

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 (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom,
metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht
klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder
Prednison)

Vom 6. Juli 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	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	18
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	19
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20
2.4	Therapiekosten	20
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olaparib eingesetzt werden können	33
3.	Bürokratiekostenermittlung	34
4.	Verfahrensablauf	34

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

Am 16. Dezember 2022 hat die AstraZeneca GmbH die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13. Januar 2023, 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 der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist eingereicht.

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 vorgetragene(n) 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 in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.07.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

oder

- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der

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

Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

oder

- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit 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)

oder

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≥ 2))

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),
- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus.

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms die Wirkstoffe Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Enzalutamid, Abirateronacetat, Estramustin, Cabazitaxel, Docetaxel, Mitoxantron, (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraacetat und Radium-223-dichlorid zur Verfügung. 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. Für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Olaparib (Monotherapie), Radium-223-dichlorid, Enzalutamid, Abirateronacetat und Cabazitaxel vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Vor dem Hintergrund, dass die Patienten gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet mit Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon behandelt werden, wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine alleinige Fortführung der konventionellen Androgendeprivation („abwartendes Vorgehen“) getroffen worden ist. Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

Weiterhin adressiert das vorliegende Anwendungsgebiet generell die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unabhängig davon, ob die Patienten bereits eine vorherige Behandlung des mCRPC

erhalten haben. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patienten ohne eine vorherige Behandlung des mCRPC (Patientengruppe a)) und solche nach einer vorherigen Behandlung des mCRPC (Patientengruppe b)) zu unterteilen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt zudem auf Patienten ab, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable bzw. lässt sich die Indikation für eine Chemotherapie nicht eindeutig definieren. Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes ist die individuelle therapeutische Entscheidung zum Zeitpunkt der Therapie mit Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon in der Zielpopulation gegen eine Chemotherapie getroffen worden. Eine Chemotherapie wird daher im vorliegenden Fall nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

a) initiale Therapie des mCRPC

Die Wirkstoffe Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid sind bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit Docetaxel explizit für die Anwendung bei einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zugelassen. In Leitlinien werden Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid dabei jedoch unabhängig davon empfohlen, ob ein asymptomatischer oder mild symptomatischer Verlauf vorliegt. Eine regelhafte Präferenz für einen dieser Wirkstoffe gegenüber den jeweils anderen Wirkstoffen lässt sich dabei insgesamt nicht feststellen. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon umfasst jedoch auch Patienten mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

In den jeweiligen Nutzenbewertungen konnte sowohl für Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) mit Beschluss vom 04.07.2013 als auch für Enzalutamid mit Beschluss vom 18.06.2015 jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation festgestellt werden.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird zudem berücksichtigt, dass die Patienten bereits eine Vortherapie mit Docetaxel oder einer neuartigen hormonellen Substanz (NHA) in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können. Diesbezüglich sind Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon sowie Enzalutamid auch für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte für Abirateronacetat mit Beschluss vom 29.03.2012 sowie für Enzalutamid mit Beschluss vom 20.02.2014 für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.

Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).

Für Patienten mit symptomatischem mCRPC und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≥ 2), die eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit aufweisen, soll laut aktueller S3-Leitlinie² eine symptombezogene Therapie angeboten werden. Daher wird für diese Patienten Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Eine Chemotherapie mit Docetaxel (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) kommt aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets nicht in Betracht.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher für Patienten mit mCRPC, die noch keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben und bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Olaparib als Monotherapie oder Best-Supportive-Care als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

In den vorliegenden Leitlinien werden für die initiale Behandlung des mCRPC bei symptomatischen Patienten sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

b) nach vorheriger Therapie des mCRPC

Für erwachsene Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, wird gemäß den vorliegenden Leitlinien insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) eine weitere zielgerichtete Behandlung empfohlen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass die Patienten zusätzlich zur vorherigen Therapie des mCRPC auch bereits eine weitere Vortherapie mittels Docetaxel oder NHA in früheren Krankheitsstadien erhalten haben können. In den Leitlinien liegen zwar keine Empfehlungen für eine Standardtherapiesequenz vor, allerdings wird vornehmlich für einen Therapiestrategiewechsel unter Berücksichtigung eines alternativen Wirkmechanismus plädiert. Die Therapieentscheidung erfolgt somit insbesondere anhand der patientenindividuell zu berücksichtigenden Vortherapie(n).

Patienten, die bereits eine Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon oder Enzalutamid als Therapie erhalten haben, kann in der weiteren Linie eine Sequenztherapie unter

² Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Prostatakarzinoms (Version 6.2, Oktober 2021)

Berücksichtigung des bisher nicht verabreichten Wirkstoffes angeboten werden. Daher ist zu beachten, mit welcher Androgenrezeptor-gerichteten Behandlung die Patienten zuvor bereits behandelt worden sind. Anhand der Leitlinien kann jedoch 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. Beide Wirkstoffe sind bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit Docetaxel explizit für die Anwendung bei einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zugelassen.

Für Patienten, die bereits eine Vortherapie mittels NHA erhalten haben, steht zudem mit Olaparib als Monotherapie eine weitere von Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung besteht für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch). In der Nutzenbewertung konnte für Olaparib (als Monotherapie) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden (Beschluss vom 03.06.2021).

Weiterhin ist Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen und wird in den Leitlinien empfohlen. Für dieses Anwendungsgebiet konnte mit Beschluss vom 29.03.2012 für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.

Auch Enzalutamid ist zudem zugelassen zur Behandlung von Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. In der zugehörigen Nutzenbewertung konnte mit Beschluss vom 20.02.2014 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt werden.

In Leitlinien werden Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid dabei unabhängig davon empfohlen, ob ein asymptomatischer oder mild symptomatischer Verlauf vorliegt. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon umfasst jedoch auch Patienten mit symptomatischem Verlauf der Erkrankung. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Für Patienten, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, steht mit Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon eine weitere zugelassene und von Leitlinien für diese Behandlungssituation empfohlene Therapieoption zur Verfügung. In der Nutzenbewertung konnte für Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 29.03.2012).

Weiterhin ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen und wird von Leitlinien ebenfalls empfohlen.

Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder mit Cabazitaxel (jeweils in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) wird aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets jedoch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei (177)Lutetiumvipivotidtetraaxetan handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 09.12.2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird (177)Lutetiumvipivotidtetraaxetan für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher für Patienten mit mCRPC, die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib als Monotherapie unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des BRCA1/2-Mutationsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- a) Erwachsene mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Als geeignete Komparatoren wurden vom G-BA Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Enzalutamid ohne Einschränkung hinsichtlich der Symptomatik erachtet.

- b) Erwachsene mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des BRCA1/2-Mutationsstatus

Im Rahmen dieser patientenindividuellen Therapie wurden Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib (Monotherapie) als geeignete Komparatoren erachtet.

Die Zulassung von sowohl Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Enzalutamid schränkt vor einer Chemotherapie jedoch auf asymptomatische bis mild-symptomatische Patienten ein. Nach einer Chemotherapie mit Docetaxel sind Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Enzalutamid ohne Einschränkung hinsichtlich der Symptomatik zugelassen.

Diesbezüglich ist die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023, Az.: D 3 KR 14/21 R, geboten, da dieses die Benennung

von Arzneimitteln im Off-Label-Use als zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich für unzulässig erachtet, wenn diese nicht im engeren Sinne den Zweckmäßigekeitsanforderungen im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V entspricht.

Olaparib ist als Monotherapie nach Vorbehandlung mit einer neuen hormonellen Substanz im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und wird auf Basis des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse bei Patienten mit mCRPC und BRCA-Mutation ohne Vorbehandlung (Patientengruppe a)) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Infolge der zu berücksichtigenden Zulassungseinschränkung bei Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon sowie bei Enzalutamid auf asymptomatische bis mild-symptomatische Patienten wurden für symptomatische Patienten, bei denen Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon keine therapeutische Option ist, weitere Behandlungsoptionen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich, um das gesamte Anwendungsgebiet zu umfassen. Entsprechend der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie kommt für Patienten mit symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≥ 2) auch eine symptombezogene Therapie (Best-Supportive-Care) in Betracht. Aus diesen Gründen wurde eine Best-Supportive-Care als Behandlungsoption für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≥ 2) in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

a1) Erwachsene mit BRCA-Mutation

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

a2) Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon zur Behandlung erwachsener Männer mit kastrationsresistentem metastasiertem Prostatakarzinom (mCRPC) legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 14.03.2022 der Studie PROpel vor, welche seit Oktober 2018 in 126 Studienzentren, insbesondere in Australien, Europa und Nord- sowie Südamerika durchgeführt wird.

Bei der Studie PROpel handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase III Studie, in der Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegen Abirateron und Prednison oder Prednisolon verglichen wird.

In die Studie wurden insgesamt 796 erwachsene Patienten mit mCRPC eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium noch keine Vortherapie bekommen hatten und einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufwiesen. Eine Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon (N = 399) oder Placebo mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon (N = 397) stratifiziert nach Vorliegen von Metastasen (nur Knochen / viszeral / andere) und Docetaxel-Vorbehandlung im mHSPC-Stadium (ja / nein).

Die Behandlung im Interventions- sowie im Kontrollarm erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformation. Gemäß Einschlusskriterien sollten die Patienten zusätzlich zur Studienmedikation eine bestehende ADT fortsetzen, entweder in Form einer medikamentösen Kastration mit Gonadotropin-freisetzendes-Hormon (GnRH)-Analogon oder einer chirurgischen Kastration durch Entfernung beider Hoden.

Primärer Endpunkt der Studie ist das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer den 3. Datenschnitt vom 12.10.2022 der Studie PROpel nach. Zudem wurden auch erstmalig zusätzliche Daten zur Charakterisierung der Studienpopulation in Form von aggregierten Daten zum homologen Rekombinationsreparatur (HRR)- sowie zum Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-Mutationsstatus vorgelegt, wobei etwa ein Drittel der Patienten eine HRR-Mutation und 10 % der Patienten eine BRCA1/2-Mutation aufwiesen. Diese Subgruppenanalysen waren nicht präspezifiziert, wurden für den 3. Datenschnitt jedoch von der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) gefordert und werden daher für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die vorliegende Bewertung basiert für alle Endpunkte auf den Ergebnissen des vom pharmazeutischen Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereichten 3. Datenschnitts vom 12. Oktober 2022.

Es verbleibt jedoch unklar, welcher Anteil der Patienten begleitend eine Androgendeprivationstherapie (ADT) erhalten hat. Gemäß Einschlusskriterien der Studie PROpel mussten alle Patienten eine kontinuierliche Therapie mit einem GnRH-Analogon oder eine bilaterale Orchiectomie innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung aufweisen und die kontinuierliche Therapie mit einem GnRH-Analogon fortführen. Entsprechend der aus dem Dossier vorliegenden Studienunterlagen ist eine begleitende Behandlung mit GnRH-Analoga ausschließlich für 53,9 % der Patienten, eine vorherige bilaterale Orchiectomie für 5,7 % der Patienten dokumentiert. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer zwar weitere Informationen zum Anteil der Patienten vorgelegt, bei denen eine ADT fortgeführt wurde, jedoch variieren diese Angaben je nach Darstellungsweise zwischen 74,7 % und 91,1 %.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Endpunktübergreifende Betrachtung

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ (BRCA-mutiert vs. BRCA-Wildtyp) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, symptomatische skelettbezogene Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte

in Abhängigkeit des BRCA-Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf.

Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „BRCA-Mutationsstatus“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorzunehmen.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie PROpel definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob der Patient zum Zeitpunkt des Todes die ihm in der Studie zugeordnete Therapie abgebrochen hat oder bereits eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Für diesen Endpunkt zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon. Diesbezüglich wird das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) wurde in der Studie PROpel operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse: radiologisch festgestellte Progression nach Einschätzung der Prüfer:innen bzw. des BICR oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression), unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumorthherapie erhielt. Die radiologische Progression wurde über die RECIST 1.1 für das Weichteilgewebe und die PCWG-3 für metastatische Knochenläsionen erhoben. Die Erhebung erfolgte dabei durch die Prüferin oder den Prüfer bzw. auf der Grundlage einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung (BICR).

Unter Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist das rPFS im Vergleich zu Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert.

Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS 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- sowie PCWG3-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

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.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6)

Für die Endpunkte stärkster Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 3, sowie Schmerzintensität, erhoben mittels BPI-SF Items 3-6, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz wurde erhoben mittels des BPI-SF Items 9a-g und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bei einer Zunahme um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn.

Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im vorliegenden Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied, der einen relevanten Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon aufzeigt. Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor, da der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert und damit in der Analyse nicht berücksichtigt wurden, $>30\%$ beträgt.

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE)

Der Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse wurde in der Studie PROpel operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines oder einer Kombination der folgenden skelettbezogenen Komplikationen:

- Strahlentherapie zur Vermeidung oder Linderung skelettaler Symptome
- Auftreten einer neuen symptomatischen, pathologischen Knochenfraktur (sowohl vertebral als auch nicht-vertebral)
- Auftreten einer Rückenmarkskompression. Eine radiologische Dokumentation musste vorliegen
- Orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen

Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich im vorliegenden Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied, der einen deutlichen Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon aufzeigt. Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität ergeben sich für Patienten mit BRCA-Mutation deutliche Vorteile in den Endpunkten zur Symptomatik für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei Patienten ohne BRCA-Mutation zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevante Unterschiede. Somit liegt hinsichtlich der Symptomatik weder ein Vorteil noch ein Nachteil für diese Patientenpopulation vor.

Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PROpel mittels FACT-P erhoben operationalisiert als die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bei einer Abnahme um $\geq 23,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. Der FACT-P-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer prostatakarzinomspezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der FACT-G-Fragebogen besteht wiederum aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden.

In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore des FACT-P-Fragebogens ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt.

Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon.

Für Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wodurch für diese Patientengruppe weder Vor- noch Nachteile vorliegen.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UEs

Für den Endpunkt schwerwiegende UEs zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit BRCA-Mutation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wohingegen sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten ohne BRCA-Mutation zeigt.

Für die Endpunkte schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation.

Spezifische UEs

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil vom Olaparib in Kombination Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon bezüglich der Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Lungenembolie (PT, schwere UEs) und Anämie (PT, schwere UEs) in der Gesamtpopulation.

Zusammenfassend zeigen sich bei den Nebenwirkungen für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon Nachteile durch die Zunahme von schweren UEs sowie von Therapieabbrüchen wegen UEs in der Gesamtpopulation. Bei Patienten ohne BRCA-Mutation liegt zudem ein Nachteil aufgrund der Zunahme von SUEs vor.

Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation bei den spezifischen UE negative Effekte von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination Prednison oder Prednisolon.

Gesamtbewertung

a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie PROpel vor. In der Studie PROpel wurde Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon verglichen. Die Bewertung basiert auf dem 3. Datenschnitt der Studie PROpel vom 12. Oktober 2022, der von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) gefordert worden war.

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ für die Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigten sich jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom BRCA-Mutationsstatus. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorgenommen:

a1) Erwachsene mit BRCA-Mutation

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben bei Patienten mit BRCA-Mutation wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

In der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon unter Betrachtung der Endpunkte Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a-g) sowie symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten mit BRCA-Mutation.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) ergeben sich deutliche Vorteile für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei BRCA-mutierten Patienten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber mit Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon in der Gesamtpopulation Nachteile insbesondere bei den schweren UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs feststellen.

In der Gesamtschau zeigen sich Vorteile in der Mortalität, der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. In der Abwägung wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit BRCA-Mutation festgestellt.

a2) Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)

Bei Patienten ohne BRCA-Mutation ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten symptomatische skelettbezogene Ereignisse sowie Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) sind nicht geeignet.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile insbesondere bei den schweren UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs. Weiterhin zeigen sich bei Patienten ohne BRCA-Mutation Nachteile bei den SUEs.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich weder Vor- noch Nachteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, insbesondere den SUEs. Das Ausmaß der negativen Effekte wird jedoch nicht derart gravierend eingeschätzt, als dass in der Gesamtbetrachtung die Ableitung eines „geringeren Nutzens“ gerechtfertigt wäre. Für Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne BRCA-Mutation ist ein Zusatznutzen von Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon gegenüber mit Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon daher nicht belegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie PROpel.

Es ist unklar, ob für alle Patienten der Studienpopulation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war. So ist zwar davon auszugehen, dass der Anteil der asymptomatischen/mild symptomatischen Patienten und/oder mit Docetaxel-Vorbehandlung bei >80% liegt, dennoch verbleibt eine Unsicherheit, ob auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie indiziert gewesen wäre. Aufgrund dieser relevanten Unsicherheit wird endpunktübergreifend insgesamt von einer reduzierten Aussagesicherheit ausgegangen wird.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

Zur Vollständigkeit des vorgelegten Dossiers

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten für Patientengruppe b) unvollständig sind.

Der pharmazeutische Unternehmer legte in dem zum 13. Januar 2023 vorgelegten Dossier keine Unterlagen zur Studie 8 vor. Er identifizierte die Studie ausschließlich in der Studienregisterrecherche und der bibliographischen Recherche und gab als Ausschlussgrund die Population an. Das IQWiG konnte aus diesen Informationen die Relevanz der Studie für die Patientengruppe b) nicht beurteilen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserte Studie 8 untersuchte Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Es handelt es sich um eine Studie im zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Studie war Teil der Zulassungsunterlagen und wurde im Rahmen der Zulassung durch die EMA supportiv herangezogen. Entsprechend der Regelung gem. 5. Kapitel § 9 Absatz 4 Satz 1 VerFO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier den Ergebnisbericht der Zulassungsstudien einschließlich der Studienprotokolle und des Bewertungsberichtes der Zulassungsbehörde, sowie alle Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt worden sind, vorzulegen. Gem. § 9 Absatz 4 Satz 2 VerFO sind darüber hinaus u. a. vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserte/finanzierte Studien im Dossier für die Nutzenbewertung in der Studienliste aufzuführen.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme die vollständigen Studienunterlagen zur Studie 8 ohne jegliche Aufarbeitung der Daten gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2 Satz 2 VerFO nach. Diesbezüglich führte er in der schriftlichen und mündlichen Stellungnahme aus, dass es sich bei der Studie 8 um eine Single-Komparator-Studie handle, welche die Anforderungen der vom G-BA geforderten Multi-Komparator-Studie nicht erfülle, die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie folglich nicht abbilde und für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet sei.

Durch das IQWiG erfolgte auf Basis der im Stellungnahmeverfahren eingereichten Studienunterlagen der Studie 8 eine Bewertung der Relevanz dieser Studie für die Nutzenbewertung mit dem Ergebnis, dass sich aus der Studie 8 Aussagen zu einer Teilpopulation hätten ableiten lassen. Da der pharmazeutische Unternehmer aber keine Aufbereitung der Daten gemäß den Modulvorlagen vorgelegt hatte, hält das IQWiG im Ergebnis die Feststellung zur Unvollständigkeit der Unterlagen aufrecht.

Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zur Relevanz der Studie 8 für Patientengruppe b) an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerFO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerFO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat nach 5. Kapitel § 9 Absatz 3 Satz 1 VerFO zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 zur Verfügung gestellt werden.

Die hier vorliegende Einreichung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Die erst nachträglich, mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Studienunterlagen in das laufende Verfahren waren ebenfalls unter Beachtung der Darlegungsobliegenheiten des pharmazeutischen Unternehmers im Verfahren nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde der Fragestellung für die Nutzenbewertung 2 Patientengruppen zugrunde gelegt. Diese unterscheiden sich darin, ob die Patienten eine vorherige Therapie oder keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben:

- a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben
- b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

zu a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib jeweils entsprechend ihrem Zulassungsstatus sowie Best-Supportive-Care für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie PROpel vor. In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III Studie wurden Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC im Verhältnis 1:1 in den Behandlungs- (Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon) sowie den Kontrollarm (Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) randomisiert. Die Bewertung basiert auf dem 3. Datenschnitt der Studie PROpel vom 12. Oktober 2022, der von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) gefordert worden war.

Bei mehreren Endpunkten zeigt sich konsistent eine Effektmodifikation durch das Merkmal „BRCA-Mutationsstatus“. Daher wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit BRCA-Mutation und Patienten ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) vorgenommen:

- a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

a1) Erwachsene mit BRCA-Mutation

a2) Erwachsene ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp)

zu a1)

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein sehr deutlicher Vorteil zugunsten von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen deutliche Vorteile von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon vor.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend Nachteile.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat Kombination mit Prednison oder Prednisolon einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA-Mutation fest.

Insbesondere aufgrund der Unsicherheit, inwieweit für alle Patienten in der Studie PROpel eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert war, resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

zu a2)

In den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend Nachteile von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon.

Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon gegenüber Abirateronacetat Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und ohne BRCA-Mutation nicht belegt ist.

zu b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine patientenindividuelle Auswahl von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid und Olaparib jeweils entsprechend ihrem Zulassungsstatus unter Berücksichtigung der Vortherapien(n) und des BRCA-Mutationsstatus.

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt. Die für die Nutzenbewertung relevante Studie 8 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung nicht angeführt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erfolgte zwar eine Nachreichung der Studienunterlagen, eine Aufarbeitung der Daten entsprechend der Modulvorlage erfolgte jedoch nicht.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Obergrenze zugrunde. Diese erscheinen grundsätzlich plausibel.

Die Angaben zur Untergrenze beruhen auf Angaben des IQWiG, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet sind, die folgend mit den hauptsächlichen Gründen darlegt werden.

Einerseits ist unklar, ob die Dokumentation von Metastasen mit den angegebenen ICD-Codes (C77, C78, C79) vollzählig ist, zum anderen ist fraglich, ob alle relevanten Patienten mit einer kastrationsresistenten Erkrankung durch den zugrundeliegenden Zeitraum vom 2-3 Jahren für eine konventionelle ADT ermittelt wurden.

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: 22. Juni 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2023).

Behandlungsdauer:

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.

- a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Enzalutamid + GnRH-Analoga				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
<i>Best-Supportive-Care</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich			

b) Erwachsene mit metastasertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0

3 Bei einem Vergleich von Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/ Prednisolon gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Enzalutamid + GnRH-Analoga				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
<i>GnRH-Analoga</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0

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.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

- a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
Abirateronacetat	1 000 mg	1 000 mg	4 x 250 mg	365,0	1 460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Abirateronacetat	1 000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1 460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1 460 x 40 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

- b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
Abirateronacetat	1 000 mg	1 000 mg	4 x 250 mg	365,0	1 460 x 250 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Abirateronacetat	1 000 mg	1 000 mg	4 x 250 mg	365,0	1 460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1 460 x 40 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 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.

- a) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die keine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,66 €	2,00 €	478,56 €	4 465,10 €
Abirateronacetat 250 mg	120 FTA	137,72 €	2,00 €	16,00 €	119,72 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Prednison ⁴ 10 mg	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Prednisolon ⁴ 10 mg	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Abirateronacetat 250 mg	120 FTA	137,72 €	2,00 €	16,00 €	119,72 €
Prednison ⁴ 10 mg	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Prednisolon ⁴ 10 mg	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 193,29 €	2,00 €	127,91 €	3 063,38 €
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,66 €	2,00 €	478,56 €	4 465,10 €
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten, IMP = Implantat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2023

- b) Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben

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 + Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,66 €	2,00 €	478,56 €	4 465,10 €
Abirateronacetat 250 mg	120 FTA	137,72 €	2,00 €	16,00 €	119,72 €
Prednison ⁴ 10 mg	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Prednisolon ⁴ 10 mg	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
GnRH-Analoga					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Abirateronacetat 250 mg	120 FTA	137,72 €	2,00 €	16,00 €	119,72 €
Prednison ⁴ 10 mg	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Prednisolon ⁴ 10 mg	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
GnRH-Analoga					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 193,29 €	2,00 €	127,91 €	3 063,38 €
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Olaparib-Monotherapie + GnRH-Analoga					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,66 €	2,00 €	478,56 €	4 465,10 €
<i>GnRH-Analoga</i>					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten, IMP = Implantat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Tabaxe: 15. Juni 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 „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 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 folgenden 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 29. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 13. Januar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Januar 2023 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 12. April 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Mai 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2023 statt.

Mit Schreiben vom 23. Mai 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurde dem G-BA am 15. Juni 2023 und 16. Juni 2023 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 27. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. März 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Mai 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2023 23. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. Mai 2023 13. Juni 2023 20. Juni 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken