

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**

**Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom,
BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller
Behandlung)**

Vom 3. Juni 2021

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 Olaparib (Lynparza) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	20

1. Rechtsgrundlage

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

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

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 3. November 2020 hat Olaparib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. 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 Olaparib mit dem

neuen Anwendungsgebiet (Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. 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 Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Olaparib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib (Lynparza) gemäß Fachinformation

Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.06.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2- mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/ oder Enzalutamid

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. 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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Antiandrogene Bicalutamib, Cyproteronacetat und Flutamid, die GnRH-Antagonisten Abarelix und Degarelix, die GnRH-Agonisten Buserelin, Goserelin, Histrelin, Leuprorelin und Triptorelin sowie weitere Hormontherapeutika wie Enzalutamid und Abirateronacetat und die Zytostatika Estramustin, Cabazitaxel, Docetaxel und Mitoxantron zugelassen. Nicht berücksichtigt werden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das hormonsensitive Prostatakarzinom.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Radium-223-dichlorid (Beschluss vom 17.10.2019)
 - Enzalutamid (Beschlüsse vom 20. Februar 2014 und 18. Juni 2015)
 - Abirateronacetat (Beschluss vom 29. März 2012 und 4. Juli 2013)
 - Cabazitaxel (Beschluss vom 29.03.2012)
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
- Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien kann Patienten, die bereits eine Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung als Erstlinientherapie erhalten haben, in der Zweitlinie eine Sequenztherapie unter Berücksichtigung von Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid oder Docetaxel (oder Radium-223-dichlorid bei ossärer Metastasierung) angeboten werden. In den Leitlinien liegen keine Empfehlungen für eine bevorzugte Therapiesequenz vor. Deswegen kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine

zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie mit Docetaxel in der Zweitlinie. Bei nachfolgenden Behandlungslinien können die oben genannten und zuvor nicht verwendeten Arzneimittel verabreicht werden. Es gibt keine Daten, die auf eine optimale Behandlungssequenz hinweisen.

Derzeit liegen keine spezifischen Therapieempfehlungen in Abhängigkeit von BRCA-Mutationen vor.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die oben genannten Wirkstoffe Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radium-223-dichlorid bewertet. Hierbei sind die teils unterschiedlichen Anwendungsgebiete zu berücksichtigen, die verschiedene Therapiesituationen sowie teils bestimmte Merkmale adressieren, z.B. einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung. Für Cabazitaxel wurde mit Beschluss vom 29.3.2012 gegenüber Best-Supportive-Care ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. In den jeweiligen Nutzenbewertungen wurde Abirateron gegenüber Best-Supportive-Care bzw. dem abwartenden Vorgehen mit Beschluss vom 29.3.2012 bzw. 4.7.2013 mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bewertet. Enzalutamid zeigte gegenüber Best-Supportive-Care einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 20.2.2014). Auch gegenüber dem beobachtenden Abwarten konnte für Enzalutamid ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 18.6.2015). Der Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid wurde für 2 Patientengruppen gegenüber der patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel bzw. gegenüber Best-Supportive-Care mit Beschluss vom 17.10.2019 als nicht belegt bewertet.

In den nationalen und internationalen Leitlinien werden für das vorliegend formulierte Anwendungsgebiet die Arzneimittel Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid oder Docetaxel empfohlen. Es liegen jedoch keine Empfehlungen für eine bevorzugte Therapiesequenz vor, weshalb derzeit auch kein einheitlicher Behandlungsstandard für die betreffende Patientenpopulation benannt werden kann. Des Weiteren sind die unterschiedlichen Vortherapien der Patienten, u.a. eine vorangegangene Chemotherapie (insbesondere mit Docetaxel) zu beachten. Auf dieser Grundlage wird eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß vorliegenden Leitlinien kommt einer Strahlentherapie in der vorliegenden Therapiesituation zur spezifischen Behandlung symptomatischer ossärer Metastasen und nur als Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzepts eine Bedeutung zu. Vor diesem Hintergrund stellt die Strahlentherapie keine Option innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaparib wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2- mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/ oder Enzalutamid

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der offenen randomisierten, kontrollierten Studie PROfound zum Vergleich von Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid vor.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und einer Mutation in einem Gen, welches in die homologe Rekombinationsreparatur (HRR) involviert ist, eingeschlossen. Zudem musste die Erkrankung unter Vortherapie mit einer neuen hormonellen Substanz progredient sein. Die Vorbehandlung war zunächst auf das metastasierte Stadium beschränkt. Mit der Protokolländerung vom 04.06.2018 wurden im Studienverlauf auch Patienten mit einer Vorbehandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms – ohne weitere Einschränkung auf das metastasierte Stadium – eingeschlossen. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine radiologische Progression bei bestehender ADT (Androgendeprivationstherapie; medikamentöse oder chirurgische Kastration) aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 387 Männer eingeschlossen, welche je nach Mutation Kohorte A (BRCA1, BRCA2, Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)) oder Kohorte B (andere in der HRR involvierte Gene) zugeordnet wurden. Innerhalb der Kohorten wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Olaparib oder der entsprechenden Therapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Abirateron oder Enzalutamid) randomisiert zugeteilt. Die Therapie mit sowohl Olaparib als auch Abirateron oder Enzalutamid erfolgte jeweils unter Fortführung der bestehenden Androgendeprivationstherapie (ADT), sofern keine beidseitige Orchiektomie vorlag. Die Behandlung mit Abirateron wurde zusätzlich mit Prednison oder gegebenenfalls Prednisolon kombiniert. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation vor. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 160 Patienten, davon 102 Patienten im Interventionsarm und 58 Patienten im Vergleichsarm.

Bis zum 1. Datenschnitt sollte die Behandlung mit der Studienmedikation so lange fortgesetzt werden, bis die radiologische Progression durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 bzw. PCWG3-Kriterien bestätigt wurde. Nach diesem Zeitpunkt fand die Beurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer statt. Weitere Abbruchkriterien waren eine nicht akzeptable Toxizität, das Auftreten eines myelodysplastischen Syndroms MDS oder einer akuten myeloischen Leukämie, die Entscheidung des Patienten, eine eindeutige klinische Progression oder der Beginn einer nicht erlaubten Krebstherapie.

Die Wahl der Folgetherapien lag im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes. Für Patienten aus dem Vergleichsarm war es möglich, nach Krankheitsprogression Olaparib zu erhalten. Zum 2.

Datenschnitt hatten 69 % der Patienten im Vergleichsarm Olaparib erhalten. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war Olaparib als Folgetherapie keine zugelassene Therapieoption.

Primärer Endpunkt der Studie ist das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 20.3.2020 herangezogen, bei dem es sich um die geplante finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach ungefähr 146 Todesfällen handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie PROfound nur für die Teilpopulation der Patienten, für die patientenindividuell Abirateron und Enzalutamid am besten geeignet ist, umgesetzt. Für die Patientenpopulation, für die im Rahmen der Patientenindividuellen Therapie Docetaxel oder Cabazitaxel am besten geeignet ist, hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt. Da jedoch keine hinreichend geeigneten Kriterien für eine Aufteilung der Patientengruppe in Patienten, für die patientenindividuell Abirateron oder Enzalutamid am besten geeignet ist, und Patienten, für die patientenindividuell Docetaxel oder Cabazitaxel am besten geeignet ist, festgestellt werden können, werden die vorliegenden Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens für die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie PROfound definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Olaparib.

Die erzielte Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS) stellte den primären Endpunkt der Studie PROfound dar und wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur radiologisch festgestellten Progression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Erhebung war unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumorthherapie erhielt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR).

Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid.

Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Schmerz (BPI-SF)

In der Studie PROfound wurde eine Erhebung der Schmerzen mittels des Fragebogens Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) durchgeführt.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur ersten Schmerzprogression“, operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur einfachen Schmerzprogression gemäß Frage 3 des BPI-SF (stärkster Schmerz) um ≥ 2 Punkte, dar.

Den vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, weil entweder kein Wert zu Studienbeginn und/oder kein Folgewert vorlag, im Interventionsarm 25,5 % und im Vergleichsarm 22,4 % beträgt.

Im Ergebnis zeigt sich eine signifikante Verbesserung beim Endpunkt „stärkster Schmerz“ durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid.

Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6)

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur ersten Verschlimmerung des Schmerzes“, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung des Schmerzes gemäß der Fragen 3-6 des BPI-SF (stärkster, geringster, durchschnittlicher und momentaner Schmerz) um ≥ 2 Punkte, dar.

Im Ergebnis zeigt sich eine signifikante Verbesserung beim Endpunkt „Schmerzintensität“ durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich Abirateron oder Enzalutamid. Der Endpunkt „Schmerzintensität“ wird ergänzend dargestellt.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen (Mixed Model for repeated Measurements-Analysen) zur „mittleren Änderung der Beeinträchtigung durch Schmerzen“ zum Ausgangswert dar.

Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ ein relevanter Effekt zum Vorteil von Olaparib ableiten.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer klargelegt, dass in den im Dossier vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ nur

diejenigen Beobachtungen berücksichtigt wurden, wenn zu der jeweiligen Visite $\geq 25\%$ der Patienten in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Studienbeginn aufwiesen. In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen nachgereicht, in denen alle Visiten berücksichtigt werden. Den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, weil entweder kein Wert zu Studienbeginn und/oder kein Folgewert vorlag, im Interventionsarm 25,5 % und im Vergleichsarm 22,4 % beträgt. Für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ zeigt sich auch auf Basis der nachgereichten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Olaparib.

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Der Endpunkt „symptomatische skelettbezogene Ereignisse“ ist ein kombinierter Endpunkt, zusammengesetzt aus den vier Einzelkomponenten „neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen“, „Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome“, „Auftreten einer Rückenmarkskompression“ und „orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen“.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Einzelkomponente, dar.

Für die Einzelkomponente „Auftreten einer Rückenmarkskompression“ zeigte sich ein Vorteil für Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid. Hinsichtlich der Einzelkomponenten „neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen“, „Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome“ und „orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen und Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, dar. Diese werden nicht herangezogen, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten $> 30\%$ beträgt und damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar ist.

Fazit zur Morbidität

In der Gesamtschau liegen bei den patientenberichteten Endpunkten „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ sowie bei dem Endpunkt „Auftreten einer Rückenmarkskompression“ Vorteile zugunsten von Olaparib vor. Zum Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der Skala EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Insgesamt lässt sich ein relevanter Vorteil im therapeutischen Nutzen für Olaparib in der Kategorie Morbidität ableiten.

Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PROfound mittels des Fragebogens FACT-P erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen und Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität, dar. Diese werden nicht herangezogen, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30% beträgt und damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar ist.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

In der Studie PROfound haben 97,1 % der Patienten im Interventionsarm und 89,7 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren.

Schwerwiegende UE

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbruch wegen UE

Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine Daten vorgelegt. In seiner schriftlichen Stellungnahme erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass die Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund eines geringen Anteils von Patienten, die in die Auswertung eingehen, nicht verwertbar seien und verweist zu Details auf den Studienbericht. Der G-BA ist der Ansicht, dass die Daten zum Endpunkt PRO-CTCAE grundsätzlich verwertbar wären bezogen auf den Anteil, der in die Auswertung eingehenden Patienten. Es liegen jedoch lediglich deskriptive Angaben vor, die sich zudem auf die gesamte Studienpopulation beziehen. Angaben zur relevanten Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation sind indes nicht dargelegt.

Für die Nutzenbewertung liegen daher keine verwertbaren Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE vor.

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.

Bei Betrachtung der spezifischen UEs im Detail zeigt sich für die spezifischen UEs „Anämie“ (PT, schwere UEs) und „Übelkeit“ (PT, schwere UEs) ein statistisch signifikanter Unterschied

zum Nachteil von Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid. Zu den spezifischen UEs „MDS“ (PT, UEs) und „AML“ (PT, UEs) liegen keine Daten vor. Für das spezifische UE „Pneumonitis“ (PT, UEs) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Olaparib im Detail bei den spezifischen UEs „Anämie“ und „Übelkeit“. Insgesamt wird weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Behandlung mit Olaparib im Bereich der unerwünschten Ereignisse festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Olaparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit BRCA1/2-Mutation hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie PROfound zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie PROfound nur für die Teilpopulation der Patienten, für die patientenindividuell Abirateron und Enzalutamid am besten geeignet ist, umgesetzt. Aufgrund nicht hinreichend geeigneter Kriterien für eine Aufteilung der Patientengruppe in Patienten für die Abirateron oder Enzalutamid bzw. Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist, werden die vorliegenden Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens für die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid, welcher als deutliche Verbesserung gewertet werden kann.

Im Bereich der Morbidität zeigte sich bei den Endpunkten „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ sowie bei der Endpunktkomponente „Auftreten einer Rückenmarkskompression“ ein Vorteil für die Behandlung mit Olaparib. Insgesamt lässt sich ein Vorteil für Olaparib ableiten.

Für die Kategorie Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen lässt sich trotz der Nachteile bei den spezifischen UEs „Anämie“ und „Übelkeit“ insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Behandlung mit Olaparib feststellen.

In der Gesamtschau zeigt sich für Olaparib eine deutliche Verbesserung beim Gesamtüberleben sowie weitere relevante Vorteile bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität. Bei den Nebenwirkungen lassen sich weder Vor- noch Nachteile ableiten. Daher lässt sich insgesamt trotz der nicht verwertbaren Daten zur Lebensqualität für Olaparib zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit BRCA1/2-Mutation ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie PROfound.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben aufgrund der hohen Cross-Over-Rate vom Vergleichsarm in den Interventionsarm als hoch eingestuft.

Diesbezüglich wird jedoch nicht von einer derart relevanten Unsicherheit ausgegangen, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Alle weiteren Endpunkte weisen aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential auf.

Eine relevante Unsicherheit liegt dahingehend vor, dass die vorliegende Datengrundlage nur den Vergleich mit einem Teil der patientenindividuellen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet laut zweckmäßiger Vergleichstherapie umfasst bzw. keine Aussagen zu einem Vergleich mit Taxanen (Docetaxel oder Cabazitaxel) unter Berücksichtigung der Vortherapien ermöglicht.

Diese Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

„Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel, unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der offenen RCT PROfound vor. Im Rahmen der Studie wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nur für die Teilpopulation der Patienten, für die patientenindividuell Abirateron oder Enzalutamid am besten geeignet ist, umgesetzt. Aufgrund nicht hinreichend geeigneter Kriterien für eine Aufteilung der Patientenpopulation, werden die vorliegenden Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens für die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Hinsichtlich der Morbidität konnten bei patientenberichteten Endpunkten und der Symptomatik relevante Vorteile für Olaparib festgestellt werden.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Olaparib.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, unter anderem da die vorliegende Datengrundlage nur den Vergleich mit einem Teil der patientenindividuellen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet laut zweckmäßiger Vergleichstherapie umfasst bzw. keine Aussagen zu einem Vergleich mit Taxanen (Docetaxel oder Cabazitaxel) unter Berücksichtigung der Vortherapien ermöglicht.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Olaparib einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

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).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch liegen bei einzelnen Schritten Unter- oder Überschätzungen vor:

Durch das Heranziehen der 10-Jahres-Prävalenz wurden die Patienten nicht berücksichtigt, die seit mehr als 10 Jahren an einem Prostatakarzinom erkrankt sind.

Beim Anteilswert der Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) liegt unter Berücksichtigung der Herleitung der Zielpopulation aus vorangegangenen Verfahren eher eine Überschätzung vor. Für die untere Grenze des Anteilswerts ist von einer Überschätzung auszugehen, da ausschließlich die aktuellsten sich in Behandlung befindenden medikamentös behandelten Patienten erfasst wurden, bei denen der Anteil der Patienten mit mCRPC höher als bei Berücksichtigung aller Patienten mit Prostatakarzinom liegen kann. Für die obere Grenze des Anteilswerts ist ebenso von einer Überschätzung auszugehen, da ausschließlich Patienten erfasst wurden, die eine aktive oder palliative Behandlung erhielten und vermutet wird, dass Patienten mit mCRPC verglichen mit Patienten in einem früheren Erkrankungsstadium häufiger eine Praxis aufsuchen.

Für den Anteil der Patienten mit mCRPC, die eine Vorbehandlung mit einer neuen hormonellen Therapie erhalten haben, wird von einer Unterschätzung ausgegangen, da ausschließlich die direkt vorangegangene Therapie medikamentös behandelte Patienten erfasst wurde.

Zudem ist der Anteilswert der Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. März 2021):

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

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

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Vor Einleitung der Therapie mit Lynparza muss bei Patienten mit BRCA1/2-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation nachgewiesen werden. Der BRCA1/2-Mutationsstatus sollte

von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Patienten, die positiv auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
LHRH-Analogon				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
LHRH-Analogon				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Enzalutamid + LHRH-Analogon				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LHRH-Analogon				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon				
Cabazitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße eines männlichen Erwachsenen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,79 m, durchschnittliches Körpergewicht: 85 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 2,04 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1.460 x 150 mg
LHRH-Analogon					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon					
Abirateronacetat	1.000 mg	1.000 mg	2 x 500 mg	365	730 x 500 mg
Prednisolon oder Prednison	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LHRH-Analogon					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg

² Statistisches Bundesamt: Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung, Wiesbaden 2018. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Enzalutamid + LHRH-Analogon					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1.460 x 40 mg
LHRH-Analogon					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon					
Cabazitaxel	25 mg/m ² KG = 51 mg	51 mg	1 x 60 mg	17,4	17,4 x 60 mg
Prednisolon oder Prednison	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon					
Docetaxel	75 mg/m ² KG = 153 mg	153 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Prednisolon oder Prednison	5 mg	5 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 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					
Olaparib	112 FTA	5.616,98 €	1,77 €	317,51 €	5.297,70 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	571,38 €	1,77 €	31,02 €	538,59 €
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1.027,87 €	1,77 €	56,30 €	969,80 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1.013,29 €	1,77 €	55,49 €	956,03 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,51 €	1,77 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	944,17 €	1,77 €	51,66 €	890,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat	56 FTA	3.518,47 €	1,77 €	0,00 €	3.516,70 €
Prednisolon 10 mg ³	100 TAB	17,54 €	1,77 €	0,51 €	15,26 €
Prednison 10 mg ³	100 TAB	20,96 €	1,77 €	0,78 €	18,41 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	571,38 €	1,77 €	31,02 €	538,59 €
Buserelin	2 FER	1.027,87 €	1,77 €	56,30 €	969,80 €
Goserelin	2 IMP	1.013,29 €	1,77 €	55,49 €	956,03 €
Leuprorelin	2 IMP	730,51 €	1,77 €	86,93 €	641,81 €

3 Festbetrag

Triptorelin	1 TRS	944,17 €	1,77 €	51,66 €	890,74 €
Enzalutamid	112 FTA	3.455,99 €	1,77 €	0,00 €	3.454,22 €
Cabazitaxel	1 IFK	3.573,61 €	1,77 €	172,13 €	3.399,71 €
Docetaxel	1 IFK	1.397,36 €	1,77 €	175,44 €	1.220,15 €
Prednisolon 5 mg ³	100 TAB	15,16 €	1,77 €	0,33 €	13,06 €
Prednison 5 mg ³	100 TAB	16,47 €	1,77 €	0,43 €	14,27 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten, IFK = Konzentrat zur Herstellung eine Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. 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.

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 10. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Dezember 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 Olaparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 27. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Mai 2021 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 25. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. November 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	13. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Mai 2021 18. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juni 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken