

IQWiG-Berichte – Nr. 320

**Olaparib –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G15-05
Version: 1.0
Stand: 19.08.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Olaparib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.06.2015

Interne Auftragsnummer:

G15-05

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Volker Heilmann, Praxis Günzburg, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Miriam Luhn
- Andreas Gerber-Grote

Schlagwörter: Olaparib, Ovarialtumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Olaparib, Ovarian Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

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 Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	8
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	8
4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	9
5 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	10
5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	11
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
6 Literatur	12
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Olaparib.....	8
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	10
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
BRCA	Breast Cancer Gene (Brustkrebsgene 1 und 2)
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
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
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Olaparib (Lynparza) ist ein Medikament zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 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 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

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.

² 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 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Ovarialkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation als erwachsene Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines Breast Cancer Gene (BRCA)-mutierten (Keimbahn und / oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) [2].

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU ermittelt zunächst in mehreren Schritten den Anteil der neuerkrankten Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die im Laufe der Erkrankung in das Indikationsgebiet von Olaparib fallen:

- Die Anteile epithelialer Formen (91,2 %) und darunter nicht zu berücksichtigender Borderline-Tumore (12,5 %) entnimmt der pU einer zwischen 1992 und 1997 in den USA durchgeführten epidemiologischen Studie mit Daten von 67 746 neu an Ovarialkarzinom erkrankten Frauen [3]. Somit geht der pU davon aus, dass 78,7 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom für die weitere Bestimmung der Zielpopulation infrage kommen.
- Für die nächsten Schritte wird eine Versorgungsstrukturanalyse zur Therapie des Ovarialkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) herangezogen [4]. Diese stellt Daten von jeweils im 3. Quartal 2004, 2008 und 2012 primär diagnostizierten Patientinnen mit epitheliale invasivem Ovarialkarzinom (n = 763, 881 und 940) bereit. Der Anteil der Patientinnen mit platin sensitivem Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms ist mit 22,4 % innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 4 Jahren ab Diagnose angegeben.
- Anschließend wird derselben Quelle der Anteil der Patientinnen mit platinhaltiger Zweit-, Dritt-, Viert- und Fünftlinientherapie entnommen. Der pU gibt an, dass 81,2 % der Patientinnen mit einem ersten platin sensitivem Rezidiv erneut chemotherapeutisch behandelt werden und 78,5 % davon eine platinhaltige Chemotherapie erhalten. Für die Patientinnen, die anschließend eine weitere platinhaltige Rezidivtherapie erhalten, wird ein Anteil von ca. 30 % ermittelt. Der Beobachtungszeitraum beträgt hierbei ebenfalls 4 Jahre ab Diagnose. Der pU addiert anschließend die Patientinnen mit platinhaltiger Zweitlinientherapie und weiteren Folgetherapien.

- Angaben zum Anteil der Patientinnen mit BRCA-Mutation in der im vorangegangenen Schritt ermittelten Population entnimmt der pU der Zulassungsstudie von Olaparib [5] sowie einer weiteren Olaparib-Studie [6]. Die darin ermittelten Anteile von 51 % und 38 % werden als Ober- und Untergrenze herangezogen.

Insgesamt fallen laut pU somit 5,5 % bis 7,5 % der nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) 7500 inzidenten Fälle von Ovarialkarzinom im Jahr 2015 in die Zielpopulation von Olaparib, was 416 bis 559 Patientinnen entspricht [7]. Anschließend überträgt der pU diesen Anteil auf die 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms. Dabei übernimmt er als Obergrenze die Angabe des RKI für 2010 und schreibt die jährliche absolute Abnahme der Prävalenz um 400 Fälle von 2009 bis 2010 fort, um eine Untergrenze zu bestimmen. Er nimmt für 2015 somit zwischen 20 400 und 22 400 prävalente Fälle von Ovarialkarzinom in Deutschland an.

Der pU gibt an, dass auf die so ermittelte Population von 1122 bis 1680 Patientinnen ein Korrekturfaktor anzuwenden sei, um die im Vergleich zur Gesamtpopulation der Patientinnen mit Ovarialkarzinom möglicherweise niedrigere Überlebensrate der Zielpopulation zu berücksichtigen. Als Begründung hierfür nennt er das fortgeschrittene Stadium sowie das Vorliegen mindestens eines Rezidivs bei den für Olaparib infrage kommenden Patientinnen. Andererseits trügen die Platinsensitivität und die BRCA-Mutation zu einer Verbesserung des Therapieansprechens und damit der Prognose bei, sodass sich keine verlässlichen Aussagen zur Überlebensrate treffen lassen. Für die Korrektur zieht der pU die Angabe des RKI zur 5-Jahres-Überlebensrate des Ovarialkarzinoms von 42 % sowie eine Auswertung von Hanker et al. (2012) heran, wonach die Überlebensrate in den Folgetherapien (Zweit- bis Sechstlinientherapie) bei unter 20 % liegt [7,8]. Daraus leitet er einen Korrekturfaktor von 0,48 (entsprechend einem Verhältnis von 20 % zu 42 %) bis 1,0 ab.

Anschließend gibt der pU an, dass nach eigenen Erwartungen im Jahr 2015 lediglich 40 % der Zielpopulation von 538 bis 1680 Patientinnen auf eine BRCA-Mutation getestet werden und somit für eine Behandlung mit Olaparib infrage kommen.

Im letzten Schritt wird ein Anteil der GKV-Versicherten in der Zielpopulation von 89,55 % basierend auf Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes und des Statistischen Bundesamtes für 2014 angesetzt [9,10]. Daraus resultiert eine GKV-Zielpopulation von 192 bis 602 Patientinnen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU überträgt den Anteil der Patientinnen, die aus einem Indexjahr über 4 Jahre beobachtet werden und in die Zielpopulation von Olaparib fallen, auf die 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms. Dieses Vorgehen führt zu einer Überschätzung der Zielpopulation, da es sich bei der für die Ermittlung des Patientenanteils herangezogenen Datenbasis um die Ergebnisse einer Zeitraum- und nicht einer Zeitpunktbetrachtung handelt. Da die Patientinnen die Therapie mit Olaparib laut Fachinformation „spätestens 8 Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-basierten Therapie beginnen“ sollen, kommen für das Jahr 2015 nur die

Patientinnen für eine Therapie in Betracht, die in diesem Jahr oder den letzten 8 Wochen des Vorjahres eine platinhaltige Rezidivtherapie beendet haben [2]. Die vom pU ausgewiesene Summe der Patientinnen, die innerhalb des Beobachtungszeitraums von 4 Jahren die Kriterien für eine Therapie mit Olaparib erfüllen, entspricht der Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation (416 bis 559 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom). Allerdings sind nicht diejenigen Patientinnen erfasst, die erst nach dem 4. Jahr der Primärdiagnose eines Ovarialkarzinoms für Olaparib infrage kommen. Es ist daher von einer Unterschätzung auszugehen.

Zudem kommt es zu einer weiteren Unterschätzung, da die Datenbasis ausschließlich auf Patientinnen mit Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) beruht. Patientinnen mit Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom werden nicht einbezogen, obwohl sie laut Fachinformation ebenfalls zum Anwendungsgebiet von Olaparib gehören [2]. Des Weiteren reduziert der pU die Zielpopulation unter der Annahme einer BRCA-Testrate von 40%. Aufgrund fehlender Angaben zur Datenbasis ist diese Annahme nicht nachvollziehbar. Zwar ist die Argumentation plausibel, dass einige Patientinnen mit einem Rezidiv keine weiteren Therapien erhalten können oder wollen oder eine Testung zum Schutz der Familienangehörigen ablehnen. Für die Fragestellung der vorliegenden Bewertung ist jedoch die Anzahl der Patientinnen relevant, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Olaparib infrage kommen. Dies sind alle 416 bis 559 Patientinnen in der Zielpopulation, wovon 373 bis 501 Patientinnen in der GKV versichert sind. Die Unterschätzung ist nicht quantifizierbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht auf Basis der Angaben des RKI zum absoluten Rückgang der 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland zwischen 2009 und 2010 davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in den nächsten Jahren um jährlich 0 bis 30 abnimmt [7]. Die Größe der Abnahme ist aufgrund der Veränderung der Prävalenz von 2009 bis 2010 nachvollziehbar, jedoch wäre die Berechnung der zukünftigen Entwicklung auf Basis einer relativen anstelle einer absoluten Reduktion plausibler. Die vom pU angenommene schrittweise Zunahme der BRCA-Testrate ist für die Bestimmung der Zielpopulation von Olaparib nicht relevant.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [2]. Für die Therapie mit Olaparib nimmt der pU eine kontinuierliche Behandlung an. Laut Fachinformation „wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung fortzuführen“.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2]. Die empfohlene Dosis beträgt 2-mal täglich 400 mg.

3.2.3 Kosten

Olaparib ist mit Stand vom 01.06.2015 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Olaparib geben korrekt diesen Stand wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für die Untersuchung des großen Blutbilds sind nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus der Fachinformation [2]. Für die Behandlung mit Olaparib ist laut Fachinformation zusätzlich der Nachweis einer BRCA-Mutation (Keimbahn oder Tumor) durch ein erfahrenes Labor mittels einer validierten Testmethode erforderlich. Die dafür anfallenden Kosten berücksichtigt der pU nicht, da diese vor Behandlungsbeginn anfallen und somit nicht den Therapiekosten zuzurechnen seien. Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar. Wie der pU selbst angibt, wird mit der Einführung von Olaparib der ansonsten zur Abklärung eines familiär bedingten erhöhten Erkrankungsrisikos angewendete Test zukünftig auch zur Therapieplanung beim Ovarialkarzinom eingesetzt. Bei Patientinnen, bei denen der Mutationstest nicht bereits zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt wurde, fallen somit einmalig die Kosten der Mutationsanalyse im BRCA1-Gen (EBM-Ziffer 11440) in Höhe von 2095,86 € und bei nicht vollständiger Beantwortung der diagnostischen Frage zusätzlich im BRCA2-Gen (EBM-Ziffer 11441) in Höhe von 2171,77 € an [11].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Olaparib mit 106 230,97 €. Diese Angabe ist in der Größenordnung plausibel, wobei die Kosten der Mutationsanalyse vernachlässigt werden. In Abhängigkeit davon, ob der Nachweis einer BRCA-Mutation bereits erbracht wurde und, bei noch durchzuführendem Test, ob die Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen vorliegt, ergeben sich einmalige Kosten in Höhe von 0 € bis 4267,63 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Olaparib

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (192–602 Patienten)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (373–501 Patienten)
Olaparib	Erwachsenen Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen	106 230,97	20 396 346,24 bis 63 951 043,94	1. Jahr: 106 196,06 ^a bis 110 463,69 Ab dem 2. Jahr: 106 196,06 ^a	1. Jahr: 39 611 130,38 bis 55 342 308,69 Ab dem 2. Jahr: 39 611 130,38 bis 53 204 226,06
a: Abweichungen zu den Angaben des pU sind rundungsbedingt BRCA: Breast Cancer Gene (Brustkrebsgene 1 und 2); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Großteil der Patientinnen der Zielpopulation mit Olaparib behandelt wird, da derzeit keine alternative Therapieoption für diese Patientengruppe zur Verfügung steht. Des Weiteren nennt der pU die Kontraindikationen für Olaparib und Gründe für einen Therapieabbruch laut Fachinformation, macht jedoch keine Angaben zu den Anteilen an der Zielpopulation. Lediglich für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen nennt er einen Anteil von ca. 5 %, welcher sich aus der Zulassungsstudie von Olaparib ergibt [12].

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Einerseits führt das Vorgehen des pU, den Anteil der Patientinnen, die im Laufe von 4 Jahren nach Diagnosestellung in die Zielpopulation von Olaparib fallen, auf die 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms zu übertragen, zu einer Überschätzung. Andererseits führt die Einschränkung der Zielpopulation aufgrund der Berücksichtigung einer BRCA-Testrate zu einer Unterschätzung. Diese Einflüsse summieren sich zu einer Verschmälerung der für die Zielpopulation vom pU angegebenen Spanne. Da Patientinnen mit Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom sowie Patientinnen, die bereits länger als 4 Jahre an Ovarialkarzinom erkrankt sind, nicht einbezogen wurden, handelt es sich bei der berechneten Patientenpopulation jedoch möglicherweise um eine Unterschätzung.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Olaparib sind in der Größenordnung plausibel, wobei die Kosten der Mutationsanalyse vernachlässigt werden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Olaparib wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und / oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Olaparib	Erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen	192 bis 602 ^a	Nach eigenen Berechnungen auf Grundlage der vorgelegten Daten des pU kommen 373 bis 501 Patientinnen für die Behandlung mit Olaparib infrage. Dies stellt jedoch eine Unterschätzung dar, da Patientinnen mit Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom sowie Patientinnen, die bereits länger als 4 Jahre an Ovarialkarzinom erkrankt sind, nicht einbezogen wurden.

a: Angabe des pU

BRCA: Breast Cancer Susceptibility Protein, GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Olaparib	Erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten <i>high-grade</i> serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen	106 230,97 ^a	Der pU vernachlässigt die Kosten des Nachweises einer BRCA-Mutation. Bei Berücksichtigung dieser liegen die Kosten bei 106 196,06 € bis 110 463,69 € pro Patient im ersten Behandlungsjahr. Für die Folgejahre sind die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 14.07.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
2. AstraZeneca. Lynparza 50 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 11.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992–1997. *Cancer* 2003; 97(10 Suppl): 2615-2630.
4. Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“; presented in parts at German Cancer Conference 2014 [unveröffentlicht]. 2014.
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 852-861.
6. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 16(1): 87-97.
7. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=523002EAA7FE399F9CF7504915AC488C.2_cid290?blob=publicationFile.
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. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 10.04.2014 [Zugriff: 24.04.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
10. Statistisches Bundesamt. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe; Alter: alle Altersgruppen, Geschlecht: weiblich, Kassenart: gesetzliche Krankenkassen insgesamt [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 06.11.2014 [Zugriff: 11.11.2014]. URL: <https://www.gbe-bund.de>.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 01.04.2015 [Zugriff: 25.06.2015]. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.

12. AstraZeneca. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens: study D0810C00019; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Heilmann, Volker	nein	nein / nein	ja / nein	ja / ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?