

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom; HER2-negativ)**

Vom 16. Januar 2020

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib (Lynparza®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	11
2.4 Therapiekosten .....	11
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>4. 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

Der Wirkstoff Olaparib wurde am 1. Juni 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 8. April 2019 hat Olaparib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Juli 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Olaparib mit dem neuen Anwendungsgebiet (HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2019 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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.

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

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

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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.

---

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

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. Neben Olaparib sind zur Behandlung des HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms Atezolizumab, Bevacizumab, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, liposomales Doxorubicin, Epirubicin, Eribulin, 5-Fluorouracil, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Vinorelbin zugelassen. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die endokrine Therapie des Mammakarzinoms.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

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

Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 17. Oktober 2019)

Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde vorausgesetzt, dass für die Patienten eine alleinige endokrine Therapie nicht mehr angezeigt ist. Weiterhin wurde davon ausgegangen, dass die Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Chemotherapie in der Regel eine Taxan- und/oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

Laut Leitlinienempfehlungen stellt für Patienten mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom, die chemotherapeutisch vorbehandelt worden sind, bei Krankheitsprogression oder Rezidiv eine weitere zytotoxische Chemotherapie den Behandlungsstandard dar. Empfohlen werden primär Monotherapien, lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten wird eine Polychemotherapie als indiziert angesehen.

Liegt die Indikation für eine Re-Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen vor oder hat eine Patientin noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten, so kommen Vertreter dieser Wirkstoffgruppen im geplanten Anwendungsgebiet aufgrund

des hohen Stellenwertes bei der Behandlung des Mammakarzinoms gegebenenfalls als Therapieoption in Betracht.

Von den in verschiedenen Leitlinien neben Taxanen und Anthrazyklinen primär genannten Wirkstoffen sind Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin zur Anwendung als Monotherapie im geplanten Anwendungsgebiet zugelassen.

Für Eribulin, zur Behandlung von Patienten, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, hat der G-BA für Patienten, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 22. Januar 2015). Aufgrund der niedrigen Aussagesicherheit und der Beschränkung des Zusatznutzens auf einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes wird Eribulin neben Capecitabin und Vinorelbin als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption angesehen. Der Wirkstoff Atezolizumab ist in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (PD-L1-Expression  $\geq 1$  %) zugelassen und befindet sich parallel zur vorliegenden Bewertung derzeit im Nutzenbewertungsverfahren.

Zusammenfassend wurde daher im vorliegenden Anwendungsgebiet „Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie 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 als Monotherapie wie folgt bewertet:

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

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind oder für diese Behandlungen ungeeignet waren, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Olaparib zur Behandlung des HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie OlympiAD vorgelegt.

OlympiAD ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Olaparib mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im Mai 2014 startete, wurden erwachsene, weibliche und männliche Patienten mit HER2-negativem, metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn und mit einem

Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Die Patienten mussten außer bei Vorliegen einer Kontraindikation in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation mit einem Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt sein. HR-positive Patienten mussten zudem mindestens eine endokrine Therapie in der adjuvanten oder metastasierten Situation erhalten haben und unter dieser eine Krankheitsprogression erfahren haben oder sie mussten für eine endokrine Therapie ungeeignet sein. Für das metastasierte Stadium der Erkrankung waren maximal zwei vorangegangene Chemotherapielinien erlaubt. Patienten mit vorangegangener platinbasierter Chemotherapie für den fortgeschrittenen Brustkrebs konnten eingeschlossen werden, sofern während der platinbasierten Chemotherapie keine Krankheitsprogression aufgetreten war.

Die 302 eingeschlossenen Patienten wurden 2:1 in den Olaparib-Arm (N=205) und in den Arm mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin) (N=97) randomisiert, wobei die individuelle Therapiewahl vor der Randomisierung getroffen wurde. Es wurde nach vorheriger Chemotherapie im metastasierten Stadium (ja vs. nein), Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv vs. ER- und PgR-negativ) und vorheriger platinbasierter Chemotherapie des Brustkrebses (ja vs. nein) stratifiziert.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung. Patienten konnten jedoch auch trotz Krankheitsprogression die Behandlung weiterführen, wenn die Patienten nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Die Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation waren im Studienprotokoll nicht festgelegt. Ein Wechsel von Patienten aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm war in der Studie OlympiAD nicht vorgesehen.

OlympiAD wird in 125 Studienzentren in Asien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Derzeit liegen vier Datenschnitte vor: Zum einen die a priori geplante primäre Analyse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) (1. Datenschnitt) und die geplante finale Auswertung der Studie (2. Datenschnitt). Zum anderen liegen zwei weitere, post hoc geplante Datenschnitte aus der Verlängerungsphase der Studie vor, welche jedoch nicht auf der ITT-Population basieren. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt vom 25.09.2017 herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie OlympiAD als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Es lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses“ für das Gesamtüberleben vor. Demnach ergab sich für Patienten ohne vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Olaparib (HR: 0,51 [95%-KI: 0,29; 0,90]; p=0,013). Für Patienten mit vorheriger Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses hingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen relevante Unsicherheiten ins Gewicht, die aus der geringen Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen resultieren.

Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „Vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses“ stellt im Rahmen der Nutzenbewertung ein relevantes Ergebnis dar, jedoch ist die bestehende Datenlage nicht hinreichend, um mit der

erforderlichen Sicherheit separate Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird infolgedessen kein Zusatznutzen festgestellt.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie OlympiAD der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges, radiologisches Komitee (BICR) anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 2,8 Monate im Median verlängert (7,0 vs. 4,2 Monate im Median; HR: 0,58 [95%-KI: 0,43; 0,80];  $p = 0,0009$ ).

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 vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). 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 Symptomatik wurde in der Studie OlympiAD mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression sowie 30 Tage nach Behandlungsende.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden neben Auswertungen der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (sowohl ohne als auch mit Berücksichtigung des Todes als Ereignis) auch Auswertungen der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik sowie stetige Analysen vorgelegt.

Von den vorgelegten Responderanalysen wird die Auswertung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert), welche bei der folgenden Datenerhebung bestätigt wurde, ohne Berücksichtigung des Todes als Ereignis als grundsätzlich geeignet angesehen.

Hinsichtlich dieser Auswertung wurden in der Dossierbewertung des IQWiG fehlende Angaben zu den Anteilswerten der am Tag 1 zensierten Patienten bemängelt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer diesbezüglich Angaben nachgereicht. Da aus diesen hervorgeht, dass sich der Anteil von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten in fast allen Symptomskalen zwischen den Behandlungsgruppen in einem relevanten Ausmaß (Differenz von mehr als 15 Prozentpunkten) unterscheidet, ist die Ergebnissicherheit der Auswertungen als unzureichend zu betrachten. Infolgedessen werden die Responderanalysen im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Bezüglich der vorgelegten stetigen Analysen ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass sich der Anteil von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen in einem relevanten Ausmaß (Differenz von mehr als 15 Prozentpunkten) unterscheidet. Somit werden auch die stetigen Analysen im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Es liegen somit keine verwertbaren Daten zur Symptomatik vor.

### Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie OlympiAD die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression sowie 30 Tage nach Behandlungsende.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 eine mit der Auswertung der Symptomatik vergleichbare Analysestrategie verwendet sowie im Stellungnahmeverfahren entsprechende Angaben zu den Anteilswerten der am Tag 1 zensierten Patienten nachgereicht wie bereits für die Symptomskalen (Morbidität) beschrieben.

Da sich auch bezüglich der Responderanalysen zu den Funktionsskalen der Anteil von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten in fast allen Skalen zwischen den Behandlungsgruppen in einem relevanten Ausmaß (Differenz von mehr als 15 Prozentpunkten) unterscheidet, ist auch hier die Ergebnissicherheit der Auswertungen als unzureichend zu betrachten. Infolgedessen werden die Responderanalysen im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen. Dies gilt analog für die entsprechenden stetigen Analysen.

Es liegen somit keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Die Erhebung aller Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

In OlympiAD trat im Interventionsarm bei 97,6 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 95,6 % der Patienten.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)*

Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib.

#### *Spezifische UE*

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Es ergaben sich für Olaparib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der spezifischen UE Hand-Fuß-Syndrom, Alopezie und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) Neutropenie und Gefäßerkrankungen.



Demgegenüber zeigten sich für Olaparib statistisch signifikante Nachteile hinsichtlich des spezifischen UE Übelkeit sowie des spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) Anämie. In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu spezifischen UE überwiegen bei einer Behandlung mit Olaparib die positiven Effekte.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit in der Gesamtschau ein Vorteil von Olaparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiAD Ergebnisse im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie keinen statistisch signifikanten Effekt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Ergebnissicherheit der vorgelegten Auswertungen vor dem Hintergrund des zwischen den Behandlungsgruppen relevant unterschiedlichen Anteils unberücksichtigter Patienten als unzureichend zu betrachten ist.

Bei den Nebenwirkungen sind hinsichtlich der Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Abbruchs wegen UE Vorteile von Olaparib im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen. Kein Unterschied zeigt sich für den Endpunkt schwerwiegende UE. Bei den spezifischen UE überwiegen positive Effekte von Olaparib. In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit insgesamt ein Vorteil von Olaparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf den Vorteilen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen geringen Zusatznutzen für Olaparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin fest.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ebenfalls als niedrig eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesigns der OlympiAD ist in der Kategorie Nebenwirkungen überwiegend von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Darüber hinaus liegen keine verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Olaparib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiAD vor, in der Olaparib mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin verglichen wird. In OlympiAD wurden Patienten mit HER2-negativem, metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn eingeschlossen, die außer bei Vorliegen einer Kontraindikation in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation mit einem Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt worden waren.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen waren hinsichtlich der Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Abbruchs wegen UE Vorteile von Olaparib im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen. Kein Unterschied zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende UE. Bei den spezifischen UE überwogen positive Effekte von Olaparib. In der Kategorie Nebenwirkungen war somit insgesamt ein Vorteil von Olaparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf den Vorteilen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen geringen Zusatznutzen für Olaparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin fest.

Vor dem Hintergrund, dass aufgrund des offenen Studiendesigns der OlympiAD in der Kategorie Nebenwirkungen überwiegend von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist und keine verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegen, kann bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den vorgelegten Patientenzahlen um eine deutliche Unterschätzung handelt. Diese resultiert zum einen daraus, dass ein zu niedriger Anteil an Patienten ab Stadium IIIC veranschlagt wurde. Zum anderen blieben Patienten unberücksichtigt, die einen lokal fortgeschrittenen Brustkrebs im

Stadium <IIIC aufwiesen. Des Weiteren wurden Patienten nicht berücksichtigt, deren Brustkrebs vor dem Jahr 2015 im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert wurde oder die mangels Eignung keine Behandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan erhalten haben. Zudem besteht eine Unsicherheit für die angegebene Spanne der Anteilswerte mit BRCA1/2-Mutation.

Die bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich der Angaben zu den Patientenzahlen konnten auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung durch die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers nicht hinreichend ausgeräumt werden.

### **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: 11. September 2019):

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

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

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2019).

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.

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m<sup>2</sup> für Doxorubicin bzw. 900 – 1.000 mg/m<sup>2</sup> für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 - 80 mg/m<sup>2</sup> und 60 - 75 mg/m<sup>2</sup>; Epirubicin: 75 - 90 mg/m<sup>2</sup> und 60 - 90 mg/m<sup>2</sup>). Für die Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 - 80 mg/m<sup>2</sup> und Epirubicin: 60 - 90 mg/m<sup>2</sup>.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m,

durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>

Behandlungsdauer:

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				
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21 Tage-Zykluses	17	14	238
Vinorelbin	1 x wöchentlich	52	1	52
Eribulin	an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zykluses	17	2	34
eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie				
Docetaxel	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
Doxorubicin	1 x alle 3 Wochen	5 - 11 <sup>3</sup>	1	5 - 11
Doxorubicin, pegyliert	1 x alle 4 Wochen	13	1	13
Epirubicin	1 x alle 3 Wochen	10 - 16 <sup>4</sup>	1	10 - 16
Paclitaxel	1 x alle 3 Wochen	17	1	17

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

<sup>3</sup> Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450 – 550 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>4</sup> Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900 – 1.000 mg/m<sup>2</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
nab-Paclitaxel	1 x alle 3 Wochen	17	1	17

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1.460 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin	2.150 mg <sup>5</sup>	4.300 mg	8 x 500 mg + 2 x 150 mg	238	1.904 x 500 mg + 476 x 150 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 44 mg -	44 mg -	1 x 50 mg -	52	52 x 50 mg -
	30 mg/m <sup>2</sup> = 52,8 mg	52,8 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg		52 x 50 mg + 52 x 10 mg
Eribulin	1,23 mg/m <sup>2</sup> = 2,16 mg	2,16 mg	3 x 0,88 mg	34	102 x 0,88 mg
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie					
Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 176 mg	176 mg	1 x 160 mg + 1 x 20 mg	17	17 x 160 mg + 17 x 20 mg
Doxorubicin	80 mg/m <sup>2</sup> = 140,8 mg	140,8 mg	1 x 150 mg	5 -	5 x 150 mg
	50 mg/m <sup>2</sup> = 88 mg -	88 mg-	1 x 100 mg	11	11 x 100 mg

<sup>5</sup> Fachinformation Capecitabin (Xeloda®): Standarddosierung für KOF 1,67-1,78: 2.150 mg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Doxorubicin PEG-liposomal(PLD)	50 mg/m <sup>2</sup> = 88 mg	88 mg	2 x 20 mg + 1 x 50 mg	13	26 x 20 mg + 13 x 20 mg
Epirubicin	90 mg/m <sup>2</sup> = 158,4 mg -	158,4 mg	1 x 150 mg + 1 x 10 mg	10 -	10 x 150 mg + 10 x 10 mg -
	60 mg/m <sup>2</sup> = 105,6 mg -	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	16	16 x 100 mg + 16 x 10 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> =308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17	17 x 300 mg + 17 x 30 mg
nab-Paclitaxel	260 mg/m <sup>2</sup> = 457,6 mg	457,6 mg	5 x 100 mg	17	85 x 100 mg

#### 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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Olaparib	112 FTA	6.730,08 €	1,77 €	381,08 €	6.347,23 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Capecitabin 500 mg <sup>6</sup>	120 FTA	151,51 €	1,77 €	11,12 €	138,62 €

<sup>6</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Capecitabin 150 mg <sup>6</sup>	120 FTA	53,81 €	1,77 €	3,39 €	48,65 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1.397,30 €	1,77 €	175,44 €	1.220,09 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	172,35 €	1,77 €	7,66 €	162,92 €
Doxorubicin 100 mg <sup>6</sup>	1 IFK	285,46 €	1,77 €	0,00 €	283,69 €
Doxorubicin 150 mg <sup>6</sup>	1 ILO	418,02 €	1,77 €	0,00 €	416,25 €
Doxorubicin PEG-liposomal(PLD) 20 mg	1 IFK	762,00 €	1,77 €	41,58 €	718,65 €
Doxorubicin PEG-liposomal(PLD) 50 mg	1 IFK	1.877,59 €	1,77 €	103,96 €	1.771,86 €
Eribulin 0,88 mg	6 ILO	2.429,63 €	1,77 €	135,48 €	2.292,38 €
Epirubicin 100 mg	1 ILO	300,09 €	1,77 €	13,72 €	284,60 €
Epirubicin 10 mg	1 ILO	39,17 €	1,77 €	1,34 €	36,06 €
Epirubicin 150 mg	1 ILO	445,06 €	1,77 €	20,60 €	422,69 €
Epirubicin 10 mg	1 ILO	39,12 €	1,77 €	1,34 €	36,01 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	1.045,26 €	1,77 €	49,08 €	994,41 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	115,45 €	1,77 €	4,96 €	108,72 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,03 €	1,77 €	52,91 €	374,35 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1.424,23 €	1,77 €	67,07 €	1.355,39 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	293,68 €	1,77 €	13,42 €	278,49 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Steuer: 15. Dezember 2019

#### 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.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte <sup>7</sup>	Kosten pro Leistung <sup>8</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paclitaxel				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral				
20 x 20 mg: 53,75 € (FB)	51,98 € (1,77 €, 0,00€)	5,20 €	17	88,37 €
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.				
5 x 4 mg: 18,56 €	14,82 € (1,77€, 1,97 €)	5,93 € <sup>9</sup>	17	100,78 €
Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 15,02 €	13,06 € (1,77€, 0,19 €)	2,61 €	17	44,40 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen 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 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.

### **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.

<sup>7</sup> §130 SGB V und § 130a SGB V

<sup>8</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

<sup>9</sup> Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg). Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)



#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 2. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 10. Juli 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Juli 2019 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 11. Oktober 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 26. November 2019 statt.

Mit Schreiben vom 26. November 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Dezember 2019 übermittelt.

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 7. Januar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	2. April 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. November 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	3. Dezember 2019 17. Dezember 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Januar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Januar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken