

IQWiG-Berichte – Nr. 604

Niraparib (Ovarialkarzinom) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G17-15
Version: 1.0
Stand: 12.03.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Niraparib (Ovarialkarzinom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.12.2017

Interne Auftragsnummer:

G17-15

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Carolin Weigel
- Sarah Mostardt
- Sonja Schiller

Schlagwörter: Niraparib, Ovarialtumoren, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Niraparib, Ovarian Neoplasms, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten.....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	10
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	11
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	11
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ESMO	European Society for Medical Oncology
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Niraparib (Zejula) ist ein Arzneimittel zur Behandlung des Ovarialkarzinoms. Niraparib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des Ovarialkarzinoms nachvollziehbar und plausibel dar. Gemäß internationaler Klassifikationen und der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ werden Ovarial-, Tuben- und Karzinome des Peritoneums seit 2014 gemeinsam klassifiziert und übergreifend unter dem Begriff Ovarialkarzinom zusammengefasst [2-4].

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zulassung, wonach Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet [5].

3.1.2 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation über 3 Berechnungsböcke mit jeweils mehreren Schritten her.

Patientinnen mit einem high-grade serösen Karzinom der Ovarien mit einem platin-sensiblen Rezidiv, die sich nach einer platinbasierten Zweitlinie in Remission (komplett oder partiell) befinden

- Schritt 1: Der pU entnimmt die 5-Jahres-Prävalenz mit 20 958 Patientinnen für die ICD-10-Diagnose C56 (Eierstockkrebs) dem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 des Robert Koch-Instituts (RKI) (Stichtag 31.12.2013) [6].
- Schritt 2: Der pU überträgt die 5-Jahres-Überlebensrate des RKI von 41 % [6] auf die 5-Jahres-Prävalenz und bestimmt eine Anzahl von 8593 Patientinnen mit der ICD-10-Diagnose C56.
- Schritt 3 und 4: Auf Basis von Angaben in der S3-Leitlinie nimmt der pU an, dass es sich bei 75 % um Karzinome der FIGO-Stadien II bis IV handelt [2]. Den Anteil an high-grade serösen Karzinomen an Karzinomen der Stadien II bis IV beziffert er mit 80 % und belegt dies mit einer Angabe aus der Clinical Practice Guideline der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2013 [7].
- Schritt 5: Der pU geht davon aus, dass 68,4 % dieser Patientinnen zuvor auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen habe und somit als platinsensibel gelten. Der pU entnimmt den Anteil einer explorativen Analyse aus dem Jahr 2012, in der 3 prospektive,

randomisierte Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms aus den Jahren 1995 bis 2002 hinsichtlich der Auswirkungen der Zweit- bis Sechstlinientherapie auf das Überleben von Patientinnen mit Rezidiv ausgewertet wurden [8]. In die Analyse eingeschlossen wurden 1620 Patientinnen von denen Informationen über die Folgebehandlungen nach dem 1. Rezidiv vorlagen.

- Schritt 6 und 7: Des Weiteren geht der pU davon aus, dass 66,8 % dieser Patientinnen nach der 1. Therapielinie ein Rezidiv entwickeln. Den Anteil der Patientinnen mit Tumoransprechen (komplett oder partiell) in der 2. Therapielinie berechnet der pU mit einem Anteil von 56,8 %. Die beiden Anteile entnimmt er einem Dokument von Kantar Health [9].

Unter Berücksichtigung der genannten Anteile geht der pU von einem Zwischenergebnis von 1339 Patientinnen aus.

Patientinnen mit höheren Therapielinien

- Schritt 8 bis 10: Um auch platinensible Patientinnen mit einem Ansprechen nach der 3. oder höheren Therapielinie zu berücksichtigen, greift der pU aufgrund fehlender publizierter Daten auf Informationen der Zulassungsstudie NOVA zurück. Er beschreibt, „dass ein Anteil von 65,9 % der Patientinnen Niraparib nach der 2. platinbasierten Therapie erhielten und 33,7 % der Patientinnen [zuvor] mehr als zwei Therapielinien erhalten hatten“. Daher geht der pU davon aus, dass das Zwischenergebnis von 1339 Patientinnen dem Anteil von 65,9 % der Patientinnen mit 2 Therapielinien entspricht und ermittelt dementsprechend über den Anteil von 33,7 % zusätzlich 685 Patientinnen mit mehr als 2 Therapielinien.

Mittels Addition weist er 2024 Patientinnen mit höheren Therapielinien aus.

Patientinnen mit Peritoneal- und Eileiterkarzinom

- Schritt 11 bis 14: Da die Zulassung neben Patientinnen mit Ovarialkarzinom auch Patientinnen mit Peritoneal- und Eileiterkarzinom umfasst, die nicht in der ICD-10-Diagnose C56 enthalten sind, entnimmt der pU der Zulassungsstudie NOVA die jeweiligen Anteile an Patientinnen mit Ovarialkarzinom (83,7 %), Peritonealkarzinom (7,9 %) und Eileiterkarzinom (8,2 %). Die zuvor ausgewiesene Anzahl von 2024 Patientinnen mit Ovarialkarzinom setzt er mit dem Anteil von 83,7 % gleich und ermittelt zusätzliche 192 Patientinnen mit Peritonealkarzinom sowie 199 Patientinnen mit Eileiterkarzinom. Dies führt zu einer Summe von 2415 Patientinnen mit Ovarial-, Peritoneal- oder Eileiterkarzinom.
- Schritt 15: Diese Anzahl erweitert der pU um eine „Unsicherheitspanne“ von ± 10 % zu einer Untergrenze von 2174 und einer Obergrenze von 2657 Patientinnen im Anwendungsgebiet.

Zuletzt setzt der pU für Frauen einen GKV-Anteil von 89,6 % [10,11] an und weist 1948 bis 2381 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Bei unterschiedlichen Schritten ergeben sich jedoch Unklarheiten hinsichtlich des methodischen Vorgehens.

Zu Schritt 1: Die vom RKI ausgewiesene 5-Jahres-Prävalenz berücksichtigt keine Patientinnen, die bereits vor mehr als 5 Jahren erkrankt sind und stellt damit tendenziell eine Unterschätzung der Ausgangspopulation dar. Dies betrifft jedoch vermutlich nur sehr wenige Patientinnen.

Zu Schritt 2: Der pU überträgt die 5-Jahres-Überlebensrate auf die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2013. Laut RKI beschreibt die 5-Jahres-Prävalenz die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag lebenden Personen, die innerhalb der 5 vorhergehenden Jahre erkrankt sind. Daher ist dieser Schritt überflüssig und führt zu einer Unterschätzung.

Zu Schritt 3: Aus der Fachinformation lässt sich keine Einschränkung auf Patientinnen mit Stadium II bis IV ableiten. Aus der S3-Leitlinie geht hervor, dass auch Patientinnen im Stadium I für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen [2].

Zu Schritt 4: Der Anteil an high-grade serösen Karzinomen an Karzinomen der Stadien II bis IV von 80 % [7] bezieht sich auf invasiv seröse Karzinome, zu denen neben high-grade auch low-grade seröse Karzinome zählen können [4]. Daher ist dieser Anteil vermutlich überschätzt.

Zu Schritt 5: Den Anteil der platinsensiblen Patientinnen in Höhe von 68,4 % entnimmt der pU einer nachträglichen Analyse von 3 randomisierten klinischen Phase-III-Studien aus den Jahren 1995 bis 2002 [8]. Klinische Studien sind jedoch aufgrund der definierten Ein- und Ausschlusskriterien nur bedingt geeignet, um repräsentative Aussagen zum Therapieverlauf für alle Patientinnen abzuleiten. Der berichtete Anteil bezieht sich zudem nicht nur auf Patientinnen mit einem high-grade serösen Karzinom, sondern auf alle Patientinnen mit mindestens 1 Rezidiv nach der Erstlinientherapie, für welche Angaben zur Folgetherapie verfügbar waren. Aufgrund dieser Einschränkungen ist der angegebene Anteil als unsicher anzusehen.

Zu Schritt 6: Der angesetzte Anteil von 66,8 % für Patientinnen, die nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv entwickeln kann in der angegebenen Quelle nicht nachvollzogen werden. Zudem erscheint dieser Anteil inhaltlich bereits mit Schritt 5 abgedeckt.

Zu Schritt 7: Auch dieser Anteil von 56,8 % für Patientinnen mit Tumoransprechen (komplett oder partiell) in der 2. Therapielinie kann in der angegebenen Quelle nicht nachvollzogen werden.

Zu Schritt 8 und 9: Die angegebenen Anteilswerte von 65,9 % für Patientinnen in der 2. Therapielinie und 33,7 % für Patientinnen mit mehr als 2 Therapielinien können anhand der Charakterisierung der Studienpopulation der Zulassungsstudie NOVA wie sie in Modul 4 A

berichtet wird nicht nachvollzogen werden. Nachberechnungen führen zu Anteilen in Höhe von 68,17 % bzw. 31,46 %.

Zu Schritt 12 und 13: Auf Basis der Angaben im Modul 4 A ergibt sich für Patientinnen mit Peritonealkarzinom und für Patientinnen mit Eileiterkarzinom jeweils ein geringfügig abweichender Anteil.

Zu Schritt 15: Der pU liefert keine Begründung für die angesetzte Größe der Unsicherheitsspanne von ± 10 %.

Aus den oben ausgeführten Gründen ist die angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet, wobei aufgrund der Vielzahl der angesetzten Anteilswerte und kombinierten Rechenschritte Ausmaß und Richtung der Unsicherheit nicht bestimmt werden können.

Alternativ lassen sich die Schritte 1 bis 7 wie folgt berechnen:

Ausgehend von der Inzidenz für das Jahr 2014 des RKI [12] mit 7250 Patientinnen mit der ICD-10-Diagnose C56 (Eierstockkrebs), lassen sich folgende Anteilswerte aus einem vergleichbaren Anwendungsgebiet heranziehen [13]:

- 78,7 % für den Anteil epithelialer an allen malignen Ovarialtumoren ohne Borderline-Tumore [14],
- 22,4 % für Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms,
- 81,2 % für Patientinnen mit einem 1. platinsensitiven Rezidiv, die erneut chemotherapeutisch behandelt werden,
- davon 78,5 % mit einer platinhaltigen Chemotherapie und
- ein Anteil von ca. 30 % für die Patientinnen, die anschließend eine weitere platinhaltige Rezidivtherapie erhalten.

Der 1. Anteilswert stammt aus einer zwischen 1992 und 1997 in den USA durchgeführten epidemiologischen Studie mit Daten von 67 746 neu an Ovarialkarzinom erkrankten Frauen [14]. Alle weiteren Anteilswerte stammen aus einer Versorgungsstrukturanalyse zur Therapie des Ovarialkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) auf Basis der AGO Qualitätssicherung (QS-OVAR) und basieren auf einer Erstdiagnose im Jahr 2004 beziehungsweise 2008 und eines Beobachtungszeitraums von 4 Jahren ab Diagnose [13].

Werden anschließend die Patientinnen mit platinhaltiger Zweitlinientherapie zur Bestimmung einer Untergrenze herangezogen und die Anzahl der Patientinnen mit weiteren Folgetherapien

zur Bestimmung einer Obergrenze zusätzlich addiert, ergibt sich als Zwischenergebnis eine Spanne von 815 bis 1059 Patientinnen.

Auf Basis der Angaben in Modul 4 A für die Verteilung der Diagnose Ovarial-, Peritoneal- und Eileiterkarzinom innerhalb der Studienpopulation der Zulassungsstudie NOVA lassen sich für den Berechnungsblock Patientinnen mit Peritoneal- und Eileiterkarzinom folgende Anteile nachberechnen: 83,73 % für Patientinnen mit Ovarialkarzinom, 8,14 % für Patientinnen mit Peritonealkarzinom und 7,96 % für Patientinnen mit Eileiterkarzinom. Unter der Annahme, dass das oben genannte Zwischenergebnis 83,73 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom entspricht, lassen sich zusätzliche 79 bis 103 Patientinnen mit Peritonealkarzinom und 77 bis 101 Patientinnen mit Eileiterkarzinom berechnen und somit in Summe 971 bis 1263 Patientinnen mit Ovarial-, Peritoneal- und Eileiterkarzinom.

Nach Ansatz des GKV-Anteils für Frauen von 89,6 % lassen sich 870 bis 1131 GKV-versicherte Patientinnen berechnen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich diese Angaben ausschließlich auf die Inzidenz beziehen und daher zur Ermittlung der Prävalenz mit der mittleren Überlebensdauer der Zielpopulation multipliziert werden müsste.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU prognostiziert auf Basis der Neuerkrankungszahlen der Jahre 2004 bis 2014 die Entwicklung der Prävalenz für die Jahre 2018 bis 2022. Datengrundlage ist eine Auswertung der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Auf Basis dieser Auswertung geht der pU von einer jährlichen Abnahme der Neuerkrankungen und auch der Prävalenz aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angabe des pU zur Behandlungsdauer von Niraparib entspricht der Fachinformation [5]. Laut Fachinformation wird Niraparib im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie verabreicht, sofern eine Remission (komplett oder partiell) erreicht wurde. Die Fachinformation empfiehlt die Behandlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression fortzuführen. Aus diesem Grund nimmt der pU eine kontinuierliche Behandlung an.

3.2.2 Verbrauch

Gemäß Fachinformation wird Niraparib 1-mal täglich mit einer Dosierung von 300 mg verabreicht [5]. Der pU gibt eine Spanne von 200 mg bis 300 mg täglich an. Er verweist dabei auf die in der Fachinformation verankerte Möglichkeit zur Dosisanpassungen bei

Nebenwirkungen beziehungsweise geringerer Anfangsdosierung bei einem Körpergewicht von unter 58 kg sowie Dosisanpassungen im Rahmen der Zulassungsstudie.

3.2.3 Kosten

Niraparib ist mit Stand vom 15.12.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar und in 2 unterschiedlichen Packungsgrößen mit jeweils 56 oder 84 Hartkapseln erhältlich. Die vom pU angegebenen Kosten sind überschätzt, weil der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % gemäß § 130a SGB V vom pU fehlerhaft ausgewiesen wurde.

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die Packungsgröße mit 56 Hartkapseln Kosten in Höhe von 7448,18 € und für die Packungsgröße mit 84 Hartkapseln Kosten in Höhe von 11 145,84 €

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation. Laut deren Angabe „wird während des ersten Monats der Behandlung die 1-mal wöchentliche Anfertigung eines vollständigen Blutbilds empfohlen, gefolgt von monatlichen Kontrollen über die folgenden 10 Monate der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen“ [5]. Der pU operationalisiert dies, indem er die Kosten für eine regelmäßige Erhebung des Blutbilds gemäß Ziffer 32122 des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) mit Kosten in Höhe von 1,10 € ansetzt [15]. Er unterscheidet dabei zwischen der notwendigen Anzahl der Untersuchungen im 1. Behandlungsjahr und in den Folgejahren. Für das 1. Behandlungsjahr setzt er 15 Blutuntersuchungen an und für die Folgejahre die Kosten für 3 bis 6 Untersuchungen, obwohl er von 2 bis 4 notwendigen Untersuchungen ausgeht. Den laut Fachinformation durchzuführenden Schwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung für alle Frauen im gebärfähigen Alter berücksichtigt der pU nicht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen aufgrund folgender Berechnungsfehler eine Unterschätzung der Untergrenze sowie eine Überschätzung der Obergrenze dar:

- die Berechnung basiert insgesamt auf einem fehlerhaften Herstellerrabatt,
- der pU rundet die Anzahl der benötigten Packungen auf,
- für die Untergrenze setzt er einen Verbrauch von lediglich 200 mg Niraparib täglich an und
- die Untergrenze für das 1. Jahr und die Folgejahre berechnet der pU jeweils auf Basis der kleineren Packungsgröße mit 56 Stück.

Eine Neuberechnung auf Basis einer Dosierung von 300 mg Niraparib täglich ergibt Arzneimittelkosten pro Patientin und Jahr in Höhe von 145 294 €

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Zahlenangaben zu einem Versorgungsanteil. Er weist unter anderem auf die Kontraindikationen, die möglichen Therapieabbrüche auf Basis der Zulassungsstudien, mögliche Dosisreduktionen und die Tatsache hin, dass Niraparib „überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich eingesetzt werden wird“.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aufgrund von Unklarheiten hinsichtlich des methodischen Vorgehens des pU besteht Unsicherheit für die angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Unter Verwendung alternativer Quellen aus einer Dossierbewertung in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet lassen sich 870 bis 1131 GKV-versicherte Patientinnen berechnen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich diese Angaben ausschließlich auf die Inzidenz beziehen und daher zur Ermittlung der Prävalenz mit der mittleren Überlebensdauer der Zielpopulation multipliziert werden müsste.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung der Untergrenze sowie eine Überschätzung der Obergrenze dar. Eine Neuberechnung auf Basis einer Dosierung von 300 mg Niraparib täglich und unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts in Höhe von 7 % gemäß § 130a SGB V ergibt Arzneimittelkosten pro Patientin und Jahr in Höhe von 145 294 €

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Niraparib wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Niraparib	erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	1948–2381	Aufgrund von Unklarheiten hinsichtlich des methodischen Vorgehens des pU besteht Unsicherheit für die angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation, wobei aufgrund der Vielzahl der angesetzten Anteilswerte und kombinierten Rechenschritte Ausmaß und Richtung der Unsicherheit nicht bestimmt werden können. Unter Verwendung alternativer Quellen aus einer Dossierbewertung im vergleichbaren Anwendungsgebiet lassen sich 870 bis 1131 GKV-Versicherte Patientinnen berechnen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich diese Angaben ausschließlich auf die Inzidenz beziehen und daher zur Ermittlung der Prävalenz mit der mittleren Überlebensdauer der Zielpopulation multipliziert werden müsste.
a: Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in €	Kommentar
Niraparib	erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	1. Jahr: 105 332,06– 157 601,06 Folgejahre: 105 318,86– 157 591,16	Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung der Untergrenze sowie eine Überschätzung der Obergrenze dar. Eine Neuberechnung auf Basis einer Dosierung von 300 mg Niraparib täglich und unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts in Höhe von 7 % gemäß § 130a SGB V ergibt Arzneimittelkosten pro Patientin und Jahr in Höhe von 145 294 € Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Langversion 2.1; AWMF-Registernummer 032/035OL. 2017.
3. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P et al. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: the New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd 2015; 75(10): 1021-1027.
4. Diebold J. Seröse Tumoren des Ovars. Pathologe 2014; 35(4): 314-321.
5. Tesaro. Zejula 100 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 25.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
7. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24(Suppl 6): vi24-vi32.
8. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol 2012; 23(10): 2605-2612.
9. Kantar Health. Treatment architecture: Western Europe; ovarian cancer. 2017.
10. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. 2017.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2016. 2017.
12. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-05 [online]. 19.08.2015 [Zugriff: 03.09.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 320). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-05_Olaparib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
14. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992–1997. Cancer 2003; 97(10 Suppl): 2615-2630.

15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen. 2017. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.