

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom,
Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom;
Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv;
Kombination mit Bevacizumab)

Vom 20. April 2023

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	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	15
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olaparib eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

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 die 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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Olaparib (Lynparza) am 30. November 2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 3. Juni 2021 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2022 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 durch eine Befristung bis zum 1. Dezember 2022 verlängert. Auf erneuten Antrag des pharmazeutischen Unternehmers wurde die ursprüngliche Befristung des Beschlusses vom 1. Dezember 2022 verkürzt. Hierfür wurde eine Fristverkürzung bis zum 1. November 2022 als angemessen erachtet.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lynparza am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO

am 28. Oktober 2022. das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2023 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 in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) 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. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.04.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erkrankung assoziiert mit homologer Rekombinations-Defizienz (definiert durch entweder eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität); Erhaltungstherapie

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab:

- Die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit 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.

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. Neben Olaparib in Kombination mit Bevacizumab sind für die Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Platin-basierter Erstlinienchemotherapie Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Niraparib, Olaparib, Paclitaxel, Treosulfan und Melphalan.

zu 2. Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien für die Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Platin-basierter Erstlinienchemotherapie vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
- Niraparib: Beschluss vom 20. Mai 2021

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen

Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Laut aktuellen Leitlinien wird als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen.

Im Anschluss an eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie sollte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.

Gemäß vorliegendem, dem Beschluss zugrundeliegenden Anwendungsgebiet wird Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Ansprechen (vollständig oder partiell) nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angewendet.

Ausgehend von einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab kommen gemäß vorliegender Evidenz für die Erhaltungstherapie der Wirkstoff Bevacizumab oder die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab in Betracht.

Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ist indiziert, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltete. In diesem Fall wird gemäß der Fachinformation zu Bevacizumab eine Bevacizumab-Monotherapie im Anschluss an die Bevacizumab-haltige Primärtherapie angewendet.

Zudem wird laut aktueller S3-Leitlinie Bevacizumab in Kombination mit einem PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie für Patientinnen empfohlen, die vollständig oder partiell auf eine Platin-basierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angesprochen und diese abgeschlossen haben und deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD), definiert durch BRCA 1/2 -Mutation oder/und genomische Instabilität, aufweist.

Diesbezüglich liegen bisher nur Daten für den Wirkstoff Olaparib vor. Hierbei handelt es sich um die zu bewertende Wirkstoffkombination.

In der Gesamtbetrachtung legt der G-BA für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie PAOLA-1 vorgelegt.

PAOLA-1 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie, in der Olaparib in Kombination mit Bevacizumab mit Bevacizumab verglichen wird. In die derzeit noch laufende Studie, die im Juli 2015 startete, wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III – IV) high-grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und / oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platin- / taxanbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) zeigten, eingeschlossen. Der Einschluss der Patientinnen erfolgte dabei unabhängig vom Status des Tumors hinsichtlich der homologen Rekombinationsdefizienz (HRD-Status). Die Patientinnen sollten während der Erstlinientherapie mindestens 6 Zyklen einer platin- / taxanbasierten Chemotherapie erhalten haben, von denen mindestens die letzten 3 Zyklen in Kombination mit Bevacizumab gegeben wurden. Während der Erstlinientherapie und bis zur Randomisierung durfte bei den Patientinnen kein Anzeichen einer Progression der Grunderkrankung vorliegen.

Weiterhin sollten die Patientinnen zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen. Nebenwirkungen aus der vorangegangenen Chemotherapie mussten auf einen Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Event (CTCAE)-Grad ≤ 1 abgeklungen sein.

Die 806 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 in den Interventionsarm (Olaparib + Bevacizumab) und in den Vergleichsarm (Bevacizumab) randomisiert, wobei nach Mutationsstatus der Tumor-BRCA-Gene (tBRCA) (mutiert vs. nicht mutiert) und nach Ergebnis der Erstlinientherapie stratifiziert wurde. Letzteres Stratifikationsmerkmal wurde in 4 Ausprägungen unterschieden: Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]), Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS]), Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) sowie Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR).

Für die vorliegende Bewertung sind entsprechend zugelassenem Anwendungsgebiet von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab diejenigen Patientinnen einer Teilpopulation der Studie PAOLA-1 relevant, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Ein positiver HRD-Status ist dabei durch eine BRCA1/2-Mutation und / oder eine genomische Instabilität definiert. In der Studie PAOLA-1 wurde in Gewebeproben aller Patientinnen mittels Myriad MyChoice HRD plus Assay der Genomic Instability Score (GIS) ermittelt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung Auswertungen einer Teilpopulation mit einem positiven HRD-Status vorgelegt, wobei dieser als eine genomische Instabilität mit einem GIS ≥ 42 und / oder eine pathogenen BRCA-Mutation im Tumor definiert war. Diese Teilpopulation umfasst 387 Patientinnen (N=255 im Interventionsarm; N=132 im Vergleichsarm) und wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte für bis zu 2 Jahre, bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung, erfolgen. Die Behandlung konnte auch über die vorgesehenen 2 Jahre oder bei Krankheitsprogression so lange fortgesetzt werden, wie die Patientinnen nach

Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Nach Beendigung der Studienmedikation lagen laut Studienprotokoll keine Vorgaben hinsichtlich der Folgetherapien vor.

Bezüglich der operativen Vortherapie beträgt in der relevanten Teilpopulation der Studie PAOLA-1 der Anteil an Patientinnen mit einer Primäroperation (PDS) ca. 58 %, während der Anteil an Patientinnen mit einer Intervalloperation (IDS) ca. 37 % ausmacht. Keine vorherige Operation haben ca. 5 % der Patientinnen erhalten.

Die Studie PAOLA-1 wird in 137 Studienzentren in Asien und Europa durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurde für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer die spezifischen UE AML und MS) der Datenschnitt vom 22. März 2020 vorgelegt, welcher der a priori geplanten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben entspricht.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben und den spezifischen UE AML und MS wurde der finale Datenschnitt vom 22. März 2022 vorgelegt.

Die Ergebnisse der Datenschnitte vom 22. März 2020 sowie vom 22. März 2022 werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie PAOLA-1 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation (mit positivem HRD-Status) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ für das Gesamtüberleben vor. Da bei einer zusammengefassten Betrachtung der Subgruppen der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) einerseits sowie der Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS]) und der Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) andererseits jeweils eine homologe Datenlage vorliegt, werden die jeweiligen Ergebnisse aus einer entsprechenden Metaanalyse für diese zusammengefassten Subgruppen betrachtet. Demnach ergibt sich für erstere Patientinnen (NED [PDS] und NED / CR [Chemo]) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Für letztere Patientinnen (NED / CR [IDS] und PR) hingegen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen bedeutsame Unsicherheiten ins Gewicht.

Die klinische Relevanz der beschriebenen Subgruppen erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten unsicher. Diesbezüglich erschwere auch das Fehlen eindeutiger Daten bezüglich der prognostischen und prädiktiven Relevanz des Ergebnisses des Intervall-

Debulkings aus deutschen Zentren eine abschließende Einordnung der klinischen Relevanz der beschriebenen Subgruppen-Merkmale. Zudem bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der methodischen Verlässlichkeit der Abgrenzbarkeit der jeweiligen Patientengruppen. Laut klinischen Experten ist nach erfolgter Debulking-Operation von einer Ungenauigkeit bezüglich der Unterscheidung zwischen Narbengewebe und Resttumor auf Basis bildgebender Verfahren auszugehen. In diesem Zusammenhang wird laut klinischen Experten der Remissionsstatus derzeit nicht als prädiktiver Faktor herangezogen.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“ in der vorliegenden Operationalisierung als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)

Das PFS1 stellt den primären Endpunkt der Studie PAOLA-1 dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach modifizierten RECIST-Kriterien Version 1.1 oder Tod jeglicher Ursache. Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS1 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS1 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.

Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen in dieser Indikation. So soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie bei symptomfreien Patientinnen keine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung durchgeführt werden, da keine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem früheren Beginn einer Folgetherapie erwartet wird. Erst bei vorliegender Symptomatik soll eine Folgetherapie eingeleitet werden.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS1 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Das PFS2 ist in der Studie PAOLA-1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression (Beurteilung mittels jeweiliger Routinemethode (beinhaltet bildgebende Verfahren), CA-125²-Messung oder Progress anhand von Symptomen) oder Tod jeglicher Ursache.

Unter Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ist das PFS2 im Vergleich zu Bevacizumab statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS2 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die

²Cancer Antigen - 125

Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des Endpunkts PFS2 erfolgte mittels bildgebender Verfahren, durch laborparametrische Erhebungen (CA-125-Messung oder anhand von Symptomen (symptomatischer Progress)). Es liegen keine Informationen dazu vor, bei welchem Anteil der Patientinnen ein symptomatischer Progress als Grund für die Diagnose angegeben wurde. Zudem soll, wie bereits für den Endpunkt PFS1 diskutiert, bei symptomfreien Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine routinemäßige apparative Diagnostik sowie keine Markerbestimmung, insbesondere keine Bestimmung des CA-125-Levels, durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird der Endpunkt PFS2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Rezidive

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Rezidivraten und dem Rezidivfreien Überleben (RFS) vorgelegt.

Die Auswertungen basieren auf Erhebungen zu einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen, die bei Randomisierung ein vollständiges Ansprechen nach der Primärtherapie aus Operation und platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zeigten. Das vollständige Ansprechen war dabei als das Nicht-Vorliegen von Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen (bestimmt durch eine radiologische Untersuchung) definiert. Somit waren von dieser Teilpopulation die Subgruppen NED [PDS], NED/CR [IDS] und NED/CR [Chemo]) umfasst, welche einen Anteil von ca. 81 % der Patientinnen mit positivem HRD-Status ausmachen.

Rezidive (RFS und Rezidivraten) wurden operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum objektiv festgestellten Rezidiv (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichem Grund, je nach dem was früher eintrat. Der pharmazeutische Unternehmer geht hierbei von einem kurativen Therapieansatz aus und interpretiert das Auftreten eines Rezidivs als Scheitern eines Heilungsversuchs.

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist bei der weit überwiegenden Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet im weiteren Krankheitsverlauf von einem Rezidiv bzw. einem Progressionsereignis auszugehen. Mehrere Studien^{3,4} zeigen selbst nach komplettem klinischen oder pathologisch kompletten Ansprechen eine hohe Rate an Rezidiven nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie.

Auch die Ergebnisse der Studie PAOLA-1 weisen eine hohe Rezidivrate von etwa 76 % nach ca. 4,5 Jahren bzw. 79 % nach ca. 6,5 Jahren Studiendauer bei Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen bei Randomisierung im Vergleichsarm auf.

Auch aus den von klinischen Experten im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen geht hervor, dass es derzeit nicht abschließend beurteilbar ist, inwieweit im vorliegenden Anwendungsgebiet auch durch den Einsatz von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab in der Erhaltungstherapie eine kurative Situation entstehen könnte.

³ Chen H, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Zou J, Feng D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD007414.

⁴ Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10(4): 211-224.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und RFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik wird in der Studie PAOLA-1 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Ovarialkarzinom EORTC QLQ-OV28 erhoben.

Für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ sowie „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline vor.

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte über 2 Jahre nach Studienbeginn unabhängig von einer Krankheitsprogression. Die mediane Beobachtungsdauer liegt in beiden Behandlungsarmen bei 24 Monaten, wobei unklar ist, wie diese berechnet wurde.

Beide vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Operationalisierungen sind patientenrelevant. Zwar wurden gleiche mediane Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen berichtet. Im Studienverlauf zeigt sich aber ein kontinuierlicher Rückgang des Anteils der ausgefüllten Fragebogen. Dieser Rückgang lässt sich nicht allein durch die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patientinnen erklären. Bereits nach 12 Monaten liegt der Anteil an ausgefüllten Fragebogen bei ca. 67 % im Interventionsarm bzw. 63 % im Kontrollarm. Der sinkende Anteil setzt sich im 2. Jahr verstärkt fort, wobei hohe differenzielle Unterschiede ($\geq 10\%$) zu beobachten sind. Insgesamt kann nicht sicher von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Datensituation die „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ herangezogen.

Für EORTC QLQ-C30 und –OV28 legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung sowohl Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte als auch solche für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor.

Da für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten jedoch eine hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 % (15 Punkte) darstellt, werden diese für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Anhand dieser Auswertungen zeigt sich für die Endpunkte „Schlaflosigkeit“, „hormonelle Symptome“ sowie „Nebenwirkungen der Chemotherapie“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Für die Endpunkte „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Appetitverlust“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Symptomatik kein überwiegender Vor- oder Nachteil vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Responderanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ sowie „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline vor.

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte über 2 Jahre nach Studienbeginn unabhängig von einer Krankheitsprogression.

Für die vorliegende Bewertung werden, wie bereits diskutiert, die Analysen zur „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ herangezogen.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um ≥ 7 , 10 und 15 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Für die Bewertung wird die Auswertung für die Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Hierbei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit liegt hinsichtlich des Gesundheitszustands weder ein Vorteil noch ein Nachteil vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie PAOLA-1 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie mittels Skalen des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Ovarialkarzinom EORTC QLQ-OV28 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Responderanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ sowie „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung“ ohne nachfolgende Erhebung mit einer Punktzahl unterhalb der jeweiligen Responseschwelle im Vergleich zu Baseline vor.

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte über 2 Jahre nach Studienbeginn unabhängig von einer Krankheitsprogression.

Für die vorliegende Bewertung werden, wie bereits diskutiert, die Analysen zur „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Für alle weiteren Endpunkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegen bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine relevanten Unterschiede vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei nahezu allen Teilnehmenden der Studie PAOLA-1 traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Spezifische UE

Es ergibt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Bevacizumab hinsichtlich des spezifischen UE Übelkeit (PT) sowie der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Anämie (PT) und Ermüdung (PT). Für das spezifische schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Hypertonie (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

Für die Endpunkte myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein Nachteil im Endpunkt Abbruch wegen UE. Im Detail liegen bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab liegen aus der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie PAOLA-1 Ergebnisse im Vergleich zu Bevacizumab zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation (mit positivem HRD-Status) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-OV28) sowohl positive Effekte hinsichtlich der Endpunkte Schlaflosigkeit, hormonelle Symptome sowie Nebenwirkungen der Chemotherapie als auch negative Effekte hinsichtlich der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust. Hinsichtlich der Symptomatik liegt in der Gesamtbetrachtung somit kein überwiegender Vor- oder Nachteil vor.

Für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-OV28) zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein Nachteil im Endpunkt Abbruch wegen UE. Im Detail liegen bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab vor.

In der Gesamtbewertung wird vom G-BA für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird als niedrig bewertet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben bestehen jedoch bedeutsame Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz der vorliegenden Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“.

In der Gesamtschau wird somit die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) 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. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie PAOLA-1 vor, in der Olaparib in Kombination mit Bevacizumab mit Bevacizumab verglichen wird. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation relevant, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Bevacizumab. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. Für den Endpunkt

Gesamtüberleben bestehen jedoch bedeutsame Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz der vorliegenden Effektmodifikation durch das Merkmal „Ergebnis der Erstlinientherapie“.

In der Kategorie Morbidität (Symptomatik) liegt kein überwiegender Vor- oder Nachteil vor. Hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein Nachteil im Endpunkt Abbruch wegen UE. Im Detail liegen bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab vor.

In der Gesamtbewertung wird vom G-BA für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

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

Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erkrankung assoziiert mit homologer Rekombinations-Defizienz (definiert durch entweder eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität); Erhaltungstherapie

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

Der G-BA legt dem Beschluss die aktuellen Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Es ist zu berücksichtigen, dass Unsicherheiten bezüglich des Anteilswertes der Patientinnen mit positiven HRD-Status bestehen. Zudem könnte sich die Anzahl der Patientinnen erhöhen, wenn alle Patientinnen, die für eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen, berücksichtigt werden.

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: 13. April 2023):

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 Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere

Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Bevor eine Behandlung mit Lynparza und Bevacizumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms (epithelial ovarian cancer, EOC), Eileiterkarzinoms (fallopian tube cancer, FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (primary peritoneal cancer, PPC) begonnen wird, muss eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität bei den Patientinnen bestätigt sein, bestimmt mittels einer validierten Testmethode.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2023).

Behandlungsdauer:

Es werden die Kosten für das erste Jahr dargestellt.

Die Gabe von Bevacizumab ist auf einen maximalen Zeitraum von 15 Monaten beschränkt (inklusive der Gaben in Kombination mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie). 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 in Kombination mit Olaparib. Ausschließlich diese werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

Da die Gabe von Olaparib auf maximal 2 Jahre begrenzt ist, wird für diesen Wirkstoff eine Einnahme von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Bevacizumab	1 x alle 21 Tage	15,7	1	15,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab	1 x alle 21 Tage	15,7	1	15,7

Verbrauch:

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

Der Wirkstoff Bevacizumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets wird für die Berechnung des Verbrauchs ein durchschnittliches Körpergewicht erwachsener Frauen herangezogen (68,7 kg).⁵

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Zyklus zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere verfügbare Dosis aufgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin / Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1 460 x 150 mg
Bevacizumab	15 mg/ kg = 1030,50 mg	1030,50 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	15,7	31,4 x 400 mg + 47,1 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab	15 mg/ kg KG = 1030,50 mg	1030,50 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.

⁵ Mikrozensus (2017): Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung: https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D (Zugriff 16.04.2021).

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 150 mg	112 FTA	4 945,66 €	2,00 €	478,56 €	4 465,10 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,30 €	2,00 €	146,43 €	1 404,87 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,98 €	2,00 €	36,61 €	358,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,30 €	2,00 €	146,43 €	1 404,87 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,98 €	2,00 €	36,61 €	358,37 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. April 2023

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 „Hilfssteuer“, 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 Hilfssteuer in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

von maximal 100 € 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olaparib eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Oktober 2022 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 30. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. März 2023 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 13. April 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	28. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. März 2023 4. April 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. April 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken