

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Olaparib + Bevacizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich mit Bevacizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d'Obstétrique[FIGO]-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) assoziiert ist. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine Mutation in den Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Genen 1 oder 2 (BRCA 1 / 2) und / oder genomische Instabilität.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Olaparib + Bevacizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom ^b , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^c assoziiert ist	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. c. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz</p>	

Der Begriff Ovarialkarzinom wird in der vorliegenden Dossierbewertung zusammenfassend verwendet für das Ovarial-, Eileiter- und das primäre Peritonealkarzinom. Unter BRCA-

Mutation werden pathogene Mutationen des BRCA1- und / oder BRCA2-Gens in der Keimbahn oder somatischen Zellen verstanden.

Der pU benennt die Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Studie PAOLA-1 eingeschlossen.

Studiencharakteristika

Die PAOLA-1-Studie ist eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib + Bevacizumab zu Placebo + Bevacizumab in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und / oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platin- / taxanbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) zeigten. In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die während der Erstlinienchemotherapie mindestens 6 Zyklen einer platin- / taxanbasierten Chemotherapie erhalten hatten und von denen mindestens die letzten 3 Zyklen in Kombination mit Bevacizumab gegeben wurden. Die Patientinnen mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und eine normale Knochenmarks- und Organfunktion aufweisen.

Insgesamt wurden 806 Patientinnen im Verhältnis 2:1 auf eine bis zu 2-jährige Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit der Fortführung der Bevacizumab-Therapie oder auf eine alleinige Fortführung der Bevacizumab-Therapie stratifiziert randomisiert. Stratifizierungsmerkmale waren der Mutationsstatus der Tumor-BRCA-Gene (tBRCA [mutiert vs. nicht mutiert]) sowie das Ergebnis der Erstlinientherapie. In Bezug zum Ergebnis der Erstlinientherapie wurden 4 Ausprägungen unterschieden:

- NED (PDS): Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor (NED) nach Primäroperation (Primary debulking Surgery [PDS])
- NED / CR (IDS): Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen (CR) nach Intervalloperation (Intervall debulking Surgery [IDS])
- NED / CR (Chemo): Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie
- PR: Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR)

Während der Erstlinientherapie und bis zur Randomisierung durfte bei den Patientinnen kein Anzeichen einer Progression der Grunderkrankung vorliegen. Die Behandlung mit Olaparib und Bevacizumab erfolgte gemäß Zulassung.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Relevante Teilpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung nur die Teilpopulation derjenigen Patientinnen betrachtet, deren Tumor mit einem positiven HRD-Status assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität. Diese Teilpopulation ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant und umfasst 255 Patientinnen im Olaparib + Bevacizumab-Arm und 132 Patientinnen im Vergleichsarm mit Placebo + Bevacizumab.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Symptomatik (Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] sowie des EORTC Quality of Life Questionnaire – Ovarial Cancer 28 [QLQ-OV28]), zum Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions – visuelle Analogskala [EQ-5D VAS]), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und Skalen des EORTC QLQ-OV28), für die als spezifische UEs ausgewählten UEs mit Beobachtungszeit bis zum Tod oder Studienende, sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist dabei trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor. Für Patientinnen der Subgruppen NED / CR (IDS) und PR ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit

vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLO-C30 – Symptomskalen)

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Das Ausmaß der Effekte ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLO-OV28 – Symptomskalen)

Für die Endpunkte hormonelle Symptome und Nebenwirkungen der Chemotherapie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Das Ausmaß der Effekte ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Endpunkte abdominale / gastrointestinale Symptome, periphere Neuropathie sowie für die Skala der Einzelfragen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für jüngere Patientinnen (< 65 Jahre) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich mit Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für ältere Patientinnen (≥ 65 Jahre) ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Für die Endpunkte physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-OV28

Für den Endpunkt Einstellung bez. Krankheit / Behandlung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie vor. Für Patientinnen der Subgruppen NED (PDS), NED / CR (Chemo) und PR ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (NED / CR [IDS]) ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis (PTs, UEs)

Für die Endpunkte myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie sowie Pneumonitis zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Übelkeit (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie Fatigue und Asthenie (PTs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Übelkeit (PT, UEs), Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie Fatigue und Asthenie (PTs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab. Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) sowie für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR).

Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) ergibt sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab. Hinzu kommt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein weiterer Hinweis auf einen positiven Effekt mit beträchtlichem Ausmaß. Demgegenüber stehen mehrere Hinweise auf negative Effekte mit erheblichem bzw. beträchtlichem Ausmaß in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptomatik und schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte jedoch nicht vollständig infrage. Insgesamt ergibt sich daher für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation (NED [PDS]) und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie (NED / CR [Chemo]) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Olaparib + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bevacizumab.

Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. Demgegenüber stehen mehrere Hinweise auf negative Effekte mit erheblichem bzw. beträchtlichem Ausmaß in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptomatik und schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach IDS ergibt sich zusätzlich noch ein negativer Effekt mit erheblichem Ausmaß in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Insgesamt ergibt sich daher für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Intervalloperation (IDS) und Patientinnen mit partiellem Ansprechen (PR) ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Olaparib + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bevacizumab.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib + Bevacizumab.

Tabelle 3: Olaparib + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high grade epithelialen Ovarialkarzinom ^c , die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven HRD-Status ^d assoziiert ist	Fortführung der mit der platinbasierten Erstlinienchemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor / mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie PAOLA-1 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen sowie nur wenige Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie (5,6 % in der relevanten Teilpopulation). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. Patientinnen mit nicht seröser Tumorhistologie übertragen werden können.</p> <p>c. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>d. Ein positiver HRD-Status ist definiert entweder durch eine BRCA 1 / 2-Mutation und / oder genomische Instabilität.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.