

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 Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-)

Vom 20. November 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 Talazoparib (Talzenna) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 3 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..... | 5 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung | 9 |
| 2.2 | Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 10 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 10 |
| 2.4 | Therapiekosten | 10 |
| 3. | Bürokratiekosten | 15 |
| 4. | Verfahrensablauf | 15 |

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Talazoparib ist der 1. Juni 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Mai 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 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 Talazoparib 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 Talazoparib 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 Talazoparib (Talzenna) gemäß Fachinformation

Talzenna 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 aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Capecitabin

oder

– Eribulin

oder

– Vinorelbin

oder

– eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

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

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

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

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Atezolizumab, Bevacizumab, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Eribulin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Olaparib, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
 - Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
 - Atezolizumab: Beschluss vom 2. April 2020

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

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

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 Ausgeschlossene Methoden:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

- 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 Leitlinien wird für chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom bei Krankheitsprogression oder Rezidiv eine weitere zytotoxische Chemotherapie empfohlen. Bezüglich der zytotoxischen Chemotherapien sollten primär Monotherapien zur Anwendung kommen. Lediglich bei stärkeren Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten wird eine Polychemotherapie als indiziert angesehen.

Aufgrund des hohen Stellenwertes der Anthrazykline und Taxane in der Behandlung des Mammakarzinoms kommen diese bei Patienten in Betracht, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben sollten oder auch als Re-Therapie bei entsprechend individuellen Voraussetzungen.

Von denen in Leitlinien, neben Taxanen und Anthrazyklinen, primär empfohlenen 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.

In der Nutzenbewertung zu Olaparib konnte mit Beschluss vom 16. Januar 2020 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Therapie von erwachsenen 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, festgestellt werden. Für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (PD-L1-Expression $\geq 1\%$) wurde gegenüber einer Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltigen systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen belegt (Beschluss vom 2. April 2020). Da Olaparib und Atezolizumab noch recht neue Behandlungsoptionen darstellen und der therapeutische Stellenwert noch nicht abschließend beurteilt werden kann, werden sie derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

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

Für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Talazoparib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie EMBRACA vorgelegt.

EMBRACA ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Talazoparib mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder Gemcitabin verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im Oktober 2014 startete, wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn eingeschlossen. Die Patienten mussten, außer bei Vorliegen einer Kontraindikation, in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation mit einem Anthrazyklin und

Taxan vorbehandelt sein. Hormonrezeptor-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 lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium der Erkrankung waren maximal drei vorangegangene Chemotherapielinien erlaubt.

Die 431 eingeschlossenen Patienten wurden 2:1 in den Talazoparib-Arm (N=287) und in den Arm mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (N=144) randomisiert, wobei die individuelle Therapiewahl vor der Randomisierung getroffen wurde. Gemcitabin, stellt keine Therapieoption gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur sogenannten modifizierten Intention-to-treat (mITT)-Population vor, für die er aus beiden Behandlungsarmen die zu Gemcitabin randomisierten Patienten ausschließt. Der Ausschluss führt zu einer Anzahl von 266 Patienten im Talazoparib-Arm und 130 Patienten im Chemotherapiearm.

Die Studie EMBRACA wird in 145 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt vom 30.09.2019 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird infolgedessen kein Zusatznutzen festgestellt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Talazoparib.

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 EMBRACA mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung am ersten Tag eines jeden Behandlungszyklus sowie zur Abschlussvisite.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden neben Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung auch Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik vorgelegt.

Bereits zu Studienbeginn ist der Anteil der ausgefüllten Fragebögen im Chemotherapiearm geringer als im Talazoparib-Arm. Im weiteren Studienverlauf nimmt die Rücklaufquote aufgrund der früheren Progression im Chemotherapiearm stärker ab als im Talazoparib-Arm. Von den vorgelegten Responderanalysen wird daher die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) herangezogen.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Talazoparib gegenüber der Chemotherapie. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall lagen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Symptomatik zeigen sich positive Effekte durch eine Behandlung mit Talazoparib bei mehreren Symptomen sowohl der erhobenen Krebs- als auch Brustkrebs-spezifischen Symptomatik, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bei der Symptomatik gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin bewertet werden.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie EMBRACA die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebs-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 eingesetzt.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung am ersten Tag eines jeden Behandlungszyklus sowie zur Abschlussvisite.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden neben Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung auch Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik vorgelegt.

Bereits zu Studienbeginn ist der Anteil der ausgefüllten Fragebögen im Chemotherapiearm geringer als im Talazoparib-Arm. Im weiteren Studienverlauf nimmt die Rücklaufquote aufgrund der früheren Progression im Chemotherapiearm stärker ab als im Talazoparib-Arm. Von den vorgelegten Responderanalysen wird deswegen die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) herangezogen.

Für alle Items des EORTC QLQ-C30, d.h. den globalen Gesundheitsstatus, sowie die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion sowie das Körperbild des Fragebogens EORTC QLQ-BR23, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Talazoparib. Für den Endpunkt Freude an Sex lagen keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunkte sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Angesichts positiver Effekte auf mehrere bzw. auf die überwiegende Anzahl der erhobenen Endpunkte zur Krebs- sowie Brustkrebs-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit zudem teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Talazoparib gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

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

In der Studie EMBRACA trat im Interventionsarm bei 98,5 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 97,4 % 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 Talazoparib.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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 Talazoparib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der spezifischen UE Augenerkrankungen, Hand-Fuß-Syndrom und Parästhesie sowie der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Neutropenie und Diarrhö. Demgegenüber zeigten sich für Talazoparib statistisch signifikante Nachteile hinsichtlich der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Anämie und Thrombozytopenie. In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den spezifischen UE überwiegen die positiven Effekte durch Talazoparib.

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

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Talazoparib liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie EMBRACA 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.

Die Ergebnisse zur Symptomatik zeigen positive Effekte durch eine Behandlung mit Talazoparib bei mehreren Symptomen sowohl der erhobenen Krebs- als auch Brustkrebs-spezifischen Symptomatik, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bei der Symptomatik gegenüber einer Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin bewertet werden.

Angesichts positiver Effekte auf mehrere bzw. auf die überwiegende Anzahl der erhobenen Endpunkte zur Krebs- sowie Brustkrebs-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit zudem teils deutlichem Ausmaß, lässt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Talazoparib feststellen, dessen Ausmaß insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein Vorteil von Talazoparib im Vergleich zu Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen. Kein Unterschied zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende UE sowie Abbruchs wegen UE. Bei den spezifischen UE liegen Vor- und Nachteile vor, jedoch überwiegen die positiven Effekte. In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit insgesamt ein Vorteil von Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf den deutlichen Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation darüber hinaus eine besondere Relevanz haben, sowie basierend auf den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie EMBRACA.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt. Insbesondere die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, werden aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Darüber hinaus trägt zusätzlich zur Unsicherheit bei, dass in der Studie EMBRACA ein hoher Anteil an Patienten im Chemotherapiearm nach der Randomisierung ihre Einwilligung zurückzogen und folglich keine Studienmedikation erhalten haben.

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 des neuen Arzneimittels Talzenna mit dem Wirkstoff Talazoparib. Talzenna 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 aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

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

- Capecitabin *oder*
- Eribulin *oder*
- Vinorelbin *oder*
- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

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

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

Die Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen positive Effekte durch eine Behandlung mit Talazoparib, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung bewertet werden.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein Vorteil von Talazoparib festzustellen. Kein Unterschied zeigte sich für die schwerwiegenden UE und Abbruch wegen UE. Bei den spezifischen UE überwiegen die positiven Effekte von Talazoparib. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt ein Vorteil von Talazoparib abgeleitet.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und des hohen Anteils der zurückgezogenen Einwilligungserklärungen im Chemotherapiearm ist in der Kategorie Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen überwiegend von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Bezüglich der Aussagesicherheit kann daher nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

In der Gesamtbetrachtung wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Talazoparib gegenüber Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin festgestellt.

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. Die Angabe ist mit Unsicherheiten behaftet. Das ist auf methodische Schwächen, die unzureichende Datenlage und Unter- und Überschätzungen zurückzuführen. Unsicherheiten zeigen sich insbesondere wegen fehlender Berücksichtigung von längeren Betrachtungszeiträumen zur Prävalenzschätzung, von Patienten mit Übergang ins fortgeschrittene Stadium sowie von Patienten, für die ein Anthrazyklin und / oder ein Taxan nicht geeignet war.

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 Talzenna (Wirkstoff: Talazoparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. August 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Talazoparib 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.

Die Auswahl der Patienten für die Brustkrebsbehandlung mit Talzenna sollte abhängig vom Nachweis einer pathogenen oder vermutlich pathogenen *BRCA*-Keimbahnmutation mittels eines validierten Testverfahrens durch ein erfahrenes Labor erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. November 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.

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m² für Doxorubicin bzw. 900 – 1.000 mg/m² für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 - 80 mg/m² und 60 - 75 mg/m²; Epirubicin: 75 - 90 mg/m² und 60 - 90 mg/m². Für die Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 - 80 mg/m² und Epirubicin: 60 - 90 mg/m². In der Tabelle „Verbrauch“ werden ausschließlich die Dosierungsschemata dargestellt, die bei der Berechnung die Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben.

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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)²

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/Jahr |
|---|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Talazoparib | kontinuierlich, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Capecitabin | 2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21 Tage-Zyklus | 17,4 | 14 | 243,6 |
| Vinorelbin | 1 x wöchentlich | 52 | 1 | 52 |
| Eribulin | an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 2 | 34,8 |
| eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie | | | | |
| Docetaxel | 1 x alle 21 Tage | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Doxorubicin | 1 x alle 21 Tage | 5 - 11 ³ | 1 | 5 - 11 |
| Doxorubicin, pegyliert | 1 x alle 28 Tage | 13 | 1 | 13 |

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

³ Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450 – 550 mg/m².

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|--------------------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Epirubicin | 1 x alle 21 Tage | 10 -16 ⁴ | 1 | 10 -16 |
| Paclitaxel | 1 x alle 21 Tage | 17,4 | 1 | 17,4 |
| nab-Paclitaxel | 1 x alle 21 Tage | 17,4 | 1 | 17,4 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|--------------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Talazoparib | 1 mg | 1 mg | 1 x 1 mg | 365 | 365 x 1 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Capecitabin | 2.150 mg ⁵ | 4.300 mg | 8 x 500 mg + 2 x 150 mg | 243,6 | 1.948,8 x 500 mg + 487,2 x 150 mg |
| Vinorelbin | 25 mg/m ² = 44 mg - | 44 mg - | 1 x 50 mg - | 52 | 52 x 50 mg - |
| | 30 mg/m ² = 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 ² = 2,16 mg | 2,16 mg | 3 x 0,88 mg | 34,8 | 104,4 x 0,88 mg |
| Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie | | | | | |
| Docetaxel | 100 mg/m ² = 176 mg | 176 mg | 1 x 160 mg + 1 x 20 mg | 17,4 | 17,4 x 160 mg + 17,4 x 20 mg |
| Doxorubicin | 80 mg/m ² = 140,8 mg - | 140,8 mg - | 1 x 150 mg | 5 - | 5 x 150 mg |
| | 50 mg/m ² = 88 mg | 88 mg | 1 x 100 mg | 11 | 11 x 100 mg |
| Doxorubicin PEG-liposomal (PLD) | 50 mg/m ² = 88 mg | 88 mg | 2 x 20 mg + 1 x 50 mg | 13 | 26 x 20 mg + 13 x 50 mg |

⁴ Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900 – 1.000 mg/m².

⁵ 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 |
|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|---|
| Epirubicin | 90 mg/m ² = 158,4 mg - | 158,4 mg | 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg | 10 - | 10 x 100 mg + 10 x 50 mg + 10 x 10 mg - |
| | 90 mg/m ² = 158,4 mg | 158,4 mg | 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg | 11 | 11 x 100 mg + 11 x 50 mg + 11 x 10 mg |
| Paclitaxel | 175 mg/m ² = 308 mg | 308 mg | 1 x 300 mg + 1 x 30 mg | 17,4 | 17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg |
| nab-Paclitaxel | 260 mg/m ² = 457,6 mg | 457,6 mg | 5 x 100 mg | 17,4 | 87 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 |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Talazoparib | 30 HKP | 7.025,08 € | 1,77 € | 408,30 € | 6.615,01 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Capecitabin 500 mg ⁶ | 120 FTA | 147,75 € | 1,77 € | 11,12 € | 134,86 € |
| Capecitabin 150 mg ⁶ | 120 FTA | 52,51 € | 1,77 € | 3,39 € | 47,35 € |
| Docetaxel 160 mg | 1 IFK | 1.362,13 € | 1,77 € | 175,44 € | 1.184,92 € |

⁶ Festbetrag

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Docetaxel 20 mg | 1 IFK | 168,06 € | 1,77 € | 7,66 € | 158,63 € |
| Doxorubicin 100 mg ⁶ | 1 IFK | 278,32 € | 1,77 € | 0,00 € | 276,55 |
| Doxorubicin 150 mg ⁶ | 1 ILO | 407,54 € | 1,77 € | 0,00 € | 405,77 |
| Doxorubicin PEG-liposomal(PLD) 20 mg | 1 IFK | 753,11 € | 1,77 € | 42,16 € | 709,18 € |
| Doxorubicin PEG-liposomal(PLD) 50 mg | 1 IFK | 1.855,15 € | 1,77 € | 105,41 € | 1.747,97 € |
| Eribulin 0,88 mg | 6 ILO | 2.368,44 € | 1,77 € | 135,48 € | 2.231,19 € |
| Epirubicin 100 mg | 1 IFK | 292,99 € | 1,77 € | 13,74 € | 277,48 € |
| Epirubicin 50 mg | 1 IFK | 151,26 € | 1,77 € | 6,84 € | 142,65 € |
| Epirubicin 10 mg | 1 IFK | 38,25 € | 1,77 € | 1,34 € | 35,14 € |
| Paclitaxel 300 mg | 1 IFK | 872,24 € | 1,77 € | 41,94 € | 828,53 € |
| Paclitaxel 30 mg | 1 IFK | 112,60 € | 1,77 € | 4,96 € | 105,87 € |
| nab-Paclitaxel 100 mg | 1 PIS | 418,27 € | 1,77 € | 52,91 € | 363,59 € |
| Vinorelbin 50 mg | 10 IFK | 1.388,38 € | 1,77 € | 67,07 € | 1.319,54 € |
| Vinorelbin 10 mg | 10 IFK | 286,33 € | 1,77 € | 13,42 € | 271,14 € |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusions-suspension | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 1. November 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.

| Kosten pro Packung | Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ⁷ | Kosten pro Leistung ^{8,9} | Behandlungstage pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|--|---|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Paclitaxel | | | | |
| Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral | | | | |
| 50 x 20 mg: 115,62 € (FB) | 113,85 € (1,77 €, 0,00€) | 4,55 € | 17,4 | 79,24 € |
| Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v. ¹⁰ | | | | |
| 5 x 4 mg: 18,15 € | 14,46 € (1,77€, 1,92 €) | 5,78 € | 17,4 | 100,64 € |
| Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v. | | | | |
| 5 x 50 mg: 14,70 € | 12,74 € (1,77€, 0,19 €) | 2,55 € | 17,4 | 44,34 € |

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

⁷ §130 SGB V und § 130a SGB V

⁸ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

⁹ gerundetes Zwischenergebnis

¹⁰ 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

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 28. Mai 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 29. Mai 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Talazoparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Mai 2020 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 Talazoparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Oktober 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Oktober 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 10. November 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 29. Januar 2019 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. Mai 2019 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 29. September 2020 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. Oktober 2020 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Bauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 13. Oktober 2020 3. November 2020 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. November 2020 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 20. November 2020 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken