

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, BRCA-
mutiert, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie)

Vom 21. September 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	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf	12

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 10. Juli 2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 16. Januar 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. April 2024 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 19. Januar 2023 durch eine Befristung bis zum 1. April 2023 verkürzt.

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 31. März 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 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 wird angewendet als Monotherapie für die:

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.09.2023):

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) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib als Monotherapie:

Niraparib

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Olaparib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Niraparib, 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 20. April 2023
- 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.

Hierbei kommen gemäß aktueller Leitlinien PARP-Inhibitoren, der Wirkstoff Bevacizumab oder die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab in Betracht.

Die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie wird laut aktueller S3-Leitlinie bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluss einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab, deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD), definiert durch BRCA 1/2-Mutation oder/und genomische Instabilität, aufweist, empfohlen. Diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie bisher nur Daten für den Wirkstoff Olaparib vor.

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

Gemäß vorliegendem, dem Beschluss zugrundeliegenden Anwendungsgebiet, wird Olaparib als Monotherapie bei Patientinnen mit Ansprechen (vollständig oder partiell) nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab angewendet.

Ausgehend von einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab kommen gemäß vorliegender Evidenz für die Erhaltungstherapie der Wirkstoff

Bevacizumab sowie die Kombination von Bevacizumab mit Olaparib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Als PARP-Inhibitor ist neben Olaparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom (zu bewertender Wirkstoff), Niraparib (unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus) zugelassen.

Für Niraparib wurde mit Beschluss vom 20. Mai 2021 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten festgestellt, vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine vollständigen Studiendaten vorlagen.

Entsprechend der Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellt der therapeutische Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen haben, eine Erhaltungstherapie unter Einsatz eines PARP-Inhibitors (Niraparib oder Olaparib), eines PARP-Inhibitors in Kombination mit Bevacizumab (Olaparib) sowie Bevacizumab bei Kontraindikationen gegen PARP-Inhibitoren, dar.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz wird vom G-BA der PARP-Inhibitor Niraparib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 wie folgt bewertet:

Für die Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Beschlusses vom 16. Januar 2020 legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie SOLO-1 vor.

In die seit August 2013 laufende Studie SOLO-1 wurden zu Studienbeginn in die Hauptkohorte 391 erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et- d'Obstétrique) Stadium III oder IV) high-grade serösem oder high-grade endometrioidem Ovarialkarzinom und einem ECOG-PS ≤ 1 eingeschlossen, die auf eine vorangehende platinhaltige Erstlinienchemotherapie angesprochen hatten (vollständig oder

partiell). 375 (ca. 96 %) der Patientinnen wiesen Tumore seröser Histologie, 16 der Patientinnen (ca. 4 %) wiesen Tumore nicht seröser Histologie auf. Alle Patientinnen wiesen eine Mutation in den Genen BRCA (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1 oder BRCA2 auf. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Olaparib N = 260; Placebo N = 131) stratifiziert nach dem Ansprechen auf die platinhaltige Erstlinienchemotherapie (vollständig / partiell).

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Behandlung der Patientinnen erfolgt bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung, längstens jedoch bis zu zwei Jahre. Im Ermessen des Prüfarztes können die Patientinnen unter diesen Rahmenbedingungen auch nach einem Krankheitsprogress mit der Studienmedikation weiter behandelt werden, sofern sie aus Sicht des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung profitierten und keine anderen Abbruchkriterien vorliegen.

Die Entscheidung über die Art der Folgetherapie nach Therapieabbruch liegt im Ermessen des Prüfarztes. Ein Wechsel vom Placeboarm zu einer Behandlung mit Olaparib ist gemäß dem Studiendesign nicht erlaubt.

Die Studie SOLO-1 wird in 118 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 7. März 2022 (Mortalität, Morbidität (außer EQ-5D VAS) und Nebenwirkungen) sowie der Datenschnitt vom 17. Mai 2018 (EQ-5D VAS und gesundheitsbezogene Lebensqualität) vorgelegt.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß den Tragenden Gründen des Erstbeschlusses vom 16. Januar 2020 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie SOLO-1 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können.

Der Erstbeschluss beruhte auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 17. Mai 2018, bei dem die vorliegenden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben jedoch insbesondere aufgrund der seinerzeit geringen Anzahl eingetretener Ereignisse noch wenig aussagekräftig und daher nicht abschließend bewertbar waren.

Für die erneute Nutzenbewertung von Olaparib nach Ablauf der Geltungsdauer des Beschlusses zum 1. April 2024 sollten im Dossier die erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie SOLO-1 vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat den G-BA darüber informiert, dass zwischenzeitlich aktuelle Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie SOLO-1 verfügbar geworden sind.

Dabei handelte es sich um die Ergebnisse eines präspezifizierten Datenschnitts zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin.

Zugleich hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass die ereignisgesteuerte finale Analyse zum Gesamtüberleben später eintreten wird als ursprünglich erwartet.

Um die Einbeziehung der neuen Ergebnisse zum präspezifizierten Datenschnitts zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin der Studie SOLO-1 für die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V zeitnah zu ermöglichen, wurde die ursprünglich bis zum 1. April 2024 befristete Geltungsdauer des Beschlusses auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf den 1. April 2023 geändert.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie SOLO-1 vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Neubewertung nach Fristablauf die Ergebnisse des Datenschnitts zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie SOLO-1 vor. Den Auflagen der Befristung kam der pharmazeutische Unternehmer damit nach.

Aufgrund eines Therapiewandels im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA auf Basis des allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Niraparib für die vorliegende Bewertung nach Fristablauf bestimmt.

Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten Studie SOLO-1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in welcher Olaparib mit Placebo verglichen wird.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Niraparib ist die Studie SOLO-1 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib geeignet und wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt liegt aus den Unterlagen, die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegt worden sind, kein Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zu Niraparib vor.

Fazit

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und / oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Olaparib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 16. Januar 2020. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Niraparib bestimmt.

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie SOLO-1 vorgelegt, in welcher die Behandlung mit Olaparib als Monotherapie untersucht wurde.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Olaparib nicht belegt ist.

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) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben; Erhaltungstherapie

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

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Im Vergleich zur Erstbewertung zu Olaparib als Monotherapie führt die nun vorliegende angepasste Herleitung zu einer methodisch geeigneteren Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Jedoch ist diese Schätzung mit Unsicherheiten behaftet.

Falls die Patientengruppe mit einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ungeachtet einer gleichzeitigen Gabe von Bevacizumab gesamtheitlich der Zielpopulation zugerechnet wird, könnte sich die Anzahl der infrage kommenden Patientinnen nahezu verdoppeln. Die Patientengruppe ist im vorliegenden, dem Beschluss zugrundeliegendem Anwendungsgebiet, jedoch nicht enthalten.

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: 31. August 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 zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms (epithelial ovarian cancer, EOC), Eileiterkarzinoms (fallopian tube cancer, FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (primary peritoneal cancer, PPC) begonnen wird, müssen für die Patientinnen schädigende oder vermutet schädigende Mutationen der Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene (BRCA) 1 oder 2 in Keimbahn und/oder Tumor mittels einer validierten Testmethode bestätigt worden sein.

2.4 Therapiekosten

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Niraparib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

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.

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	365,0	1 460 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Niraparib	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,71 €	2,00 €	478,56 €	4 465,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Niraparib 100 mg	84 FTA	5 955,07 €	2,00 €	577,38 €	5 375,69 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. September 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.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel 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 28. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 31. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. April 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 15. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 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 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. August 2023 6. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken