

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaratumab (LartruvoTM)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.12.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bzgl.	Bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CR	Komplettes Ansprechen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EU	Europäische Union
EU-RMP	EU-Risiko-Management-Plan (Risk-Management-Plan)
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor (Gastrointestinal Stromal Tumor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgG1	Immunglobulin G1
IR	Infusionsbedingte Reaktion
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LMS	Leiomyosarkom
mg	Milligramm
mL	Milliliter
NW	Nebenwirkungen
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PDGF	Thrombozytenwachstumsfaktor (Platelet Derived Growth Factor)
PDGFR α	Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor α (Platelet Derived Growth Factor Receptor α)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PR	Partielles Ansprechen
PZN	Pharmazentralnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TTE	Zeit bis zum Auftreten (Time to Event)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	Versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lilly Deutschland GmbH
Anschrift:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Cecilia Hanne
Position:	Corporate Affairs
Adresse:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg
Telefon:	06172/273-2104
Fax:	06172/273-2522
E-Mail:	Hanne_Caecilia@lilly.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Olaratumab
Handelsname:	Lartruvo TM
ATC-Code:	L01XC27

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Olaratumab ist der erste zugelassene, humane monoklonale Antikörper gegen den humanen Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor α (PDGFR α). Der Antikörper vom Immunglobulin G1 Typ (IgG1) wurde als Orphan Drug für die Therapie des Weichgewebesarkoms zugelassen.

Der PDGF/PDGFR-Signalweg spielt eine grundlegende Rolle bei der Differenzierung mesenchymaler Stammzellen, beim Wachstum mesenchymaler Zellen, bei Angiogenese und Wundheilung. Der PDGFR α und seine Liganden besitzen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese maligner Tumore, werden in zahlreichen Tumorarten exprimiert und beeinflussen Zellproliferation, -differenzierung und Überleben der Tumorzellen. PDGFR α wird sowohl auf den Tumorzellen als auch auf den Zellen des umgebenden Tumorstromas exprimiert, was mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko verbunden sein kann. Eine PDGFR α -Genamplifikation, Überexpression und/oder aktivierende Mutationen wurden bei zahlreichen Tumoren wie z. B. Sarkomen identifiziert.

Olaratumab bindet hochspezifisch an die extrazelluläre Domäne des PDGFR α und blockiert so die Bindung der natürlichen Liganden PDGF-AA, -BB und -CC. Dadurch kann der PDGF-Rezeptor nicht mehr aktiviert werden und die nachfolgende Signaltransduktion wird verhindert. Zudem führt die Bindung von Olaratumab zur Internalisierung des Rezeptors und damit zu einer niedrigeren Expression auf der Zelloberfläche.

Die aktuell für die Therapie zugelassenen, wenig spezifischen und toxischen Zytostatika, wie z. B. die Anthrazykline, greifen hemmend in die Zellteilung ein. Lediglich der wenig selektiv und an verschiedene Rezeptoren bindende Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Pazopanib verfolgt einen anderen Therapieansatz.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Olaratumab ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom indiziert, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1)^b.</p>	<p>09. November 2016</p>	<p>A</p>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Abschnitt 5.1 der Lartruvo Fachinformation: Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC27 <u>Wirkmechanismus</u> Olaratumab ist ein Antagonist des PDGFRα (platelet derived growth factor receptor α bzw. Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor α), der auf Tumor- und Stromazellen exprimiert wird. Olaratumab ist ein zielgerichteter, rekombinanter, humaner, monoklonaler Antikörper vom Immunglobulin G Subklasse 1 (IgG1)-Typ, der spezifisch an PDGFRα bindet und damit Bindungen von PDGF AA, BB und CC und so die Rezeptor-Aktivierung verhindert. Als Ergebnis blockiert Olaratumab in vitro die Signalübertragung des PDGFRα auf Tumor- und Stromazellen. Zusätzlich zeigte Olaratumab in vivo eine Unterbrechung der PDGFRα-Signalübertragung in die Tumorzellen und damit eine Hemmung des Tumorwachstums. <u>Immunogenität</u> Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein immunogenes Potential. Insgesamt wurde in den klinischen Studienproben eine geringe Inzidenz sowohl von gegen den Wirkstoff gerichteten als auch von neutralisierenden Antikörpern beobachtet. <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u> Wirksamkeit und Sicherheit von Olaratumab wurden in einer multizentrischen Phase 1b/2-Studie bei Anthrazyklin-naiven Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenen Weichgewebesarkom, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet waren, untersucht. Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) oder Kaposi-Sarkom wurden nicht eingeschlossen. Der Phase-II-Abschnitt der Studie war eine randomisierte, offene Studie mit Olaratumab plus Doxorubicin versus Doxorubicin allein. Insgesamt wurden 133 Patienten randomisiert, davon erhielten 129 mind. eine Dosis der Studientherapie (64 im Arm Olaratumab plus Doxorubicin und 65 im Arm Doxorubicin). Die Patienten mussten ein histologisch oder zytologisch bestätigtes, fortgeschrittenes Weichgewebesarkom und einen ECOG-Performance-Status von 0 bis 2 haben.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach PDGFRα-Expression (positiv versus negativ), Anzahl an bereits erfolgten Therapielinien (0 versus 1 oder mehr vorherige Therapielinien), dem histologischen Tumortyp (Leiomyosarkom, Synovialsarkom und andere) und nach dem ECOG-Performance-Status (0 oder 1 versus 2).</p> <p>Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis randomisiert, um entweder Olaratumab (15 mg/kg) an Tag 1 und Tag 8 plus Doxorubicin (75 mg/m²) an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt bis zu 8 Zyklen zu erhalten oder Doxorubicin (75 mg/m²) allein an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt bis zu 8 Zyklen zu erhalten. Olaratumab und Doxorubicin wurden als intravenöse Infusion verabreicht. In beiden Behandlungsarmen durfte Dexrazoxan (dosierte in einem Verhältnis von 10:1 zur verabreichten Dosis an Doxorubicin) während der Zyklen 5 bis 8 an Tag 1 eines jeden Zyklus nach Ermessen des Prüfarztes gegeben werden, um mögliche Kardiotoxizitäten durch Doxorubicin zu reduzieren. Alle Patienten, die mehr als 4 Zyklen Doxorubicin erhalten hatten, bekamen Dexrazoxan. Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin konnten Olaratumab als Monotherapie bis zum Auftreten eines Tumorprogress, bis zum Tod oder nicht-akzeptabler Toxizität fortsetzen.</p> <p>Demographische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren zwischen beiden Behandlungsarmen des Phase-II-Abschnitts der klinischen Studie nahezu vergleichbar. Das mediane Alter lag bei 58 Jahren; 42 Patienten waren 65 Jahre oder älter. 86,4% waren Kaukasier. Mehr als 25 verschiedene Subtypen von Weichgewebesarkomen wurden in dieser Studie eingeschlossen. Die häufigsten waren Leiomyosarkome (38,4%), undifferenzierte pleomorphe Sarkome (18,1%) und Liposarkome (17,3%). Weitere Subgruppen waren kaum vertreten. Die Patienten hatten keine oder bis zu 4 vorhergehende Therapielinien zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten, aber noch keine Anthrazyklin-Therapie. Die Anzahl der Patienten, die eine weitere systemische Therapie nach Ende der Studie erhielten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. 10 Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und 5 Patienten aus dem Doxorubicin-Behandlungsarm erhielten lediglich eine Strahlentherapie nach Ende der Studientherapie. 3 Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und 1 Patient aus dem Doxorubicin-Behandlungsarm erhielten lediglich eine Operation nach Ende der Studientherapie. 2 Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und kein Patient aus dem Doxorubicin-Behandlungsarm erhielten sowohl eine Strahlentherapie als auch eine Operation nach Ende der Studientherapie.</p> <p>Die mediane kumulative Dosis von Doxorubicin betrug 487,6 mg/m² im Behandlungarm Olaratumab plus Doxorubicin und im Behandlungsarm Doxorubicin allein 299,6 mg/m². Der primäre Wirksamkeitsparameter war das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS), beurteilt durch den Prüfarzt. Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsparameter waren Gesamtüberleben und die objektive Ansprechrate (siehe Tabelle 3). Die Studie erreichte ihr primäres Zielkriterium (PFS). Das PFS gemäß einer verblindeten, unabhängigen post-hoc-Analyse betrug 8,2 Monate vs. 4,4 Monate; HR = 0,670; p = 0,1208. Das Gesamtüberleben war im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin im Vergleich zur Behandlung mit Doxorubicin allein in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert. Die Hauptanalyse wurde in den folgenden zwei Subgruppen durchgeführt: Leiomyosarkome (LMS) und nicht-LMS (sonstige). Die Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben wird in Abbildung 2 gezeigt. Der Unterschied in der objektiven Ansprechrate [komplettes Ansprechen (CR) + partielles Ansprechen (PR)], beurteilt durch den Prüfarzt, war statistisch nicht signifikant (18,2% bei Patienten, die auf Olaratumab plus Doxorubicin randomisiert wurden, versus 11,9% bei auf Doxorubicin allein randomisierten Patienten).</p> <p>Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 3 und Abbildung 1 und 2 der Fachinformation gezeigt.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GIST: gastrointestinaler Stromatumor (gastrointestinal stromal tumor); HR: Hazard Ratio; IgG1: Immunglobulin G1; KI: Konfidenzintervall; CR: komplettes Ansprechen; LMS: Leiomyosarkom; PDGF: Thrombozytenwachstumsfaktor (Platelet Derived Growth Factor); PDGFRα: Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor α (Platelet Derived Growth Factor Receptor α); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression free survival); PR: partielles Ansprechen</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Fortgeschrittenes Weichgewebesarkom, Kombination mit Doxorubicin, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung geeignet sind und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	Nicht zutreffend ^b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Olaratumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2).</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Olaratumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. März 2015 stattgefunden (Vorgang: 2014-B-135). Dessen Niederschrift bestätigt die zuvor genannten Sonderregelungen bei der Bewertung von Orphan Drugs und das Erfordernis, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Olaratumab wurde auf Grundlage einer randomisierten Phase-Ib/II-Studie zugelassen, in der Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin im Vergleich zu Doxorubicin beim fortgeschrittenen Weichgewebesarkom untersucht wurde und damit die Basis für die Erstellung dieses Dossiers darstellt.

Der Orphan Drug Status von Olaratumab für die Therapie des Weichgewebesarkoms wurde auf Grundlage aktueller Prävalenzzahlen und eines gezeigten signifikanten Nutzens im Rahmen der Zulassung durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin versus (vs.) Doxorubicin wurde in einer Phase-Ib/II-Studie bei Anthrazyklin-naiven Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet waren, untersucht und der randomisierte Phase-II-Teil der Studie für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Kombination Olaratumab+Doxorubicin hat das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Weichgewebesarkom klinisch relevant und statistisch signifikant gegenüber einer Doxorubicin-Monotherapie um 11,8 Monate verbessert. Im Olaratumab+Doxorubicin-Arm lag das mediane OS bei 26,5 Monaten vs. 14,7 Monaten unter Doxorubicin. Das Hazard Ratio (HR) betrug 0,46 ([95%-KI]: 0,30;0,71; p=0,0003) und zeigte damit einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis und unterstreichen die Robustheit dieses Vorteils. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine frühe Trennung der Behandlungsgruppen, die über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie erhalten bleibt. Diese sehr bedeutsame und hochsignifikante Verlängerung des OS ist grundsätzlich das bislang beste in einer Erstlinien-Therapiestudie erreichte Ergebnis bei fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen.

Im Olaratumab+Doxorubicin-Arm lag der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS; Beurteilung durch den Prüfarzt) mit 6,6 Monaten um 2,5 Monate höher als im Doxorubicin-Arm mit 4,1 Monaten (HR [95%-KI]: 0,67 [0,44;1,02]; p=0,0616). Die Studie erfüllte damit den im Studienprotokoll a priori definierten Signifikanzwert von p=0,2 und zeigt einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie. Patienten, die mit Olaratumab+Doxorubicin behandelt wurden, hatten ein um 32,8% reduziertes Risiko für eine Progression oder Tod im Vergleich zum Doxorubicin-Arm. Die Ergebnisse des Independent Review sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Hauptanalyse und bestätigen diese.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Phase-II-Teil der Studie nicht erfasst und werden im Rahmen einer bereits vollständig rekrutierten, laufenden Phase-III-Studie erhoben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse (UE): Die mediane Behandlungsdauer im Olaratumab+Doxorubicin-Arm war für Olaratumab deutlich länger als im Doxorubicin-Arm und die Wahrscheinlichkeit, ein UE zu beobachten, deutlich erhöht. Daher wurde auch die Zeit bis zum ersten Auftreten (TTE, Time to Event) eines UE bestimmt.

Bei Betrachtung der Gesamtraten an UE, einschließlich der häufigsten UE \geq Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-) Grad 3, zeigten sich weder für den Anteil an Patienten mit UE noch für die TTE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ausschließlich im Doxorubicin-Arm wurde das Ereignis Tod aufgrund eines UE beobachtet. Vier Todesfälle traten innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Doxorubicin-Dosis auf. Ein Todesfall trat auf, nachdem der Patient eine nachfolgende Olaratumab-Monotherapie erhalten hat. Insgesamt zeigte sich für die UE mit Tod innerhalb von 30 Tagen nach letzter Gabe der Studienmedikation ein für die Risikodifferenz (RD) statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Olaratumab+Doxorubicin-Kombinationstherapie (RD [95%-KI]: -0,08 [-0,14;-0,01]).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Fortgeschrittenes Weichgewebesarkom, Kombination mit Doxorubicin, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung geeignet sind und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wird auf Basis des randomisierten Phase-II-Teils der klinischen Phase-Ib/II-Studie I5B-IE-JGDG bestimmt.

Olaratumab wurde in Kombination mit Doxorubicin zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom zugelassen, die für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) nicht geeignet sind, und die zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden.

Im Olaratumab+Doxorubicin-Arm lag das mediane OS mit 26,5 Monaten um 11,8 Monate höher als im Doxorubicin-Arm mit einem medianen OS von 14,7 Monaten. Das HR lag bei 0,46 ([95%-KI]: 0,30;0,71; p=0,0003) und zeigte damit einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis und unterstreichen die Robustheit dieses Vorteils. Diese sehr bedeutsame und hochsignifikante Verlängerung des medianen OS ist grundsätzlich das bislang beste in einer Erstlinien-Therapiestudie erreichte Ergebnis bei fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen. In Anbetracht der in diesem Ausmaß bisher nicht erreichten, großen und nachhaltigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ist folglich für den Endpunkt **Gesamtüberleben** ein **erheblicher** Zusatznutzen abzuleiten.

Im Olaratumab+Doxorubicin-Arm lag das PFS mit 6,6 Monaten um 2,5 Monate höher als im Doxorubicin-Arm mit 4,1 Monaten. Das HR lag bei 0,67 ([95% KI]: 0,44;1,02; p=0,0616), womit die Studie den im Studienprotokoll a priori definierten Signifikanzwert von p=0,2 erfüllt und einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie zeigt. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten das Ergebnis der primären Analyse und unterstreichen die Robustheit dieses Vorteils.

Für das **PFS** ist für die Kombination Olaratumab+Doxorubicin ein patientenrelevanter Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Doxorubicin mit einem **beträchtlichen** Zusatznutzen abzuleiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Betrachtung der UE ist grundsätzlich die mehr als doppelt so lange Behandlungsdauer und Exposition im Olaratumab+Doxorubicin-Arm zu berücksichtigen, weshalb die zeitadjustierte Analyse als primäre Analyse zur Herleitung eines geringeren oder größeren Schadens herangezogen wird. Es zeigten sich hinsichtlich der Gesamtrate der UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bzgl. der schwerwiegenden UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich teils numerische, aber nicht statistisch signifikante Vorteile für Olaratumab+Doxorubicin.

Für die UE (HR [95%-KI]: 1,12 [0,79;1,58]), die SUE (HR [95%-KI]: 0,70 [0,39;1,24]), die UE CTC Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 1,10 [0,73;1,66]), die Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Studienmedikamente führte (HR [95%-KI]: 0,56 [0,23;1,38]), sowie für UE Grad ≥ 3 , die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftraten (keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen), konnte somit **kein geringerer oder größerer Schaden** abgeleitet werden.

Nur im Doxorubicin-Arm wurde das Ereignis Tod aufgrund eines UE beobachtet. Vier von fünf Todesfällen traten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Doxorubicin-Dosis auf. Im Doxorubicin-Arm trat ein Todesfall auf, kurz nachdem der Patient eine gemäß Studienprotokoll erlaubte, anschließende Olaratumab-Monotherapie erhalten hatte. Da diese Ereignisse nur bei Patienten des Doxorubicin-Arms auftraten zeigte sich im RD ein statistisch signifikanter Unterschied für das **UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation** (RR [95%-KI]: 0,09 [0,01;1,64]; RD [95%-KI]: -0,08 [-0,14;-0,01]). Da die RD einen signifikanten Vorteil zeigt, wurde der **geringere Schaden als nicht quantifizierbar** eingestuft.

In der Gesamtheit betrachtet zeigt der auf Endpunktebene abgeleitete Zusatznutzen einen Zusatznutzen für die Behandlung von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin, dessen Ausmaß als **erheblich** eingestuft werden kann (medianer Vorteil im OS 11,8 Monate). Insbesondere die in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte, große und nachhaltige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und für das zugelassene Therapiegebiet gleichzeitig klinisch hochrelevante Verlängerung des OS sowie ein verbessertes PFS unterstützen diese Aussage.

Bei den UE zeigen sich auf der einen Seite keine Nachteile für Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin, auf der anderen Seite teilweise numerische Vorteile bei einzelnen Endpunkten. Zudem ergibt sich für den Endpunkt UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation ein **geringerer Schaden mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**, welcher den deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben nochmal bestätigt.

Aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils von fast einem Jahr, sowie des hohen therapeutischen Bedarfs, stellt die Kombinationstherapie mit Olaratumab+Doxorubicin eine erhebliche Verbesserung der Behandlung beim fortgeschrittenen Weichgewebesarkom dar.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Als Sarkome werden maligne mesenchymale Tumore bezeichnet, die grob in Weichgewebe- und Knochensarkome unterteilt werden. Die durch die Olaratumab-Zulassung nicht abgedeckten Knochensarkome sowie die Gruppe der gastrointestinalen Stromatumore (Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST) werden im Dossier nicht betrachtet.

Die relevante Zielpopulation für eine Olaratumab-Kombinationstherapie mit Doxorubicin sind damit erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden. Die Weichgewebesarkome stellen eine heterogene Tumorentität dar, die in mindestens 50 histologische Subtypen unterteilt werden kann. Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung gilt eine Chemotherapie als Standardtherapie.

Bei Olaratumab handelt es sich um eine neue Therapieoption für die Behandlung des fortgeschrittenen Tumorstadiums, die als Ergänzung zur Chemotherapie (Doxorubicin) verabreicht wird.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Weichgewebesarkome als eine seltene Erkrankung stellen in Verbindung mit der klinisch-histopathologischen Komplexität weiterhin eine große therapeutische Herausforderung dar. Die schlechte Prognose der Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium (medianes OS von etwa zwölf Monaten) und die nur eingeschränkten Therapiemöglichkeiten für die Systemtherapie mit praktisch keinen Fortschritten in den letzten Jahrzehnten, insbesondere in der Erstlinien-Therapie, zeigen den hohen therapeutischen Bedarf für die Patientenpopulation auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Anthrazyklin Doxorubicin gilt für die Mehrzahl der Patienten als Standard in der Erstlinien-Therapie und zeigt ein OS von etwa einem Jahr. Kombinationstherapien konnten zwar ein höheres Tumoransprechen, aber kein längeres OS zeigen. Die Toxizitäten der vorhandenen Therapieoptionen begrenzen die Einsatzmöglichkeiten von u. a. Doxorubicin.

Alle weiteren zugelassenen Substanzen wie Trabectedin, Pazopanib und Eribulin werden ab der Zweitlinie nach Versagen einer anthrazyklinbasierten Erstlinien-Therapie eingesetzt. Sie stehen entweder nur für bestimmte histologische Subtypen zur Verfügung oder konnten in Studien keine Verlängerung des OS nachweisen.

Die Zulassung wurde aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Patientenpopulation in einem beschleunigten Zulassungsverfahren erteilt. Aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils von fast einem Jahr sowie des hohen therapeutischen Bedarfs, stellt die Kombinationstherapie mit Olaratumab+Doxorubicin, mit den entweder nicht schwerwiegenden oder klinisch beherrschbaren Nebenwirkungen (NW), eine erhebliche Verbesserung der Behandlung beim fortgeschrittenen Weichgewebesarkom dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Fortgeschrittenes Weichgewebesarkom, Kombination mit Doxorubicin, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung geeignet sind und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	1.238-1.376

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Fortgeschrittenes Weichgewebesarkom, Kombination mit Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung geeignet sind und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	erheblich	1.238-1.376

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Fortgeschrittenes Weichgewebesarkom, Kombination mit Doxorubicin	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> Arzneimittelkosten 145.301,94 € GKV-Leistungen 4.012,06 € <u>Gesamtkosten</u> 149.314,00 €	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 184.850.732,00 € 205.456.064,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>standardisiert auf 1 Jahr</u>
184.850.732,00 € 205.456.064,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Fortgeschrittenes Weichgewebesarkom, Kombination mit Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung geeignet sind und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> Arzneimittelkosten 145.301,94 € GKV-Leistungen 4.012,06 € <u>Gesamtkosten</u> 149.314,00 €	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 184.850.732,00 € 205.456.064,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>standardisiert auf 1 Jahr</u>
184.850.732,00 € 205.456.064,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Fortgeschrittenes Weichgewebesarkom	Formal nicht zutreffend. Zur Berechnung der Kosten wird zur Vollständigkeit und besseren Übersicht die Vergleichstherapie aus der zulassungsrelevanten Studie, Doxorubicin aufgeführt.	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung geeignet sind und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> Arzneimittelkosten 2.880,36 € GKV-Leistungen 1.067,12 € <u>Gesamtkosten</u> 3.947,48 €	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 4.886.980,24 € - 5.431.732,48 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Olaratumab sind detailliert in der Fachinformation (FI), Gebrauchsinformation sowie im EU-Risiko-Management-Plan (EU-RMP) dargelegt und werden anhand von Auszügen dargestellt.

Die Initiierung und Überwachung der Therapie mit Olaratumab muss durch einen in der Onkologie erfahrenen Arzt erfolgen. Patienten sollten während der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer infusionsbedingten Reaktion (IR) überwacht werden. Es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

Empfohlene Dosierung von Olaratumab

15 mg/kg Körpergewicht mittels i. v. Infusion an Tag 1 und 8 jedes 3-wöchigen Zyklus bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität. Lartruvo wird in Kombination mit Doxorubicin (Tag 1 jedes Zyklus im Anschluss an die Lartruvo-Infusion) für bis zu acht Zyklen der Behandlung verabreicht, gefolgt von Lartruvo-Monotherapie bei Patienten, deren Erkrankung nicht fortgeschritten ist.

Prämedikation

Erster Zyklus: Tag 1 und 8 Prämedikation mit einem H1-Antagonisten (wie z. B. Diphenhydramin) und Dexamethason (oder einem äquivalenten Arzneimittel) i. v. Nachfolgende Zyklen: H1-Antagonisten i. v. jeweils 30-60 Minuten vor jeder Dosis von Olaratumab.

Dosisanpassungen bzw. eine Therapieunterbrechung/ein Therapieabbruch für Olaratumab

Gemäß FI bei folgenden Ereignissen:

- IR
- Anderen nicht-hämatologische Toxizitäten
- Neutropenie

Hinweise sind bzgl. folgender Situationen/Patientengruppen zu beachten:

- Ältere (>65 Jahre)
- Patienten mit Nierenfunktions- oder Leberfunktionseinschränkung
- Kinder und Jugendliche

Nach der Verdünnung mit 9 mg/mL (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung wird Olaratumab als i. v. Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Bestandteile.

Besondere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und ggf. Überwachung

Gemäß FI bzgl. folgender Situationen zu beachten:

- IR
- Neutropenie
- Hämorrhagische Ereignisse
- Patienten mit Anthrazyklin-Vorbehandlung
- Natriumkontrollierte Diät
- Kardiotoxizität
- Leberfunktionseinschränkung

Wechselwirkungen

Die Gabe von Lebend- oder attenuierten Lebendimpfstoffen an durch Chemotherapie immunsupprimierte Patienten kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Impfungen mit einem Lebendimpfstoff sollten vermieden werden.

Verkehrstüchtigkeit

Olaratumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit/Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**NW**

Im Behandlungsarm Olaratumab+Doxorubicin waren die meisten schwerwiegenden (Grad ≥ 3) NW Neutropenie und muskuloskelettale Schmerzen.

Die am häufigsten auftretenden NW waren Übelkeit, muskuloskelettale Schmerzen, Neutropenie und Mukositis. Die häufigsten NW, die zum dauerhaften Behandlungsabbruch führten, waren IR und Mukositis.

Die für Doxorubicin bekannten Toxizitäten, die in der Kombination von Olaratumab+Doxorubicin beobachtet wurden, beinhalteten Müdigkeit, Anämie, Thrombozytopenie und Alopezie.

Für Empfehlungen zur Dosisanpassung, zur kardialen Überwachung sowie der Leberfunktion und NW von Doxorubicin wird auf die Doxorubicin-FI verwiesen.

Um Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Olaratumab in der Behandlung des fortgeschrittenen Weichgewebesarkom weiter zu bestätigen, soll der Zulassungsinhaber den Abschlussbericht der klinischen Phase-III-Studie JGDJ einreichen.