacizumab wird dabei entweder in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin über sechs bis zehn Behandlungszyklen

oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel über sechs bis acht Behandlungszyklen und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet (Erhaltungstherapie).

Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab konnte in zwei Phase-III-Studien das Gesamtüberleben nicht signifikant verlängern, war mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen verbunden und wird von relevanten Leitlinien nicht als eine Standardtherapie definiert. Bevacizumab ist deshalb nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

In einer Gesamtschau wurde deshalb vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet von Olaparib „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaparib wie folgt bewertet:

Für Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovariakarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

#### Studie 19

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 2-Studie D081C00019 (Studie 19) heran, in welcher die Wirksamkeit von Olaparib untersucht wurde.

Der in der Studie durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“.

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen Ovariakarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie vollständig oder partiell angesprochen hatten.

Die Patientinnen zeigten zudem einen guten bis eingeschränkten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 bis 2). Eine vorangehende zytoreduktive Operation war kein Ausschlusskriterium.

Es wurden insgesamt 265 Patientinnen im Verhältnis 1:1 randomisiert (N = 136 Interventionsarm; N = 129 Kontrollarm). Die Randomisierung wurde nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate / > 12 Monate), dem objektiven Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR oder PR) und nach jüdischer Abstammung (ja / nein; aufgrund einer in dieser Population erhöhten BRCA-Mutationsprävalenz) stratifiziert.

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 eine Behandlung mit Olaparib angeboten.

Die primäre Datenanalyse erfolgte, nachdem 153 PFS-Ereignissen in der Studienpopulation berichtet wurden. Der vorliegende 6. Datenschnitt erfolgte nach 79 % Todesereignissen.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den sekundären Endpunkten Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse (UEs) auf Grundlage des letztverfügbaren 6. Datenschnitts vom 09.05.2016. Für das Progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (sekundärer Endpunkt) liegen ausschließlich Daten für den 1. Datenschnitt vom 30.06.2010 vor. Die Erhebung des progressionsfreien Überlebens und der Lebensqualität wurde zum Zeitpunkt der primären Analyse eingestellt.

In der Studie 19 wurden die Patientinnen unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus eingeschlossen. Eine Subgruppenanalyse zum primären Endpunkt PFS zeigte Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit je nach Mutationsstatus 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 statt.

136 Patientinnen wurden als „BRCA-mutiert“ (N = 74 Interventionsarm; N = 62 Kontrollarm) und 118 Patientinnen als „BRCA-Wildtyp/VUS (Variante unklarer Signifikanz)“ klassifiziert. Patientinnen mit positivem BRCA-Mutationsstatus konnten entweder eine Keimbahnmutation oder eine rein somatische Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen aufzeigen.

### Studie SOLO2

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zusätzlich die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3-Studie SOLO2 heran.

Der in der Studie durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“.

In die Studie wurden im Gegensatz zur Studie 19 nur Patientinnen mit bekannter BRCA-Mutation eingeschlossen. Zusätzlich wurde ein sehr geringer Anteil an Patientinnen mit nicht-seröser (endometrioider) Histologie eingeschlossen, der sich zudem auf beide Studienarme ungleich verteilte. Die Studienpopulation umfasste somit erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade serösen oder nicht-serösen Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen hatten.

Einschlusskriterium bezüglich des Allgemeinzustandes der Patientinnen war in der Studie SOLO2 ein ECOG-PS zwischen 0 und 1. Eine vorangehende zytoreduktive Operation vor der letzten platinhaltigen Chemotherapie war erlaubt, solange sie vor Ende dieses Chemotherapiezyklus abgeschlossen war.

Es wurden insgesamt 295 Patientinnen im Verhältnis 2:1 randomisiert (N = 196 Interventionsarm; N = 99 Kontrollarm). Die Randomisierung wurde nach dem Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (vollständig / partiell) und nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate / > 12 Monate) stratifiziert.

Zusätzlich wurde eine separate Kohorte (chinesische Kohorte) mit gleichem Studienprotokoll untersucht. Die Kohorte umfasst 32 Patientinnen, die Studiendauer betrug bis zum vorliegenden Datenschnitt (16.01.2017) etwa 1,8 Jahre. Für die Nutzenbewertung werden die Daten aus der chinesischen Kohorte nicht berücksichtigt, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen insbesondere in Bezug auf Langzeiteffekte zu erwarten sind.

Die Therapie mit Olaparib oder Placebo erfolgte bis zum radiologisch bestätigten Progress. Im Ermessen des Prüfarztes konnten die Patientinnen jedoch auch nach einem Krankheitsprogress mit der Studienmedikation behandelt werden solange sie von der Behandlung aus Sicht des Arztes profitierten und keine anderen Abbruchkriterien vorlagen.

Ein Wechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm nach bestätigtem Progress war nicht gestattet. Einigen Patientinnen wurde allerdings nach Progress unter Placebo eine Behandlung mit Olaparib angeboten.

Primärer Endpunkt der Studie SOLO2 war das PFS. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf dem ausschließlich verfügbaren 1. Datenschnitt vom 19.09.2016.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der metaanalytischen Auswertung beider Studien ein statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib gegenüber Placebo (Hazard Ratio = 0,74 [0,59; 0,94], p-Wert = 0,011).

Die mediane Verlängerung des Überlebens liegt in der Studie 19 bei 2 Monaten gegenüber Placebo (29,8 Monate versus 27,8 Monate im Median).

In der Studie SOLO2 wurde der Median der Überlebenszeit in beiden Studienarmen zum 1. Datenschnitt nicht erreicht.

Dieser Vorteil im Gesamtüberleben wird als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)*

Das PFS1 war der primäre Endpunkt sowohl in der Studie 19 als auch in der Studie SOLO2 und wurde operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod. Die Progression der Erkrankung wurde gemäß den RECIST<sup>2</sup>-Kriterien definiert.

In der Studie 19 betrug das mediane PFS1 zum 1. Datenschnitt 8,4 Monate im Interventionsarm und 4,8 Monate im Kontrollarm (Hazard Ratio = 0,35 [0,25; 0,49], p-Wert < 0,0001). Die Erhebung des PFS wurde zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse eingestellt.

---

<sup>2</sup> RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors); Studie 19: RECIST-Kriterien Version 1.0; Studie SOLO2: RECIST-Kriterien Version 1.1

In der SOLO2 Studie betrug das mediane PFS1 zum 1. Datenschnitt 19,1 Monate im Olaparib-Arm und 5,5 Monate im Placeboarm (Hazard Ratio = 0,30 [0,22; 0,41], p-Wert < 0,0001).

Bei dem Endpunkt PFS1 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. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" des Endpunkts PFS1 erfolgte nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.

Diese Erhebung des PFS1 mittels Bildgebung und Beurteilung nach den RECIST-Kriterien entspricht zwar dem üblichen Vorgehen in onkologischen Studien zu soliden Tumorerkrankungen, jedoch liegt hier der besondere Umstand vor, dass dieses Vorgehen nicht den Empfehlungen in dieser Indikation und der Versorgungsrealität entspricht. So soll gemäß der kürzlich veröffentlichten Konsultationsfassung (Version 3.01) der deutschen S3-Leitlinie bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik durchgeführt werden, vor dem Hintergrund, dass keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### *Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)*

Das PFS2 war in der Studie SOLO2 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum zweiten Progress (Beurteilung mittels radiologischer Verfahren, symptomatischen Progresses, CA-125-Messung) oder Tod. Der Endpunkt PFS2 wurde in der Studie 19 nicht erhoben.

In der Studie SOLO2 wurde das mediane PFS2 zum 1. Datenschnitt vom 19.09.2016 im Olaparib-Arm nicht erreicht. Für den Kontrollarm betrug das mediane PFS 18,4 Monate. Die Überlebenszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Olaparib gegenüber Placebo (Hazard Ratio = 0,50 [0,34; 0,72]; p-Wert = 0,0002).

Bei dem Endpunkt PFS2 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.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression" des Endpunkts PFS2 erfolgte abgesehen durch bildgebende Verfahren auch durch andere Methoden. Für einen kleinen Anteil (4,2 %) der Patientinnen mit einem PFS2 wurde ein symptomatischer Progress als einer der Gründe für die Diagnose angegeben. Die weiteren Gründe stellten u.a. Progression erhoben mittels des laborparametrischen CA-125 Levels sowie Tod dar. Die Angabe der Gründe schlossen sich nicht gegenseitig aus, sodass das ausschlaggebende Kriterium Unklarheiten bedingt. Infolge dieser Operationalisierung sind die vorliegenden Ergebnisse zum PFS2 nicht hinreichend interpretierbar.

Zudem soll gemäß der Konsultationsfassung (Version 3.01) der deutschen S3-Leitlinie, wie bereits für den Endpunkt PFS1 diskutiert, bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik sowie keine Markerbestimmung, insbesondere keine Bestimmung des CA-125-Levels, durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie 19 nicht erhoben.

In der SOLO2-Studie wurde der Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur Verbesserung um  $\geq 7$  Punkte sowie für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007<sup>3</sup>) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG eine Analyse der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert über einen Zeitraum von 24 Monaten durchgeführt.

Die 95 %-Konfidenzintervalle der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) liegen dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ , womit sich nicht ableiten lässt, dass diese Effekte relevant sind.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese zeigen jeweils keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen für Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

### Lebensqualität

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde sowohl für die Studie 19 als auch für die Studie SOLO2 über den Gesamtscore des Fragebogens FACT-O erhoben.

Die Bewertung erfolgt anhand der Analyse der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert über einen Zeitraum von 12 Monaten sowie für die Studie SOLO2 zusätzlich über einen Zeitraum von 24 Monaten. Der Erhebungszeitraum umfasste in der Studie 19 den Zeitraum bis zur Progression. In der Studie SOLO2 wurde zudem der Zeitraum nach Krankheitsprogression berücksichtigt.

Für die Studien SOLO2 und Studie 19 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Somit ist für Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ weder ein Vorteil noch ein Nachteil hinsichtlich der Effekte der Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität festzustellen.

---

<sup>3</sup> Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

In der Operationalisierung der UE sind Ereignisse abgebildet, welche nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden daher nur ergänzend dargestellt.

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) und „Therapieabbruch aufgrund von UE“ sind in der Metaanalyse keine statistisch signifikanten Effekte vorhanden.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ergibt sich bei der metaanalytischen Auswertung beider Studien ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil für Olaparib (Hazard Ratio = 1,90 [1,34; 2,68], p-Wert < 0,001), im Detail zeigt sich der negative Effekt bei dem spezifischen UE „Anämie“ (CTCAE Grad  $\geq 3$ ).

Hinsichtlich weiterer spezifischer UE zeigt sich bei „Übelkeit“ und „Erbrechen“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Olaparib.

Für die spezifischen UE „myelodysplastisches Syndrom“, „akute myeloische Leukämie“ und „Pneumonitis“ zeigen sich in der Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen negative Effekte für Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ durch eine Zunahme von schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), insbesondere der „Anämie“ (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) sowie den spezifischen UE „Übelkeit“ und „Erbrechen“.

### Zur Aussagekraft der vorliegenden Studienergebnisse hinsichtlich der Merkmale „BRCA-Mutationsstatus“ sowie „Histologie“

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv mit dem Nachweis einer BRCA-Mutation sowie BRCA-Wildtyp Patientinnen.

Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv ohne Nachweis einer BRCA-Mutation stellen in der Versorgungsrealität in Deutschland eine relevant große Patientenpopulation dar. In die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien wurde nur ein geringer Anteil an BRCA-Wildtyp Patientinnen eingeschlossen.

Zudem werden bestehende Unsicherheiten bezüglich der Größe des klinischen Vorteils aufgrund der limitierten Datenlage für diese Patientengruppe im European Public report (EPAR) von Olaparib adressiert.<sup>4</sup>

Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung festgestellt, dass keine Effektmodifikation bezüglich des BRCA-Mutationsstatus vorliegt. Daher werden die vorliegenden Studienergebnisse als hinreichend aussagekräftig beurteilt, um eine vom BRCA-Mutationsstatus unabhängige Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens vornehmen zu können. Zudem scheint auch gemäß Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren der Wirkmechanismus von Olaparib für Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv nicht allein abhängig vom BRCA-Mutationsstatus zu sein.

Im European Public report (EPAR) merkt die europäische Zulassungsbehörde EMA an, dass Prädiktoren für das Ansprechen von Olaparib untersucht werden sollen.

Somit bestehen diesbezügliche Unsicherheiten bei der Aussagesicherheit (siehe unten).

---

<sup>4</sup> European Medicines Agency (EMA). Lynparza: European public assessment report – Extension EMEA/H/C/003726/X/0016/G. 22.02.2018.

## *Histologie*

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst Patientinnen mit seröser sowie nicht-seröser Histologie und Platinsensitivität. Die Studienpopulation der Studie SOLO2 umfasst jedoch nur einen sehr geringen Anteil an Patientinnen mit nicht-seröser Histologie. Dem European Public report (EPAR) von Olaparib ist zu entnehmen, dass der Wirkmechanismus von Olaparib und die jüngsten Erkenntnisse über die biologischen Merkmale hochgradiger epithelialer Ovarialtumoren eine Erweiterung der Indikation von "serös" auf andere high-grade epitheliale histologische Typen begründet. Gemäß den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren stellen Patientinnen mit nicht-seröser high-grade epithelialer Histologie bei bestehender Platinsensitivität in der Versorgungsrealität nur eine sehr kleine Gruppe dar.

Somit kann vor diesem Hintergrund in der vorliegenden Bewertung von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die nicht-seröse Histologie ausgegangen werden.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovariakarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen, liegen aus den Placebo-kontrollierten Studien SOLO2 und Studie 19 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ vor. Zusätzlich sind für die Studie SOLO2 Ergebnisse zur Morbidität (Gesundheitszustand) vorhanden.

Für das Gesamtüberleben zeigt die Metaanalyse der beiden Studien einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Olaparib, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.

Hinsichtlich des Gesundheitsstatus ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorhanden.

Die krankheitsspezifische Symptomatik wurde nicht erhoben.

Die Daten zur patientenberichteten Lebensqualität zeigen, dass sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil hinsichtlich der Effekte von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität feststellen lässt.

Bei den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein Nachteil von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“, insbesondere durch eine Zunahme von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), im Detail des spezifischen unerwünschten Ereignis „Anämie“ (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), sowie durch eine Zunahme der spezifischen unerwünschten Ereignissen „Übelkeit“ und „Erbrechen“.

In der Gesamtbewertung wird der Nachteil bei den Nebenwirkungen zwar als relevant betrachtet, aber nicht als derart gravierend eingestuft, dass eine Herabstufung des Ausmaßes zum Zusatznutzen vorgenommen wird. Im Ergebnis wird ein geringer Zusatznutzen für Olaparib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ in der Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovariakarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Zulassungsstudie SOLO2 und der Phase-2-Studie 19, in denen die Wirksamkeit von Olaparib untersucht wurde. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie SOLO2 als niedrig eingestuft.

In die Studie SOLO2 wurden Patientinnen mit bekannter BRCA-Mutation eingeschlossen.

In der Studie 19 wurden die Patientinnen unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus eingeschlossen. Die Studien umfassen nur einen geringen Anteil an Patientinnen ohne einen Nachweis einer BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp). Im EPAR von Olaparib werden aufgrund der limitierten Datenlage für diese Patientengruppe bestehende Unsicherheiten bezüglich der Größe des klinischen Vorteils adressiert.

In der Versorgungsrealität in Deutschland stellen Patientinnen mit BRCA-Wildtyp eine relevant große Patientengruppe dar.

Somit bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität.

Weitere Unsicherheiten bestehen in der fehlerhaften Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung in der Studie 19. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten wird das Verzerrungspotential der Studie 19 auf Studienebene als hoch eingestuft.

Die Beobachtungszeiten der in den Studien 19 und SOLO2 jeweils erhobenen Endpunkte sind teilweise systematisch verkürzt sowie teils ergebnisgesteuert abgebrochen worden.

In der Gesamtschau der beschriebenen Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Olaparib ableiten.

## **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).<sup>5</sup>

Das IQWiG schätzt die Berechnung der angegebenen Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers im vorliegenden Verfahren als nicht plausibel ein.

In Ermangelung einer besseren Datenlage und um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen, sieht der G-BA es als sachgerecht an, die im Beschluss zu Niraparib (Beschluss vom 7. Juni 2018) angeführten Patientenzahlen heranzuziehen.

Diese sind zwar mit Unsicherheiten behaftet, da aufgrund der Vielzahl der angesetzten Anteilswerte und kombinierten Rechenschritte Ausmaß und Richtung der Unsicherheit nicht bestimmt werden konnten. Eine Neuberechnung des IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren zu Niraparib stützt jedoch die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers von Niraparib in

---

<sup>5</sup> Für die Darreichungsform Hartkapseln gelten aufgrund des Anwendungsgebietes laut Fachinformation abweichende Angaben: 200 – 600 Patienten.

ihrer Größenordnung bei Annahme einer mittleren Überlebensdauer von 2-3 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Des Weiteren wurde bei der vorliegenden Feststellung zur Patientenzahl beachtet, dass Patienten mit nicht-seröser Histologie von dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Olaparib jedoch nicht vom Anwendungsgebiet von Niraparib umfasst sind. Angesichts dessen, dass diese Teilpopulation nur einen geringen Anteil im vorliegenden Anwendungsgebiet ausmacht, wird diese Unsicherheit als annehmbar erachtet.

### **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: 24. Oktober 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf)

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

Bezüglich der Teilpopulation Patientinnen ohne Nachweis einer BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) liegt nur eine limitierte Datenlage mit eingeschränkter Aussagesicherheit vor.

### **2.4 Therapiekosten**

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

Olaparib liegt in zwei Darreichungsformen (Kapseln und Tabletten) und Dosierungen vor. Die Dosierungsempfehlungen für die Tabletten und die Kapseln sind unterschiedlich und dürfen nicht 1:1 ausgetauscht werden.

#### 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/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib (FTA)	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1460 x 150 mg
Olaparib (HKP) <sup>6</sup>	400 mg	800 mg	16 x 50 mg	365	5840 x 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

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.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

---

<sup>6</sup> Nur für die Teilpopulation 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).

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib (FTA)	112 FTA à 150 mg	6.730,08 €	1,77 €	381,08 €	6.347,23 €
Olaparib (HKP) <sup>o</sup>	448 HKP à 50 mg	6.730,08 €	1,77 €	381,08 €	6.347,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 14. Juli 2017, eingegangen am 14. Juli 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. September 2017 statt.

Am 4. Juni 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. Juni 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Olaparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Oktober 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 27. November 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	31. Oktober 2018 13. November 2018 20. November 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken