

Tragende Gründe

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 (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom,
Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-
Stadien III und IV, Erhaltungstherapie)

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs- therapie	3
2.1.1	Neues Anwendungsgebiet von Niraparib (Zejula) gemäß Fachinformation....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Verfahrensablauf	11

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.

Am 27. Oktober 2020 hat Niraparib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. November 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Niraparib mit dem neuen Anwendungsgebiet (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2021 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 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 Neues Anwendungsgebiet von Niraparib (Zejula) gemäß Fachinformation

Zejula wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

siehe neues Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden; Erhaltungstherapie

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von

- Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel)
- Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Melphalan, Olaparib, Paclitaxel und Treosulfan.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv und für die Zweit- bzw. Folgelinientherapie.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu dem Wirkstoff Olaparib vom 16.01.2020 vor.

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

Demnach liegt insgesamt für die Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder der primären Peritonealkarzinose nach vorheriger platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie nur eine limitierte Evidenz vor. Aus den vorliegenden Leitlinien kann nicht abgeleitet werden, dass eine Erhaltungstherapie regelhaft im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen wird. Konkret spricht die nationale S3-Leitlinie zur Primärbehandlung von Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine starke Empfehlung für eine Erstlinienchemotherapie aus. Bezüglich möglicher chemotherapeutischer Erhaltungstherapien führt die Leitlinie aus, dass diese nach Abschluss der Primärtherapie nicht durchgeführt werden sollen. Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab in Kombination zur primären Chemotherapie und fortan als Erhaltungstherapie kann gemäß der S3-Leitlinie erwogen werden. Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab, kommt nach Zulassungsstatus dann in Betracht, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltet.

Des Weiteren steht der PARP-Inhibitor Olaparib zur Verfügung, der zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen, BRCA1/2-mutierten high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms (mit Ansprechen nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie) zugelassen ist. Mit Beschluss vom 16. Januar 2020 stellte der G-BA in der Nutzenbewertung zu Olaparib in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten fest. Der Beschluss wurde bis zum

1. April 2024 befristet. Der therapeutische Stellenwert von Olaparib ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Die erst kürzlich zugelassene Kombination von Olaparib mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist, befindet sich derzeit ebenfalls in der Nutzenbewertung.

In der Gesamtschau legt der G-BA daher eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) und Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet fest.

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 wie folgt bewertet:

Für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Niraparib als Erhaltungstherapie zur Behandlung von Patientinnen mit einem fortgeschrittenem epithelialen (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder einem primären Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie PRIMA vorgelegt.

PRIMA ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der Niraparib mit Placebo verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im August 2016 startete, wurden erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade serösen oder endometrioiden Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinhaltigen Chemotherapie ein Ansprechen haben, eingeschlossen.

Die 733 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 in den Niraparib-Arm (N=487) und in den Placebo-Arm (N=246) randomisiert. Die Behandlung mit Niraparib erfolgte mit Ausnahme der individuellen Startdosis gemäß Zulassung. Für die Nutzenbewertung wird die Teilpopulation der Patientinnen herangezogen, die das in der Fachinformation empfohlene Dosierungsschema mit einer individuellen Startdosis (ISD) für Niraparib, basierend auf Körpergewicht und Thrombozytenausgangswerten, erhalten haben (ISD-Teilpopulation). Dies ist insbesondere durch das in der ISD-Teilpopulation bessere Nebenwirkungsprofil von Niraparib begründet. Dies führt zu insgesamt 352 Patientinnen der zulassungsgemäß behandelten ISD-Teilpopulation mit 228 Patientinnen im Niraparib-Arm und 124 im Placebo-Arm.

Die PRIMA-Studie wird in 220 Studienzentren in Europa und den USA durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Dossier dar.

Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutische Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie PRIMA inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie PRIMA insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf den folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PRIMA mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-OV28 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und neben Symptomskalen auch weiteren den Funktionsskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Dossier unterlässt es der pharmazeutische Unternehmer, die Auswertungen zu dem EORTC-Fragebogen QLQ-C30 vollständig darzulegen und legt ausschließlich Ergebnisse zur Skala „globaler Gesundheitsstatus“ vor. Eine Begründung für diese selektive Berichterstattung findet sich im Dossier nicht. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung des Kernmoduls EORTC QLQ-C30 können auch die Ergebnisse des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-OV28 nicht bewertet werden. Auch die vom pharmazeutische Unternehmer vorgelegten Zusatzanalysen (Anhang 4-G des Dossiers) konnten nicht herangezogen werden, um die Ergebnisse zu den fehlenden Skalen zu bewerten, da hierfür notwendige Angaben nicht vorhanden waren. Somit fehlten für die Dossierbewertung umfangreiche Informationen zu patientenberichteten Endpunkten und es lagen damit keinerlei Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, obwohl diese Daten erhoben wurden.

Des Weiteren sind die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu den unerwünschten Ereignissen (UE) nicht vollständig. So werden lediglich ausgewählte unerwünschte Ereignisse für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt. Von den häufigen UE werden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich die SOCs und PTs abgebildet, für die ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde (Hazard Ratio oder relatives Risiko). Weiterhin gibt er die UE an, die bei mindestens 10 Patientinnen unter Niraparib, jedoch nicht unter Placebo aufgetreten sind und für die kein HR oder RR berechnet werden konnte. Bezüglich der weiteren gemäß Dossievorlage geforderten UE verweist der pharmazeutische Unternehmer auf den von ihm erstellten Anhang 4-G, in dem allerdings nur Kaplan-Meier-Kurven ohne Angabe zu absoluten Häufigkeiten oder Behandlungseffekten vorliegen.

Abschließend wird vom IQWiG konstatiert, dass insgesamt aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.

Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Verfo des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie belegt ist. Dabei wird auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Auch wenn der pharmazeutische Unternehmer unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten in Modul 5 widerspricht, hat er nach 5. Kapitel § 9 Absatz 3 Satz 1 VerfO dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 zur Verfügung gestellt werden.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme umfangreiche Auswertungen zu Studienergebnissen nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung erörtert, dass wesentliche inhaltliche Kritikpunkte des IQWiG aus der Dossierbewertung nicht adressiert wurden. Ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 VerfO des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, obliegt es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzV allein dem pharmazeutischen Unternehmer, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzV keine Amtsermittlungspflicht.

Die erst nachträglich, mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten umfangreichen Auswertungen zu Studienergebnissen in das laufende Verfahren waren jedenfalls unter Beachtung der Darlegungsobliegenheiten des pharmazeutischen Unternehmers im Verfahren nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen. Im Ergebnis ist die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Niraparib.

Niraparib wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliales (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) oder Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab) vom G-BA bestimmt.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie PRIMA vorgelegt, in der Niraparib mit Placebo verglichen wird.

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vorgelegten Ergebnisse der Studie PRIMA inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die

Ergebnisse der Studie PRIMA insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.

Im Dossier sind die Auswertungen zu dem EORTC-Fragebogen QLQ-C30 unvollständig dargestellt. Aufgrund dessen kann auch das krankheitsspezifische Zusatzmodul QLQ-OV28 nicht bewertet werden. Ferner werden lediglich ausgewählte unerwünschte Ereignisse für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die erst nachträglich, mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten umfänglichen Auswertungen zu Studienergebnissen in das laufende Verfahren waren jedenfalls unter Beachtung der Darlegungsobliegenheiten des pharmazeutischen Unternehmers im Verfahren nicht geeignet, einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen.

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. Bei der Angabe ist von einer Unterschätzung auszugehen. Das ist auf die nicht angemessene Operationalisierung des Ansprechens nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie über eine Platinsensitivität zurückzuführen. Des Weiteren wurden Patientinnen mit einem Karzinom der Tuben oder einem primären Peritonealkarzinom nicht miteinbezogen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zejula (Wirkstoff: Niraparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Februar 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Niraparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe 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: 1. Mai 2021).

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.

Die Anwendung von Bevacizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet auf maximal 15 Monate begrenzt (inklusive einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab). In 15 Monaten sind insgesamt 21,7 Zyklen alle drei Wochen möglich. Abzüglich der 6 Zyklen, die gemäß Fachinformation von Bevacizumab zusammen mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie erfolgen, verbleiben in der vorliegenden Therapiesituation noch 15,7 Zyklen Bevacizumab als Erhaltungstherapie. Ausschließlich diese werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	15,7	1	15,7

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets wird für die Berechnung des Verbrauchs ein durchschnittliches Körpergewicht erwachsener Frauen herangezogen (68,7 kg).²

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirk- stärke/ Be- handlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnittsver- brauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von					

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Bevacizumab	15 mg/kg = 1.030,5 mg	1.030,5 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	15,7	31,4 x 400 mg + 47,1 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 (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib	84 HKP	6.628,48 €	1,77 €	377,97 €	6.248,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1.553,06 €	1,77 €	85,42 €	1.465,87 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,75 €	1,77 €	21,35 €	373,63 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

werden nicht abgebildet.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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. Bürokratiekostenermittlung

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 25. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Niraparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. November 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 Niraparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. April 2021 20. April 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
AG § 35a	4. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken