

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 Niraparib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie))

Vom 2. April 2020

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Niraparib (Zejula®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4 Therapiekosten	15
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17

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 Niraparib (Zejula®) wurde am 15. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Zejula® zur Behandlung des Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder der primären Peritonealkarzinose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 7. Juni 2018 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Niraparib im Anwendungsgebiet „Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 27. Juni 2019 über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 15. Oktober 2019 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Niraparib 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Niraparib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Niraparib (Zejula®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Erwachsene 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 (komplett oder partiell) befinden; Erhaltungstherapie

- Olaparib
- oder
- beobachtendes Abwarten

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

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 neben Niraparib die Wirkstoffe Bevacizumab, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, liposomales Doxorubicin (PLD), Epirubicin, Etoposid, Gemcitabin, Melphalan, Olaparib, Paclitaxel, Rucaparib, Topotecan, Trabectedin und Treosulfan zur Verfügung.

zu 2. Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen 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:

- Rucaparib: Beschluss vom 15. August 2019
- Olaparib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Niraparib: Beschluss vom 7. Juni 2018

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.

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.

Laut aktueller Leitlinien kann für Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade serösen epithelialen Karzinom der Ovarien nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine systemische Erhaltungstherapie mit einem Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (PARP)-Inhibitor in Betracht gezogen werden. Eine entsprechende Zulassung weisen neben dem vorliegend zu bewertenden PARP-Inhibitor Niraparib die PARP-Inhibitoren Olaparib und Rucaparib auf. Niraparib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen.

Der PARP-Inhibitor Olaparib wurde zunächst am 16. Dezember 2014 für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen, zugelassen. Am 8. Mai 2018 wurde Olaparib zugelassen für das Anwendungsgebiet „Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)“. Mit Beschluss vom 6. Dezember 2018 stellt der G-BA in der Nutzenbewertung zu Olaparib in diesem Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten führte die Behandlung mit Olaparib zu einer moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitigen Nachteilen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse.

Der PARP-Inhibitor Rucaparib wurde am 23. Mai 2018 für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), zugelassen. Mit Beschluss vom 15. August 2019 stellte der G-BA in der Nutzenbewertung zu Rucaparib in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten fest. Der Beschluss wurde bis zum 1. April 2023 befristet. Rucaparib stellt somit eine weitere, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch relativ neue Behandlungsoptionen dar, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Laut aktueller deutscher S3-Leitlinie, erschienen im Januar 2019, sollte Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden (Empfehlungsgrad B). Im Fließtext der Leitlinie wird darüber hinaus die Empfehlung abgeschwächt zu „kann angeboten“ werden. Demgemäß kann nicht abgeleitet werden, dass der PARP-Inhibitor Olaparib den bisherigen Therapiestandard „beobachtendes Abwarten“ komplett ersetzt.

Darüber hinaus ist Bevacizumab 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 der Gesamtschau hat der G-BA somit Olaparib oder beobachtendes Abwarten als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien 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 Niraparib gegenüber Olaparib wie folgt bewertet:

Für die Behandlung erwachsener Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie zum Nachweis eines Zusatznutzens von Niraparib gegenüber Olaparib hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich vorgelegt. Hierfür finden sich auf der Seite von Niraparib die RCT NOVA und auf der Seite von Olaparib die beiden RCTs SOLO2 und Studie 19, wobei Placebo den Brückenkomparator darstellt.

Studie NOVA

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie, in der in zwei unabhängigen Kohorten Niraparib mit Placebo verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensiblen Rezidiv eines Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten. Die Tumorphistologie musste entweder high-grade (oder Grad 3) serös oder high-grade vorwiegend serös sein oder der Tumor musste eine bekannte BRCA-Keimbahnmutation aufweisen. Zum Einschluss sollten die Patientinnen zudem einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen.

Insgesamt wurden in die Studie NOVA 553 Patientinnen eingeschlossen. Dabei schloss die Kohorte gBRCAmut Patientinnen mit einer Keimbahn-BRCA-Mutation (n=203) und die Kohorte non-gBRCAmut Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA-Mutation (n=350) ein. Die Patientinnen wurden in einem Verhältnis 2:1 randomisiert und einer Behandlung mit Niraparib (N = 372 (gBRCAmut: 138; non-gBRCAmut: 234)) oder Placebo (N = 181 (gBRCAmut: 65; non-gBRCAmut: 116)) zugeteilt. Es wurde nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate), dem Ansprechen während der letzten platinhaltigen Chemotherapie (komplett vs. partiell) und der Anwendung von Bevacizumab in Verbindung mit dem vorletzten oder letzten platinhaltigen Therapieregime (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. Ein Wechsel von Patienten aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm war in der Studie NOVA nicht vorgesehen.

NOVA wird in 128 Studienzentren in Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die derzeit noch laufende Studie startete im August 2013.

Derzeit liegt für die Studie NOVA ein a priori geplanter Datenschnitt vom 30.05.2016 zur primären Analyse vor. Zu diesem Datenschnitt liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten vor. Dieser Datenschnitt wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Studie 19

Die Studie 19 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. Die Studie lief in einem Zeitraum von August 2008 bis Mai 2016 und ist somit bereits abgeschlossen. Es wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten. In der Studie 19 erfolgte der Einschluss der Patientinnen unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus. Dieser wurde jedoch nach dem primären Datenschnitt bestimmt. Vor Studienbeginn sollten die Patientinnen einen Leistungsstatus nach ECOG-PS von 0 oder 2 aufweisen.

Die 265 eingeschlossenen Patientinnen wurden 1:1 in den Olaparib-Arm (N=136) und in den Placebo-Arm (N=129) randomisiert. Es wurde nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate), dem objektiven Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell) und nach jüdischer Abstammung (ja vs. nein; aufgrund einer in dieser Population erhöhten BRCA-Mutationsprävalenz) stratifiziert.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Abbruch aufgrund von UE oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Patienten konnten jedoch auch trotz Krankheitsprogression die Behandlung weiterführen, wenn die Patienten nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Ein Wechsel von Patienten aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm war in der Studie 19 nicht erlaubt. Da Olaparib zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in einigen Studienzentren bereits verfügbar war, erhielten dennoch einige Patientinnen aus dem Placeboarm als Folgetherapie Olaparib.

Die Studie 19 wurde in 82 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Studie 19 liegen für den 6. bzw. letzten Datenschnitt vom 09.05.2016 für alle patientenrelevanten Endpunkte außer der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Daten vor. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind ausschließlich aus dem 1. Datenschnitt verfügbar, da ihre Erhebung in der Folge abgebrochen wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 6. Datenschnitt herangezogen.

Studie SOLO2

Bei der Studie SOLO2 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im August 2013 startete, wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen oder nicht serösen Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen hatten. In SOLO2 wurden dabei nur Patientinnen mit BRCA-Mutation eingeschlossen. Zum Einschluss sollten die Patientinnen einen Leistungsstatus nach ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Die 295 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 in den Olaparib-Arm (N=196) und in den Placebo-Arm (N=99) randomisiert. Es wurde nach dem Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie (komplett vs. partiell) und nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate) stratifiziert.

In China gab es eine später gestartete und dadurch separat untersuchte Kohorte mit dem gleichem Studienprotokoll. Diese Kohorte wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen zu erwarten sind.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Abbruch aufgrund von UE oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Patienten konnten jedoch auch trotz Krankheitsprogression die Behandlung weiterführen, wenn die Patienten nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Ein Wechsel von Patienten aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm war in SOLO2 nicht erlaubt. Da

Olaparib zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in einigen Studienzentren bereits verfügbar war, erhielten dennoch einige Patientinnen aus dem Placeboarm als Folgetherapie Olaparib.

SOLO2 wird in 119 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Derzeit liegt für SOLO2 ein a priori geplanter Datenschnitt vom 19.09.2016 zur primären Analyse vor. Zu diesem Datenschnitt liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten vor. Dieser Datenschnitt wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Zum indirekten Vergleich

Der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wurde separat für drei Teilpopulationen durchgeführt. Diese 3 Teilpopulationen stellten Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation (gBRCA), Patientinnen mit BRCA-Mutationen jeglicher Art (BRCAm) sowie Patientinnen ohne BRCA-Mutationen (BRCAwt) dar.

Dabei wurden für die Teilpopulation der Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation (gBRCA) die Studien NOVA und SOLO2 herangezogen und für die Teilpopulationen der Patientinnen mit BRCA-Mutationen jeglicher Art (BRCAm) und Patientinnen ohne BRCA-Mutationen (BRCAwt) die Studien NOVA und Studie 19.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde dieses Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers aus den folgenden Gründen als nicht sachgerecht bewertet. Zum einen gingen die Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation aus der Studie NOVA nach dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers doppelt in die Analyse ein. Damit sind die Subgruppen, die der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat, nicht disjunkt. Außerdem differenzieren weder das zugelassene Anwendungsgebiet von Niraparib noch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib nach dem BRCA-Mutationsstatus. Weiterhin ergibt sich vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotenzials für alle relevanten Endpunkte nur bei metaanalytischer Betrachtung der Studien SOLO2 und 19 eine hinreichende Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich.

Für die Studie 19 resultiert ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial dabei aus den hohen Anteilen an Patientinnen in beiden Behandlungsarmen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung. Aufgrund dessen ergibt sich für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial. Weitere endpunktspezifische Gründe kommen hinzu. Für die Studie SOLO2 liegt endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, aufgrund endpunktspezifischer Gründe liegt für einige Endpunkte jedoch ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Vor diesem Hintergrund wurde vom IQWiG in seiner Dossierbewertung ein adjustierter indirekter Vergleich unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien selbst errechnet. Für diesen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher bildete die Studie NOVA die Seite der Intervention (Niraparib) gegenüber dem Brückenkomparator Placebo. Die Studien SOLO2 und Studie 19 bildeten für den indirekten Vergleich die Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Olaparib) gegenüber dem Brückenkomparator Placebo. Dabei wurden die Studien SOLO2 und Studie 19 im Rahmen einer metaanalytischen Zusammenfassung betrachtet, welche der zurückliegenden Nutzenbewertung zu Olaparib (Beschluss vom 6. Dezember 2018) entnommen wurde.

Da sich bezüglich der eingeschlossenen Patientenpopulationen sowie der Studiendurchführung keine größeren Unterschiede zwischen den Studien NOVA, SOLO2 und Studie 19 zeigten, werden die Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich insgesamt als hinreichend ähnlich angesehen.

Aus dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sowie den Stellungnahmen klinischer Experten zur vorliegenden Nutzenbewertung ging hervor, dass in der vorliegenden Indikation der BRCA-Mutationsstatus in der klinischen Praxis hinsichtlich der

Therapieentscheidung nicht als entscheidend anzusehen ist und somit eine Unterteilung nach BRCA-Mutationsstatus als entbehrlich angesehen werden kann. Der G-BA sieht es daher vor dem Hintergrund der vom IQWiG angeführten Gründe sowie der Stellungnahmen der klinischen Experten als sachgerecht an, für die vorliegende Nutzenbewertung den adjustierten indirekten Vergleich unter Berücksichtigung der Gesamtpopulationen der Studien und unter metaanalytischer Zusammenfassung der Studien SOLO2 und 19 heranzuziehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das Gesamtüberleben war in den Studien NOVA, SOLO2 und Studie 19 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib (HR: 0,99 [95%-KI: 0,61; 1,60]; $p=0,956$). In der Studie NOVA wurde das mediane Überleben aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht, finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie NOVA, SOLO2 und Studie 19 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes definiert.

Da zum progressionsfreien Überleben keine Ergebnisse bezüglich der Gesamtpopulationen der Studien berichtet wurden, liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in den Studien NOVA und SOLO2 mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

In der Studie NOVA erfolgte die Erhebung bis zu 8 Wochen nach der Krankheitsprogression. In der Studie SOLO2 wurden alle Patientinnen 24 Monate oder bis zum Datenschnitt der primären Analyse nachbeobachtet. Somit erfolgte die Erhebung in der Studie SOLO2 auch über die Krankheitsprogression hinaus.

Vor diesem Hintergrund liegen in den beiden Studien bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand erhebliche Unterschiede in der Nachbeobachtungsstrategie vor. Die Analysen zwischen den Studien NOVA und SOLO2 sind somit nicht vergleichbar und können für den indirekten Vergleich nicht herangezogen werden. Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen daher keine verwertbaren Daten vor.

Symptomatik

In der Studie NOVA wurde die Symptomatik mittels des Symptomscores FOSI-8 erhoben, welcher aus 8 Items besteht, die Teil des Gesamtfragenbogens FACT-O sind. Auf der Seite der Olaparib-Studien liegen Auswertungen zum FOSI-8 nur aus der Studie 19 vor.

Da für einen adjustierten indirekten Vergleich hinreichender Aussagesicherheit auf jeder Seite des Vergleichs mindestens eine Studie mit ausreichender Ergebnissicherheit vorliegen sollte, können die Ergebnisse vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studie 19 auf Studienebene für den indirekten Vergleich nicht herangezogen werden.

Es liegen somit bezüglich der Symptomatik keine verwertbaren Daten vor.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Studien SOLO2 und Studie 19 der krankheitsspezifische Fragebogen FACT-O eingesetzt. In der Studie NOVA erfolgte jedoch keine Erhebung des Gesamtscores des FACT-O. Für einen indirekten Vergleich sind daher keine ausreichenden Daten verfügbar.

Es liegen somit keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

In der Studie NOVA war eine Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) sowie der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) bis zur letzten Gabe der Studienmedikation geplant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sollten bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation nachbeobachtet werden.

In der Studie 19 war die Nachbeobachtung aller Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation vorgesehen.

Für die Studie SOLO2 war die Nachbeobachtung der UE sowie der schweren UE bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant, spezifische UE sollten unbegrenzt über das Behandlungsende hinaus beobachtet werden.

Auf Basis der Angaben zu den unerwünschten Ereignissen in der Studie NOVA im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers konnte vom IQWiG zunächst aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie NOVA kein adjustierter indirekter Vergleich errechnet werden. Dies lag insbesondere darin begründet, dass die Angaben zu den Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven der Ereigniszeitanalysen diskrepanz zu den medianen Beobachtungszeiten in den Studienarmen waren. Vor diesem Hintergrund konnten die Kaplan-Meier-Kurven nicht zur Auswertung (beispielsweise zur Beurteilung der Ergebnissicherheit einzelner Endpunkte) herangezogen werden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer diesbezüglich ausgeführt, dass die genannten Diskrepanzen aus der Anwendung eines fehlerhaften Zensierungsmechanismus für die jeweiligen Analysen herrührten. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden entsprechend korrigierte Analysen mit der Stellungnahme nachgereicht, bei denen die Patientinnen zum tatsächlichen Beobachtungsende zensiert wurden. Dabei legte der pharmazeutische Unternehmer für die Studie NOVA erneut nicht die Daten für die Gesamtpopulation der Studie vor, sondern separate Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation (gBRCAmut) und Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation bzw. Patientinnen mit BRCA-Mutation und BRCA-Wildtyp ihres Ovarialkarzinoms (non-gBRCAmut).

Da es aus obenstehenden Gründen vom IQWiG als sachgerecht angesehen wurde, für die Nutzenbewertung von Niraparib die Gesamtpopulation der Studie NOVA heranzuziehen, wurden die vorgelegten Analysen vom IQWiG auch in seinem Addendum zur Nutzenbewertung selbst metaanalytisch zusammengefasst sowie ein adjustierter indirekter Vergleich selbst berechnet. Diesem Vorgehen wird vom G-BA gefolgt.

Auf der Seite von Niraparib des indirekten Vergleichs liegen nur Daten aus einer Studie (Studie NOVA) vor, deren Ergebnisse für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) endpunktspezifisch potenziell verzerrt sind. Somit besteht für diese Endpunkte eine ausreichende Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Zusatznutzens aus dem indirekten Vergleich nur dann, wenn ausreichend große Effekte vorliegen, welche nicht allein durch potenzielle Verzerrungen infrage gestellt werden können.

Letzteres gilt auch für den Endpunkt Abbruch wegen UE, da für diesen in allen drei Studien eine eingeschränkte Ergebnissicherheit vorliegt. Diese resultiert insbesondere daraus, dass nach einem Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE (welches ein konkurrierendes Ereignis für den Abbruch wegen UE darstellt) UE auftreten können, die zum Abbruch geführt hätten. Für diese ist das Kriterium Abbruch jedoch nicht mehr erfassbar. Der Anteil derartiger UEs ist nicht abschätzbar.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Auf der Seite von Niraparib des indirekten Vergleichs trat in der Studie NOVA im Interventionsarm bei 100 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 95,5 % der Patienten.

Auf der Seite von Olaparib des indirekten Vergleichs trat im Interventionsarm der Studie 19 bzw. SOLO2 bei 97,1 % bzw. 98,5 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm traf dies auf 93,0 % bzw. 94,9 % der Patienten zu.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Die Ergebnisse für den Endpunkt SUE weisen auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib hin (HR: 1,14 [95%-KI: 0,57; 2,30]). Jedoch liegt für eine sichere Interpretation dieses Ergebnisses wie obenstehend ausgeführt eine für diese Datenkonstellation nicht ausreichende Ergebnissicherheit vor.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich für den Endpunkt schwere UE ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib. Aufgrund der Größenordnung dieses Effekts liegt für seine Interpretation eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit vor. Aufgrund nicht verwertbarer Daten für einen indirekten Vergleich der spezifischen UE (hier: CTCAE Grad ≥ 3) kann nicht bewertet werden, welche Nebenwirkungen im Detail für den Nachteil bei schweren UE verantwortlich sind. Bei beiden Wirkstoffen stellen Zytopenien die häufigsten UE im CTCAE Grad ≥ 3 dar.

Abbruch wegen UE

Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UE weisen auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib hin (HR: 2,15 [95%-KI: 0,46; 9,97]). Jedoch liegt auch bei diesem Endpunkt für eine sichere Interpretation dieses Ergebnisses wie obenstehend ausgeführt eine für diese Datenkonstellation nicht ausreichende Ergebnissicherheit vor.

Spezifische UE

Eine Auswahl spezifischer UE auf Basis der Häufigkeiten und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen war aufgrund der fehlenden Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie NOVA nicht möglich. Für ausgewählte UEs mit besonderer Bedeutung (akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis) war die Berechnung eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht sinnvoll, da sich vor dem Hintergrund der sehr wenigen Ereignisse kein ausreichend großer Behandlungseffekt ergeben konnte.

Somit liegen für die spezifischen UEs keine verwertbaren Daten vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib im Vergleich zu Olaparib liegt ein adjustierter indirekter Vergleich von Niraparib (Studie NOVA) mit Olaparib (Studie SOLO2 und Studie 19) über den Brückenkomparator Placebo vor. Aus dem adjustierten indirekten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und zu den Nebenwirkungen.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich anhand des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib. Hierbei liegt auf der Seite von Niraparib (Studie NOVA) nur eine geringe Anzahl an

Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vor. Finale Analysen aus der Studie NOVA zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine verwertbaren Daten vor, da bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand erhebliche Unterschiede in der Nachbeobachtungsstrategie zwischen den Studien NOVA und SOLO2 vorlagen und die entsprechenden Analysen somit nicht vergleichbar waren. Weiterhin konnten die Daten zur der Symptomatik (erhoben mittels FOSI-8) nicht herangezogen werden, da nicht auf jeder Seite des indirekten Vergleichs Daten aus einer Studie mit ausreichender Ergebnissicherheit vorlagen.

Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen ebenfalls keine verwertbaren Daten vor, da in der Studie NOVA keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich anhand des indirekten Vergleichs für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib. Aufgrund nicht verwertbarer Daten für einen indirekten Vergleich der spezifischen UE (hier: CTCAE Grad ≥ 3) kann nicht bewertet werden, welche Nebenwirkungen im Detail für den Nachteil bei schweren UE verantwortlich sind. Bei beiden Wirkstoffen stellen Zytopenien die häufigsten UE im CTCAE Grad ≥ 3 dar.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten SUE sowie Abbruch wegen UE weisen auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib hin. Für eine sichere Interpretation der Ergebnisse zu diesen Endpunkten liegt jedoch für die bestehende Datenkonstellation keine ausreichende Ergebnissicherheit vor.

Für die spezifischen UEs liegen insbesondere aufgrund der fehlenden Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie NOVA keine verwertbaren Daten vor.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich bei allerdings noch geringen Ereigniszahlen in der Studie NOVA kein Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib.

Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz angesichts der Tatsache, dass sich moderate Nachteile nur bei dem Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) gezeigt haben, jedoch in der vorliegenden Datenkonstellation nicht ein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

Die für vorliegende Bewertung aus der Studie NOVA zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus.

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die

Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie NOVA in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2020 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für das zweite Quartal des Jahres 2020 erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie NOVA vorgelegt werden. Dabei sollen insbesondere für die spezifischen unerwünschten Ereignisse auch die Daten für die Gesamtpopulation der Studie vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Niraparib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Niraparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Niraparib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Niraparib aufgrund der Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze. Niraparib ist als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, zugelassen.

Niraparib weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Olaparib oder beobachtendes Abwarten bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis eines Zusatznutzens von Niraparib gegenüber Olaparib einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo vor. Dabei wurden auf der Seite von Niraparib die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie NOVA (Niraparib vs. Placebo) und auf der Seite von Olaparib die randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien SOLO2 und 19 (Olaparib vs. Placebo) vorgelegt.

Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Ergebnisse differenziert nach BRCA-Mutationsstatus der Patientinnen darzustellen, wurde im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht gefolgt, sondern es wurden für den adjustierten indirekten Vergleich die Gesamtpopulationen der Studien unter metaanalytischer Zusammenfassung der Studien SOLO2 und 19 berücksichtigt.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben anhand des indirekten Vergleichs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib. Hierbei lag auf der Seite von Niraparib (Studie NOVA) nur eine geringe Anzahl an

Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vor. Finale Analysen aus der Studie NOVA zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich anhand des indirekten Vergleichs für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib. Die Ergebnisse zu den Endpunkten SUE sowie Abbruch wegen UE wiesen auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib hin, jedoch lag diesbezüglich keine ausreichende Ergebnissicherheit vor. Für die spezifischen UEs lagen keine verwertbaren Daten vor.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich bei allerdings noch geringen Ereigniszahlen in der Studie NOVA kein Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib.

Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz angesichts der Tatsache, dass sich moderate Nachteile nur bei dem Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) gezeigt haben, jedoch in der vorliegenden Datenkonstellation nicht ein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib nicht belegt ist.

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).

Das IQWiG schätzt die Herleitung der Patientenzahlen durch den pharmazeutischen Unternehmer als weitgehend rechnerisch nachvollziehbar, jedoch aufgrund von Unklarheiten hinsichtlich des methodischen Vorgehens als mit Unsicherheiten behaftet an.

In Ermangelung einer besseren Datenlage und um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse 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 liegen auch den Nutzenbewertungen von Olaparib (Beschluss vom 6. Dezember 2018) und Rucaparib (Beschluss vom 15. August 2019) zugrunde.

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 betreffenden Nutzenbewertungsverfahren zu Niraparib stützt jedoch die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers in ihrer Größenordnung bei Annahme einer mittleren Überlebensdauer von 2-3 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zejula® (Wirkstoff: Niraparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Januar 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zejula-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	365	1.095 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Olaparib (FTA)	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1.460 x 150 mg
Olaparib (HKP) ²	400 mg	800 mg	16 x 50 mg	365	5.840 x 50 mg
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib	84 HKP	8.214,71 €	1,77 €	468,56 €	7.744,38 €

² 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).

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Olaparib 150 mg	112 FTA	6.730,14 €	1,77 €	381,08 €	6.347,29 €
Olaparib 50 mg	448 HKP	6.730,14 €	1,77 €	381,08 €	6.347,29 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. März 2020

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.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juli 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 15. Oktober 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Niraparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Oktober 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 Niraparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Februar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 24. Februar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. März 2020 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 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. März 2020 18. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken