

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Niraparib (Neubewertung nach Fristablauf (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom))

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Niraparib (Zejula) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
	2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4	Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Niraparib (Zejula) wurde am 15. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Zejula zur Behandlung des Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder des primären Peritonealkarzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 12.07.2018 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Niraparib im Anwendungsgebiet „Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen

Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 27. Juni 2019 über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 15. Oktober 2019 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 02. April 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2020 ausgesprochen. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde die Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 1. Februar 2021 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Niraparib am Tag des Fristablaufs erneut. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 1. Februar 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Niraparib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Niraparib (Zejula) gemäß Fachinformation

Niraparib wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Olaparib

- oder

- beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen neben Niraparib die Wirkstoffe Bevacizumab, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, liposomales Doxorubicin (PLD), Epirubicin, Etoposid, Gemcitabin, Melphalan, Olaparib, Paclitaxel, Rucaparib, Topotecan, Trabectedin und Treosulfan zur Verfügung.
- zu 2. Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:

- Rucaparib: Beschluss vom 15. August 2019
- Olaparib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Niraparib: Beschluss vom 7. Juni 2018

zu 4. Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei einem platinsensitiven, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens sechs Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind partiell platinsensitive Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen sechs und zwölf Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie mit umfasst.

Laut der aktueller deutscher S3-Leitlinie (2020₂) kann für Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade serösen epithelialen Karzinom der Ovarien nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine systemische Erhaltungstherapie mit einem Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (PARP)-Inhibitor in Betracht gezogen werden. Eine entsprechende Zulassung weisen neben dem vorliegend zu bewertenden PARP-Inhibitor Niraparib die PARP-Inhibitoren Olaparib und Rucaparib auf. Niraparib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen.

Der PARP-Inhibitor Olaparib wurde zunächst am 16. Dezember 2014 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, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen, zugelassen. Am 8. Mai 2018 wurde Olaparib zugelassen für das Anwendungsgebiet „Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)“. Mit Beschluss vom 6. Dezember 2018 stellt der G-BA in der Nutzenbewertung zu Olaparib in diesem Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten führte die Behandlung mit Olaparib zu einer moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitigen Nachteilen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse.

2 S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 4.0-März2020 AWMF-Registernummer: 032/035OL.

Der PARP-Inhibitor Rucaparib wurde am 23. Mai 2018 für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), zugelassen. Mit Beschluss vom 15. August 2019 stellte der G-BA in der Nutzenbewertung zu Rucaparib in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten fest. Der Beschluss wurde bis zum 1. April 2023 befristet. Rucaparib stellt somit eine weitere, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch relativ neue Behandlungsoptionen dar, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „sollte“ Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Im Fließtext der Leitlinie wird darüber hinaus die Empfehlung abgeschwächt zu „kann angeboten“ werden. Demgemäß kann nicht abgeleitet werden, dass der PARP-Inhibitor Olaparib den bisherigen Therapiestandard „beobachtendes Abwarten“ komplett ersetzt.

Darüber hinaus ist Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platin sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primärem Peritonealkarzinoms zugelassen. Bevacizumab wird dabei entweder in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin über sechs bis zehn Behandlungszyklen oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel über sechs bis acht Behandlungszyklen und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet (Erhaltungstherapie). Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab konnte in zwei Phase-III-Studien das Gesamtüberleben nicht signifikant verlängern, war mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen verbunden und wird von relevanten Leitlinien nicht als eine Standardtherapie definiert. Bevacizumab ist deshalb nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

In der Gesamtschau hat der G-BA somit Olaparib oder beobachtendes Abwarten als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Niraparib wie folgt bewertet:

Für die Behandlung erwachsener Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis eines Zusatznutzens von Niraparib einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo gegenüber Olaparib vorgelegt.

Vom G-BA wird hierzu angemerkt, dass auch ein direkter Vergleich von Niraparib gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert als Placebo, durch die Studie NOVA möglich gewesen wäre, welcher regelmäßig eine höhere Ergebnissicherheit aufweist und hier auch Aussagen zu Morbidität und Lebensqualität unter Niraparib zugelassen hätte.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden auf der Seite von Niraparib die RCT NOVA und NORA und auf der Seite von Olaparib die beiden RCTs SOLO2 und Studie 19 angeführt. Die Studie NORA wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Bei der Studie NORA handelt es sich um eine Niraparib gegen Placebo vergleichende Phase-III-Studie im Anwendungsgebiet, die in China und nicht durch den pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführt wurde. Es wird darauf hingewiesen, dass sich auch bei Einschluss der Studie NORA in den indirekten Vergleich das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht ändern würde. Für weitere Endpunkte liegen aus der Studie NORA keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor.

Studie NOVA

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie, in der in zwei unabhängigen Kohorten Niraparib mit Placebo verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensiblen Rezidiv eines Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten. Die Tumorphistologie musste entweder high-grade (oder Grad 3) serös oder high-grade vorwiegend serös sein oder der Tumor musste eine bekannte BRCA-Keimbahnmutation aufweisen. Zum Einschluss sollten die Patientinnen zudem einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen.

Insgesamt wurden in die Studie NOVA 553 Patientinnen eingeschlossen. Dabei schloss die Kohorte gBRCAmut Patientinnen mit einer Keimbahn-BRCA-Mutation (n=203) und die Kohorte non-gBRCAmut Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA-Mutation (n=350) ein. Die Patientinnen wurden in einem Verhältnis 2:1 randomisiert und einer Behandlung mit Niraparib (N = 372 (gBRCAmut: 138; non-gBRCAmut: 234)) oder Placebo (N = 181 (gBRCAmut: 65; non-gBRCAmut: 116)) zugeteilt. Es wurde nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate), dem Ansprechen während der letzten platinhaltigen Chemotherapie (komplett vs. partiell) und der Anwendung von Bevacizumab in Verbindung mit dem vorletzten oder letzten platinhaltigen Therapieregime (ja vs. nein) stratifiziert.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung. Patientinnen konnten jedoch auch trotz Krankheitsprogression die Behandlung weiterführen, wenn die Patientinnen nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Ein Wechsel von Patientinnen aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm war in der Studie NOVA nicht vorgesehen. Patientinnen, die zur Festlegung der Folgetherapie entblindet wurden, wurden anschließend aus der Studie ausgeschlossen.

NOVA wurde in 128 Studienzentren in Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die Studie startete im August 2013. Für die Nutzenbewertung liegt ein a priori geplanter primärer

Datenschnitt vom 30.05.2016 sowie der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 01.10.2020 vor.

Studie 19

Die Studie 19 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. Die Studie lief in einem Zeitraum von August 2008 bis Mai 2016 und ist somit bereits abgeschlossen. Es wurden erwachsene Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten. In der Studie 19 erfolgte der Einschluss der Patientinnen unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus. Dieser wurde jedoch nach dem primären Datenschnitt bestimmt. Vor Studienbeginn sollten die Patientinnen einen Leistungsstatus nach ECOG-PS von 0 oder 2 aufweisen.

Die 265 eingeschlossenen Patientinnen wurden 1:1 in den Olaparib-Arm (N=136) und in den Placebo-Arm (N=129) randomisiert. Es wurde nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate), dem objektiven Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell) und nach jüdischer Abstammung (ja vs. nein; aufgrund einer in dieser Population erhöhten BRCA-Mutationsprävalenz) stratifiziert.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Abbruch aufgrund von UE oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Patientinnen konnten jedoch auch trotz Krankheitsprogression die Behandlung weiterführen, wenn die Patientinnen nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Ein Wechsel von Patientinnen aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm war in der Studie 19 nicht erlaubt. Da Olaparib zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in einigen Studienzentren bereits verfügbar war, erhielten dennoch einige Patientinnen aus dem Placeboarm als Folgetherapie Olaparib.

Die Studie 19 wurde in 82 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Studie 19 liegen für den 6. bzw. letzten Datenschnitt vom 09.05.2016 für alle patientenrelevanten Endpunkte außer der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Daten vor. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind ausschließlich aus dem 1. Datenschnitt verfügbar, da ihre Erhebung in der Folge abgebrochen wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 6. Datenschnitt herangezogen.

Studie SOLO2

Bei der Studie SOLO2 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die internationale Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines high-grade serösen oder nicht serösen Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen hatten, eingeschlossen. In SOLO2 wurden dabei nur Patientinnen mit BRCA-Mutation eingeschlossen. Zum Einschluss sollten die Patientinnen einen Leistungsstatus nach ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Die 295 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 in den Olaparib-Arm (N=196) und in den Placebo-Arm (N=99) randomisiert. Es wurde nach dem Ansprechen auf die letzte platinhaltige

Chemotherapie (komplett vs. partiell) und nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate) stratifiziert.

Neben der hier herangezogenen Hauptkohorte existiert noch eine chinesische Kohorte mit 32 Patientinnen, die nicht berücksichtigt wird, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen zu erwarten sind.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Abbruch aufgrund von UE oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Patientinnen konnten jedoch auch trotz Krankheitsprogression die Behandlung weiterführen, wenn die Patientinnen nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Ein Wechsel von Patientinnen aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm war in SOLO2 nicht erlaubt. Da Olaparib zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in einigen Studienzentren bereits verfügbar war, erhielten dennoch einige Patientinnen aus dem Placeboarm als Folgetherapie Olaparib.

SOLO2 wurde in 119 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Für die im August 2013 gestartete Studie liegt ein a priori geplanter primärer Datenschnitt vom 19.09.2016 sowie der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 03.02.2020 vor.

Zum indirekten Vergleich

Da sich bezüglich der eingeschlossenen Patientenpopulationen sowie der Studiendurchführung keine größeren Unterschiede zwischen den Studien NOVA, SOLO2 und Studie 19 zeigten, werden die Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich insgesamt als hinreichend ähnlich angesehen.

Da der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich die Ergebnisse der Studie NORA beinhaltet, wurde vom IQWiG in seiner Dossierbewertung ein adjustierter indirekter Vergleich unter Berücksichtigung der Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 selbst errechnet. Dabei wurden die Studien SOLO2 und Studie 19 im Rahmen einer metaanalytischen Zusammenfassung betrachtet.

Zur Umsetzung der Befristungsauflagen:

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss fand die Befristung ihren Grund darin, dass eine geringe Anzahl von Ereignissen zum Gesamtüberleben aus der Studie NOVA zum Zeitpunkt der Bewertung zur Verfügung stand. Die Befristung sollte dabei eine Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie NOVA in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V ermöglichen.

Die finalen Analysen der NOVA-Studie wurden nach dem Versterben von ≥ 66 % der Patientinnen mit dem Datenschnitt vom 01.10.2020 durchgeführt und zur Bewertung eingereicht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Da die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben des finalen Datenschnitts der Studie NOVA potenziell hoch verzerrt sind, wurde für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für diesen Endpunkt die potenziell niedrig verzerrten Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben basierend auf dem primären Datenschnitt (30.05.2016) herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Zum progressionsfreien Überleben liegen für den adjustierten indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt angewendet wurden.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen daher keine verwertbaren Daten vor.

Symptomatik

In der Studie NOVA wurde die Symptomatik mittels des Symptomscores FOSI-8 erhoben, der Teil des Gesamtfragebogens FACT-O sind. Auf der Seite der Olaparib-Studien liegen Auswertungen zum FOSI-8 nur mit einem endpunktübergreifend hohem Verzerrungspotenzial aus der Studie 19 vor. Da für einen adjustierten indirekten Vergleich hinreichender Aussagesicherheit auf jeder Seite des Vergleichs mindestens eine Studie mit ausreichender Ergebnissicherheit vorliegen sollte, können die Ergebnisse für den indirekten Vergleich nicht herangezogen werden.

Es liegen somit bezüglich der Symptomatik keine verwertbaren Daten vor.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Studien SOLO2 und Studie 19 nicht jedoch in der Studie NOVA der Gesamtscore des krankheitsspezifische Fragebogen FACT-O erhoben. Für einen indirekten Vergleich sind daher keine ausreichenden Daten verfügbar.

Es liegen somit keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts der Studie NOVA für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Ereignisse traten bei nahezu allen Patientinnen in den Behandlungsgruppen der Studien mindestens einmal auf. Die Ergebnisse werden daher lediglich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUEs liegen auf der Niraparib-Seite des indirekten Vergleichs potenziell hoch verzerrte Ergebnisse vor. Somit sind auch hier die Voraussetzungen nicht erfüllt, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich ergebnissichere Aussagen ableiten zu können.

Schwere UEs

Auf der Niraparib-Seite des adjustierten indirekten Vergleichs liegen nur die Ergebnisse mit endpunktbezogenem hohem Verzerrungspotenzial der Studie NOVA vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit zunächst grundsätzlich nicht erfüllt.

Im adjustierten indirekten Vergleich mit Olaparib zeigt sich jedoch ein großer statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Niraparib. Damit besteht trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in der Studie NOVA eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, den vorliegenden Effekt interpretieren zu können.

Es bleibt allerdings unsicher, inwieweit dieser Effekt durch die gewichtsadaptierte Reduktion der Anfangsdosis beeinflusst werden würde. Darauf wurde auch im Stellungnahmeverfahren hingewiesen. Zudem handelt es sich bei den schweren UE im Detail überwiegend um nicht per se symptomatische Blutbildveränderungen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen auf der Niraparib-Kante des indirekten Vergleichs lediglich Ergebnisse mit einer eingeschränkten Ergebnissicherheit vor. Somit sind auch hier die Voraussetzungen, aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, nicht erfüllt.

spezifische UEs

Für die spezifischen UEs von besonderer Bedeutung liegen keine verwertbaren Daten vor, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diese Endpunkte angewendet wurden. Für das spezifische UE Pneumonitis liegen zu wenige Ereignisse zur Berechnung eines adjustierten indirekten Vergleichs vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich zu schweren UE Auswertungen vor, die hinreichend ergebnissichere Aussagen zulassen. Somit können zu schwerwiegenden UE, spezifischen UE und Abbrüchen wegen UE keine Aussagen getroffen werden.

Der negative Effekt von Niraparib gegenüber Olaparib bei den schweren UEs kann zwar nicht durch potentielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden, jedoch wird dessen Aussagekraft, Ausmaß und therapeutische Bedeutung, unter Berücksichtigung fehlender verwertbarer Daten für andere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften, als nicht

hinreichend betrachtet, um hinsichtlich der Nebenwirkungen insgesamt einen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib abzuleiten.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib liegt ein adjustierter indirekter Vergleich von Niraparib (Studie NOVA) mit Olaparib (Studie SOLO2 und Studie 19) über den Brückenkomparator Placebo vor. Aus diesem adjustierten indirekten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität sowie Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich anhand des adjustierten indirekten Vergleichs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.

In den Endpunktkategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE sowie für die spezifischen UEs keine verwertbaren Daten vor.

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) liegt ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib vor. Dabei ist nicht davon auszugehen, dass dieser große Effekt zum Nachteil von Niraparib durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden kann.

In der Gesamtschau liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen Ergebnisse vor.

Diese zeigen ausschließlich einen Nachteil für die Behandlung mit Niraparib im Vergleich zu Olaparib auf.

Der negative Effekt von Niraparib gegenüber Olaparib bei den schweren UEs kann zwar nicht durch potentielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden, jedoch wird dessen Aussagekraft, Ausmaß und therapeutische Bedeutung, unter Berücksichtigung fehlender verwertbarer Daten für andere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften, als nicht hinreichend betrachtet, um in der Gesamtbewertung insgesamt einen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib abzuleiten. Somit wird festgestellt, dass für Niraparib gegenüber Olaparib ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Niraparib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 02. April 2020.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Niraparib wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Olaparib oder beobachtendes Abwarten vom G-BA bestimmt.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Niraparib und Olaparib über den Brückenkomperator Placebo vor. Für diesen indirekten Vergleich wurde für Niraparib die Studie NOVA und für Olaparib die Studien Studie19 und SOLO2 herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich anhand des indirekten adjustierten Vergleichs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib.

In den Endpunktkategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE sowie für die spezifischen UEs keine verwertbaren Daten vor.

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs liegt für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib vor. Dabei ist nicht davon auszugehen, dass dieser große Effekt zum Nachteil von Niraparib durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden kann.

In der Gesamtschau liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen Ergebnisse vor.

Diese zeigen ausschließlich einen Nachteil für die Behandlung mit Niraparib im Vergleich zu Olaparib auf.

Der negative Effekt von Niraparib gegenüber Olaparib bei den schweren UEs kann zwar nicht durch potentielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden, jedoch wird dessen Aussagekraft, Ausmaß und therapeutische Bedeutung, unter Berücksichtigung fehlender verwertbarer Daten für andere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften, als nicht hinreichend betrachtet, um in der Gesamtbewertung insgesamt einen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib abzuleiten. Somit wird festgestellt, dass für Niraparib gegenüber Olaparib ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

ca. 700-1000 Patientinnen

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

Das IQWiG schätzte die Herleitung der Patientenzahlen durch den pharmazeutischen Unternehmer als weitgehend rechnerisch nachvollziehbar, jedoch insbesondere aufgrund der fehlenden Eingrenzung auf die Patientinnen in einer 2. Therapielinie (platinbasiert) als überschätzt ein. Aufgrund des methodischen Vorgehens ergaben sich bei den unterschiedlichen Schritten der Herleitung weitere Unsicherheiten. Zudem blieben Fallzahlen von Patientinnen mit einem Karzinom der Tuben oder einem primären Peritonealkarzinom, die nicht mittels des ICD-10-Code C 56 erfasst werden unberücksichtigt.

Daher wurde eine Neuberechnung durchgeführt deren Grundlage die Herleitung des pU darstellt. Zusätzlich berücksichtigt wurden die jährlich etwa 450 Fälle bösartiger Tumoren der Tuben und etwa 300 Fälle bösartiger Tumoren des Peritoneums³. Des Weiteren wurden die Zielpopulation in Schritt 7 auf die Patientinnen, die eine 2. Therapielinie (platinbasiert) erhalten haben (50 %) eingegrenzt⁴. Die in der Dossierbewertung des IQWiG's zusätzlich adressierten Unsicherheiten zu den restlichen Herleitungsschritten bestehen weiterhin. Es wird angenommen, dass diese weitgehend über die Angabe einer Spanne aufgefangen werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zejula (Wirkstoff: Niraparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zejula-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Niraparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientinnen/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

3 Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. Der Onkologe 2019; 25(2): 92-98.

4 Kantar Health. TREATMENT ARCHITECTURE: Western Europe Ovarian Cancer. 2017.

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientinnen/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientinnen/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	365	1.095 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Olaparib (FTA)	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1.460 x 150 mg
Olaparib (HKP) ⁵	400 mg	800 mg	16 x 50 mg	365	5.840 x 50 mg
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; FTA = Filmtabletten					

Kosten:

⁵ Nur für die Teilpopulation Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib	84	6.628,48 €	1,77 €	377,97 €	6.248,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Olaparib (FTA)	112	5.616,98 €	1,77 €	317,51 €	5.297,70 €
Olaparib (HKP)3	448	5.616,98 €	1,77 €	317,51 €	5.297,70 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 1. Februar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Niraparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Februar 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Niraparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	15. Juni 2021 29. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken