

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Rucaparib (Erhaltungstherapie)

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2019 (BAnz AT 30.09.2019 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rucaparib wie folgt ergänzt:**

Rucaparib

Beschluss vom: 15. August 2019
 In Kraft getreten am: 15. August 2019
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Mai 2018):

Rubraca ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Olaparib oder Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)

Studie ARIEL3: Rucaparib vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Rucaparib		Placebo ^a		Rucaparib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Gesamtüberleben					
	375	29,6 [28,6; n. b.] 81 (21,6)	189	n. e. [27,2; n. b.] 42 (22,2)	0,88 [0,60; 1,28] 0,504

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-23) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Rucaparib			Placebo ^a			Rucaparib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Progressionsfreies Überleben							
invPFS1 (PFS1 erhoben durch den Prüfarzt)	375	10,8 [8,3; 11,4] 234 (62,4)		189	5,4 [5,3; 5,5] 167 (88,4)		0,365 [0,295; 0,451] < 0,0001 AD: + 5,4 Monate
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS (MID 7 Punkte)	375	2,3 [1,9; 2,8] 224 (59,7)		189	3,7 [2,8; 4,6] 105 (55,6)		1,26 [0,99; 1,60] 0,056
	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungszyklus 3 ^e MW (SE) ^f	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungszyklus 3 ^e MW (SE) ^f	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS (MD zu Behandlungszyklus 3 ggü. Studienbeginn) ^g	270	79,3 (13,94)	-4,8 (1,05)	148	77,8 (15,41)	1,0 (1,78)	-4,4 [-7,0; -1,8] 0,001 Hedges'g: -0,34 [-0,54; -0,14] ^h

	Rucaparib			Placebo ^a			Rucaparib vs. Placebo
	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungszyklus 3 ^e MW (SE) ^f	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungszyklus 3 ^e MW (SE) ^f	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
Symptomatik							
DRS-P Subskala des FOSI-18 (MD zu Behandlungszyklus 3 ggü. Studienbeginn) ^g	273	29,3 (4,37)	-2,8 (0,33)	149	29,2 (4,89)	-0,5 (0,39)	-2,3 [-3,1; -1,5] < 0,001 Hedges'g: -0,57 [-0,78; -0,37] ^h

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nicht erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt	Rucaparib		Placebo ^a		Rucaparib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Unerwünschte Ereignisse (UEs) ergänzend dargestellt					
	372	0,1 [0,07; 0,10] 372 (100)	189	0,3 [0,16; 0,46] 182 (96,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)					
	372	n. e. 83 (22,3)	189	n. e. 20 (10,6)	1,45 [0,88; 2,40] 0,143
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	372	5,1 [3,71; 7,79] 222 (59,7)	189	42,0 [21,98; n. b.] 30 (15,9)	4,33 [2,93; 6,40] < 0,001 AD: - 36,9 Monate
Abbruch wegen UEs					
	372	n. e. [38,1; n. b.] 61 (16,4)	189	n. e. 4 (2,1)	5,55 [2,00; 15,40] 0,001 AD: n. b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen (UE, SOC)	372	13,8 [8,8; 19,2] 172 (46,2)	189	7,3 [5,9; 10,9] 86 (45,5)	0,74 [0,57; 0,96] 0,026 AD: +6,5 Monate
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort (UE, SOC)	372	0,9 [0,7; 1,1] 296 (79,6)	189	3,8 [2,4; 5,7] 108 (57,1)	1,70 [1,36; 2,12] < 0,001 AD: -2,9 Monate
Erkrankungen des	372	0,1 [0,1; 0,2]	189	1,8 [1,1; 2,8]	2,22 [1,81; 2,72]

Gastrointestinaltrakts (UE, SOC)		344 (92,5)		146 (77,2)	< 0,001 AD: -1,7 Monate
Lichtempfindlichkeitsreaktion (UE, PT)	372	n. e. 68 (18,3)	189	n. e. 1 (0,5)	26,32 [3,64; 190,22] 0,001 AD: n. b.
Geschmacksstörung (UE, PT)	372	n. e. 148 (39,8)	189	n. e. 13 (6,9)	6,69 [3,79; 11,81] < 0,001 AD: n. b.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC (CTCAE-Grad ≥ 3)	372	n. e. [n. b.; n. b.] 95 (25,5)	189	n. e. [21,9; n. b.] 3 (1,6)	14,87 [4,70; 47,04] < 0,001 AD: n. b.
Myelodysplastisches Syndrom (UE, PT)	372	n. e. 2 (0,5)	189	n. e. 0 (0)	n. b.
akute myeloische Leukämie (UE, PT)	372	n. e. 1 (0,3)	189	n. e. 0 (0)	n. b.

^a hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen

^b HR, KI, p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach HRD-Klassifikation, bestes Ansprechen auf das letzte platinbasierte Regime vor Beginn der Erhaltungstherapie und Intervall zwischen Beendigung des vorletzten platinbasierten Regimes und Krankheitsprogression.

^c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^d Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

^e Ein Behandlungszyklus umfasste eine Dauer von 28 Tagen.

^f ANCOVA adjustiert für HRD-Klassifikation, bestes Ansprechen auf das letzte platinbasierte Regime vor Beginn der Erhaltungstherapie und Intervall zwischen Beendigung des vorletzten platinbasierten Regimes und Krankheitsprogression.

^g Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

^h Berechnung des IQWiG basierend auf MD und KI der ANCOVA

Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA = Kovarianzanalyse; AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DRS-P: Disease-related symptoms subscale – physical; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen; FOSI: functional assessment of cancer therapy ovarian symptom index; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; VAS = visuelle Analogskala; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

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

Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)

ca. 1900 – 2400 Patientinnen

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 Rubraca® (Wirkstoff: Rucaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Juli 2019):

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rucaparib	106.668,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Olaparib	82.740,68 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2023 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken