

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: Adenokarzinom des Pankreas, BRCA1/2-Mutationen, Erhaltungstherapie)

Vom 3. Juni 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	1
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	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	11
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

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-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. Juli 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.

Am 4. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Olaparib nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 2. Juli 2020 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung zugestimmt.

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 „Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.“ 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 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 Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16- wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.07.2021):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist, zur Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

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),

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

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

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

zu 1.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Erlotinib, Gemcitabin, liposomales Irinotecan, Mitomycin und Nab-Paclitaxel, jedoch keine Arzneimittel spezifisch für die Erhaltungstherapie des Pankreaskarzinoms zur Verfügung. Zudem ist Folinsäure (Leucovorin) in Kombination mit 5-Fluorouracil zugelassen.

Die Zulassung von Erlotinib und Nab-Paclitaxel bezieht sich jeweils auf eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin. Liposomales Irinotecan ist als Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil und Leucovorin zugelassen.

zu 2.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3.

Für das geplante Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor.

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.

Grundsätzlich ist die Behandlung des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas palliativ, sodass sich keine kurativen Therapieansätze ergeben. Hinsichtlich einer platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie, beispielsweise in Form des FOLFIRINOX-Schemas (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin), wird diese in allen vorliegenden Leitlinien ausschließlich für Patienten mit einem günstigen Risikoprofil (unter anderem ECOG PS 0-1, Alter ≤ 75 Jahre, normaler Bilirubinwert) empfohlen. Angaben zur Dauer der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie für Patienten, deren Erkrankung unter der Therapie nicht fortgeschritten ist, sind sehr limitiert. In Abhängigkeit von den Nebenwirkungen und des

Ansprechens bestehen unter anderem die Optionen, die Therapie bis zum Tumorprogress (ggf. modifiziert) durchzuführen, zu unterbrechen (Intervalltherapie) oder zu beenden.

Unter diesem Gesichtspunkt wird in dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Erstlinien-Chemotherapie abgeschlossen bzw. zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Olaparib eine Fortführung der Erstlinien-Chemotherapie nicht indiziert ist.

Die Evidenz für die konkrete Behandlungssituation der Erhaltungstherapie für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, deren Erkrankung auf einer mindestens 16-wöchigen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist, ist äußerst begrenzt. Systematische Übersichtsarbeiten zur Erhaltungstherapie nach Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie beim metastasierten Adenokarzinom des Pankreas liegen nicht vor. In den Leitlinien finden sich keine bzw. nur sehr limitierte Aussagen, wobei weder eine konkrete Empfehlung für einen Wirkstoff noch generell die Empfehlung für die Durchführung einer Erhaltungstherapie ausgesprochen werden.

Darauf basierend, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Therapie erhalten, stellt das beobachtende Abwarten die zweckmäßige 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:

Für erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist, zur Erhaltungstherapie ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie POLO zum Vergleich von Olaparib mit Placebo zugrunde. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas und gBRCA1- oder / und gBRCA2-Mutation eingeschlossen, die zuvor mit einer mindestens 16-wöchigen, platinhaltigen Erstlinienchemotherapie (ohne Unterbrechung) behandelt wurden und nach Ansicht der Prüferin bzw. des Prüfers keine Progression aufwiesen. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 entsprechen.

In die Studie POLO wurden 154 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 3:2 entweder einer Behandlung mit Olaparib (92 Patienten) oder Placebo (62 Patienten) zugeteilt.

Die Studienbehandlung wurde entsprechend den Vorgaben der Fachinformation verabreicht und bis zur radiologischen Progression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1, inakzeptabler Toxizität oder Tod fortgesetzt.

Primärer Endpunkt der Studie POLO ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Symptomatik,

Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Nutzenbewertung wurde der primäre Datenschnitt der Studie Polo (DCO1) vom 15.01.2019 herangezogen. Der präspezifizierte, finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 21.07.2020 (DCO2) wurde mit der Stellungnahme durch den pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht. Es bleibt unklar, warum der finale Datenschnitt (DCO2) nicht schon im Dossier für die Nutzenbewertung aufbereitet wurde.

Zur Aussagekraft der Studie:

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential der Studie als insgesamt niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE als hoch eingeschätzt. Die Gründe dafür liegen in den stark abnehmenden Rückläufen der Fragebogen zu den patientenberichteten Endpunkten sowie den unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt, da nach einem vorzeitigen Abbruch der Therapie aus anderen Gründen (z.B Progress) kein Abbruch wegen UEs mehr erfolgen kann (konkurrierendes Ereignis).

Unsicherheiten bestehen außerdem durch fehlende Angaben zu den Gründen der Beendigung der Erstlinienchemotherapie der in die Studie POLO eingeschlossenen Patienten. Dadurch bleibt unklar, ob die jeweilige Erstlinienchemotherapie abgeschlossen war oder vorzeitig abgebrochen wurde. Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse und Empfehlungen sollen Patienten für 6 Monate oder bis zum Progress behandelt werden. In der Studie POLO wurden jedoch 65 % der Patienten \leq 6 Monate mit der Erstlinienchemotherapie behandelt. Insgesamt ist daher fraglich ob die Fortführung der Erstlinienchemotherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung tatsächlich, wie gefordert, nicht mehr angezeigt war.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Unter Berücksichtigung der besonders schlechten Prognose der Patienten mit Pankreaskarzinom fällt dem Gesamtüberleben im Anwendungsgebiet aus Sicht des G-BA eine besondere Relevanz zu. Jedoch stellt das Gesamtüberleben in der Studie Polo leider nur einen sekundären Endpunkt dar.

Hinsichtlich der Ergebnisse des Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Unter Olaparib ist dieses Ereignis bei 41 Patienten (44,6 %) und unter Placebo bei 30 Patienten (48,4%) aufgetreten. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Olaparib somit nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Studie POLO der primäre Endpunkt und definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der radiologischen Progression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 oder des Todes. Das PFS war im Olaparib-Arm gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

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 Studie POLO über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte 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.

Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Das verlängerte PFS unter Olaparib war in der Studie POLO nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, sondern es zeigten sich Nachteile für Olaparib bezüglich der Symptomatik im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis 30 Tage nach der Progression erhoben wurden. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Olaparib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie POLO durch die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie des für das Pankreaskarzinom spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-PAN26 erhoben. Die Beobachtungszeit betrug hierfür lediglich den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Für die Nutzenbewertung wurde jeweils die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung von ≥ 10 Punkten an 2 aufeinanderfolgenden Visiten herangezogen.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo.

Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie POLO mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation. In den standardisierten Mittelwertsdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PAN26, operationalisiert als Zeit bis zur bestätigten klinischen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte an 2 aufeinanderfolgenden Visiten, erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation.

Insgesamt ergeben sich dabei in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten für die Gesamtpopulation der Studie.

Es zeigt sich eine Effektmodifikation im Endpunkt Physische Funktion anhand des Merkmals Alter. Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da die beobachtete Effektmodifikation jedoch nicht abschließend bewertet werden kann, findet diese bei der Bewertung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE Gesamt)

In der Studie POLO haben 95,6% der Patienten im Interventionsarm und 93,3% der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

Hinsichtlich der von schwerwiegenden UE betroffenen Patienten zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der Studie Polo vor.

Abbruch wegen UE

In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Für die spezifischen UE myelodysplastisches Syndrom (PT, UE), akute myeloische Leukämie (PT, UE) und Pneumonitis (PT, UE) liegen keine verwertbaren Daten vor.

Für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Hierbei liegen mögliche qualitative Überschneidungen mit dem Endpunkt Übelkeit und Erbrechen der Endpunktkategorie Symptomatik vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war, liegen Ergebnisse aus der Studie POLO zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, operationalisiert als Placebo, vor. Für die Nutzenbewertung wird der primäre Datenschnitt (DCO1) herangezogen.

Dem Gesamtüberleben wird im Anwendungsgebiet, aufgrund der besonders schlechten Prognose, eine besondere Bedeutung zugemessen. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeitanalyse zwischen Olaparib und beobachtendem Abwarten vor. Ein Zusatznutzen von Olaparib für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Dieser Nachteil wird als relevant bewertet, weshalb hinsichtlich der Morbidität insgesamt ein Nachteil festgestellt wird.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität ergeben sich keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie Polo vor. Im Detail liegt bei den spezifischen UE für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo vor. Insgesamt lässt sich bei den Nebenwirkungen weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau wird der Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass dieser insgesamt die Feststellung eines geringeren Nutzens rechtfertigen würde. Somit wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten nicht belegt ist.

Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Olaparib für Patienten mit Pankreas-Karzinom eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16- wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.

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

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte Studie POLO vor, in der Olaparib mit Placebo verglichen wurden. Es wurden die Ergebnisse für den primären Datenschnitt (DCO1) zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen für die Bewertung herangezogen.

Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, operationalisiert als Placebo, zeigte sich für die Behandlung mit Olaparib im Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen von Olaparib für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Dieser Nachteil wird als relevant bewertet, dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität ergeben sich keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Im Detail liegt bei den spezifischen UE für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib vor. Insgesamt lässt sich bei den Nebenwirkungen weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Olaparib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet eine relevante Therapieoption darstellen.

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

ca. 25-75 Patienten

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

Bei den im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen handelt es sich insgesamt um eine Unterschätzung. Um dieser Unterschätzung entgegen zu wirken wurden zwei Berechnungsschritte verändert und die Patientenzahlen für den vorliegenden Beschluss neu berechnet.

Dabei wurde Schritt 2 der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Berechnung zur Bestimmung der Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas angepasst. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde ein Anteilswert von 95% für das Adenokarzinom veranschlagt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Publikation von Hermann & Kraywinkel² sind geringere Anteilswerte für duktale Adenokarzinome und unspezifische / sonstige Adenokarzinome zu entnehmen, die in der Summe bei 72,2 % (Frauen) bzw. 75,2 % (Männer) liegen. Gewichtet man diese mit den geschlechterspezifischen Inzidenzraten (Frauen: 23,48; Männer: 25,65) ergibt sich eine Anteilswert von 74%. Daher wurde hier für die untere Grenze der Anteilswert von 74% herangezogen und nur für die obere Grenze die vom pharmazeutischen Unternehmer berechneten 95%.

Außerdem wurde Schritt 6 des pharmazeutischen Unternehmers, zur Bestimmung der auf die gBRCA-Mutation getesteten Patienten in der neuen Berechnung nicht berücksichtigt, da hier eine Testrate allgemein nicht zu veranschlagen ist, da die GKV-Zielpopulation auch Patienten umfasst, deren vorhandene gBRCA1/2-Mutation bisher noch nicht nachgewiesen wurde.

Weitere Unsicherheiten bleiben bestehen, da nur die Inzidenz der Erkrankung herangezogen wurde und prävalente Patienten insgesamt unberücksichtigt bleiben.

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: 15. Mai 2021)

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

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

2.4 Therapiekosten

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

² Hermann S, Kraywinkel K. Epidemiologie des Pankreaskarzinoms in Deutschland. Der Onkologe 2019; 25(8): 647-652

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1.460 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 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 27. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 26. 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 26. 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	27. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Mai 2021 18. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. 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