

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Rucaparib

Vom 21. September 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	12
4.	Verfahrensablauf .....	12
5.	Beschluss .....	14
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>21</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	21
2.	Bewertungsentscheidung .....	21
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	21
2.2	Nutzenbewertung .....	21
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>23</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme der zr pharma& GmbH.....	30
5.2	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	118

<b>5.3</b>	<b>Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....</b>	<b>123</b>
<b>5.4</b>	<b>Stellungnahme der DGGG, DGHO, NOGGO.....</b>	<b>128</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>133</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>133</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>142</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 die 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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff (Rucaparib) am 26. Februar 2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. August 2019 wurde eine Befristung bis zum 1. April 2023 ausgesprochen. Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Rucaparib am Tag des Fristablaufs erneut.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt nach § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO, spätestens am Tag des Fristablaufes, kein vollständiges Dossier beim G-BA eingereicht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat somit die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA nicht vorgelegt. Die in § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zur Anzahl der Patienten der Zielpopulation, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und zu den Therapiekosten getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

## **2. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rucaparib (Rubraca) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.09.2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib als Monotherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Olaparib,
- Niraparib und
- beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben);

unter Berücksichtigung der Vortherapie mit einem PARP-Inhibitor

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen die Wirkstoffe Bevacizumab, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, liposomales Doxorubicin (PLD), Epirubicin, Etoposid, Gemcitabin, Melphalan, Niraparib, Olaparib, Paclitaxel, Topotecan, Trabectedin und Treosulfan zur Verfügung.
- zu 2. Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:
  - Olaparib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
  - Niraparib: Beschluss vom 15. Juli 2021

Im Anwendungsgebiet „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)“ liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Rucaparib vom 15. August 2019 vor, der durch den vorliegenden Beschluss ersetzt wird.

- zu 4. Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinien-

empfehlungen 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.

Es 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.

Nach der aktuellen S3-Leitlinie (2022<sup>1</sup>) sollte Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Kombinationstherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Eine entsprechende Zulassung weisen neben dem vorliegend zu bewertenden PARP-Inhibitor Rucaparib die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib auf.

Der PARP-Inhibitor Olaparib wurde zunächst 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. Später wurde Olaparib zugelassen 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 „beobachtendes Abwarten“ führte die Behandlung mit Olaparib zu einer moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitigen Nachteilen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse.

Der PARP-Inhibitor Niraparib wurde für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission befinden, zugelassen. Bei der Neubewertung nach Fristablauf wurde festgestellt, dass für Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Olaparib“ ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 15. Juli 2021).

Bevacizumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären 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 anschließend als Erhaltungstherapie in Form einer Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet. Da die Bevacizumab-Erhaltungstherapie zwingend eine Bevacizumab-haltige Primärtherapie voraussetzt und diese jedoch keine Voraussetzung für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im vorliegenden

1 S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 5.1-Mai 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL.

Anwendungsgebiet darstellt, wird Bevacizumab unter diesem Gesichtspunkt nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In Übereinstimmung mit den Leitlinien wurde von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu dieser Nutzenbewertung der hohe Stellenwert der PARP-Inhibitoren im Rahmen der Erhaltungstherapie dargelegt. Patientinnen mit einem Rezidiv sollte im Anschluss an die platinhaltige Rezidivtherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Aus der Evidenz geht jedoch nicht hervor, dass ein PARP-Inhibitor gegenüber den anderen PARP-Inhibitoren regelhaft vorzuziehen ist. Daher werden beide PARP-Inhibitoren - Olaparib und Niraparib - bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Rucaparib wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Erhaltungstherapie in der Therapiesituation nach einem Rezidiv eingesetzt. Es ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits eine vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor erhalten haben, weil die Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor laut dem aktuellen Stand der medizinischen Kenntnisse in der vorherigen Therapiesituation (nach Erstlinien-Chemotherapie) einen Standard darstellt. Hinsichtlich einer erneuten Therapie mit einem PARP-Inhibitor liegen derzeit keine expliziten Empfehlungen vor. Daher wird für Patientinnen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben, das beobachtende Abwarten als eine geeignete Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen.

Aus diesen Gründen bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Olaparib, Niraparib und beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben); unter Berücksichtigung der Vortherapie mit einem PARP-Inhibitor.

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib als Monotherapie 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), ist

- Olaparib
- oder*
- beobachtendes Abwarten.

Unter Beachtung des in aktuellen Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegten Stellenwertes der PARP-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie in der Vorbehandlung der Patientinnen wurde dies bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss entsprechend berücksichtigt. Zudem wurde der PARP-Inhibitor Niraparib in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rucaparib wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet als 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) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie ARIEL3 eingereicht. Diese Daten wurden nicht herangezogen, da sie mit einem Dossier zum maßgeblichen Zeitpunkt hätten vorgelegt werden müssen.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Rucaparib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 15. August 2019.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Rubraca ist indiziert als Monotherapie 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).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Olaparib, Niraparib und beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben); unter Berücksichtigung der Vortherapie mit einem PARP-Inhibitor als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob oder in welchem Ausmaß für den Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet „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)“ ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

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

Die Berechnung der Patientenzahlen basiert auf der Berechnung des IQWiG in der Nutzenbewertung von Niraparib in einem ähnlichen Anwendungsgebiet<sup>2</sup>.

Ausgehend von der Inzidenz für das Jahr 2017 des Robert-Koch-Institutes (RKI)<sup>3</sup> mit 7300 Patientinnen mit der ICD-10-Diagnose C56 (Eierstockkrebs), wurde mit den nachfolgenden Anteilswerten gerechnet<sup>5</sup>:

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

Im Anschluss wurden die Patientinnen mit platinhaltiger Zweitlinientherapie zur Bestimmung einer Untergrenze (820 Patientinnen) herangezogen und die Anzahl der Patientinnen mit weiteren Folgetherapien zur Bestimmung einer Obergrenze (1066 Patientinnen) zusätzlich addiert. Es bestehen Unsicherheiten, da keine Angaben vorliegen, ob die Patientinnen zur Chemotherapie zusätzlich Bevacizumab erhalten haben.

Die Verteilung der Diagnosen zum Ovarial-, Peritoneal- und Eileiterkarzinom wurde aus Studie NOVA entnommen<sup>5</sup>:

- 83,73 % für Patientinnen mit Ovarialkarzinom,
- 8,14 % für Patientinnen mit Peritonealkarzinom und
- 7,96 % für Patientinnen mit Eileiterkarzinom.

Demzufolge wurden 80 bis 104 Patientinnen mit Peritonealkarzinom und 78 bis 101 Patientinnen mit Eileiterkarzinom berechnet.

In der Summe ergeben sich 978 bis 1271 Patientinnen mit Ovarial-, Peritoneal- und Eileiterkarzinom. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich diese Angaben ausschließlich auf die Inzidenz beziehen und daher zur Ermittlung der Prävalenz mit der mittleren Überlebensdauer der Zielpopulation multipliziert werden müsste. Hierzu wird eine mittlere Überlebensdauer von 2 bis 3 Jahren angesetzt.

## **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 Rubraca (Wirkstoff: Rucaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff:

9. August 2023):

<sup>2</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niraparib (Ovarialkarzinom), Bericht Nr. 604, 2018

<sup>3</sup> Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland für 2017/2018, 2021

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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 Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

### Behandlungsdauer:

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/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Rucaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Olaparib, Niraparib und beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben); unter Berücksichtigung der Vortherapie mit einem PARP-Inhibitor				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Niraparib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

### Verbrauch:

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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rucaparib	600 mg	1 200 mg	4 x 300 mg	365,0	1 460 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Olaparib, Niraparib und beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben); unter Berücksichtigung der Vortherapie mit einem PARP-Inhibitor					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
Niraparib	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	365,0	1 095 x 100 mg
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

#### Kosten:

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					
Rucaparib 300 mg	60 FTA	2 592,43 €	2,00 €	248,16 €	2 342,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,71 €	2,00 €	478,56 €	4 465,15 €
Niraparib	84 FTA	5 955,07 €	2,00 €	577,38 €	5 375,69 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023

#### 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

regelmäßig 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. regelmäßige 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 regelmäßigen Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

## **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 3. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO kein Dossier zur Nutzenbewertung von Rucaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung erstellt.

Mit der Veröffentlichung der vom G-BA erstellten Nutzenbewertung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 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 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	3. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. August 2023; 6. September 2023	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Rucaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Erhaltungstherapie)

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 29.09.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Rucaparib in der Fassung des Beschlusses vom 15. August 2019 (BAnz AT 08. Oktober 2019 B4) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rucaparib wie folgt ergänzt:**

## **Rucaparib**

Beschluss vom: 21. September 2023  
In Kraft getreten am: 21. September 2023  
BAnz AT 13.10.2023 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Mai 2018):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Olaparib,
- Niraparib und
- beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben);

unter Berücksichtigung der Vortherapie mit einem PARP-Inhibitor

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>**

Es liegen keine Daten vor.

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

ca. 1750 bis 2270 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: 3. Mai 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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 Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rucaparib	56 995,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Olaparib	58 206,42 €
Niraparib	70 075,96 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um ein in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

#### II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Freitag, 13. Oktober 2023  
BAnz AT 13.10.2023 B4  
Seite 1 von 3

### Bundesministerium für Gesundheit

#### Bekanntmachung

eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Rucaparib**  
(Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom  
oder primäres Peritonealkarzinom, Erhaltungstherapie)

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 29.09.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Rucaparib in der Fassung des Beschlusses vom 15. August 2019 (BAnz AT 08.10.2019 B4) werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rucaparib wie folgt ergänzt:

#### **Rucaparib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Mai 2018):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin-sensitivem, rezidiviertem, high grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Olaparib,
  - Niraparib und
  - beobachtendem Abwarten (nur für PatientInnen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben);
- unter Berücksichtigung der Vortherapie mit einem PARP-Inhibitor

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

Es liegen keine Daten vor.

\* Daten aus der Dossierbewertung des G-BA, sofern nicht anders indiziert.



### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

#### Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

ca. 1 750 bis 2 270 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: 3. Mai 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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 Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rucaparib	56 995,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Olaparib	58 206,42 €
Niraparib	70 075,96 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinempfindlichem, rezidiviertem, high grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier zum Wirkstoff Rucaparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Rucaparib einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt, und der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzino



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Erhaltungstherapie)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Rucaparib
- **Handelsname:** Rubraca
- **Therapeutisches Gebiet:** Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Clovis Oncology Germany GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2023
- **Beschlussfassung:** Ende September 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

#### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier eingereicht.

#### Dossier

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,41 MB)

**Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Rucaparib (Rubraca):**

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind**

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/946/>

03.07.2023 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom (vollständig oder partiell))

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib:

- Olaparib oder
- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Januar 2019

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2023 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 167,63 kB)

### **Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 132,45 kB)

## **Stellungnahmen**

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2023
  - Mündliche Anhörung: 07.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 57,50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.07.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Rucaparib - 2023-04-01-D-938*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzino

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.03.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.03.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. August 2023 um 16:14 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Rucaparib**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
zr pharma& GmbH	24.07.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	20.07.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.07.2023
DGGG, DGHO, NOGGO	<b>25.07.2023</b>

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
zr pharma& GmbH						
Hr. Schwarz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Schönermark	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fr. Maloney	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Kirscher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Winkler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat						
DGGG, DGHO, NOGGO						
Hr. PD Dr. Grabowski	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. Lüftner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der zr pharma& GmbH

Datum	24.07.2023
Stellungnahme zu	Rucaparib / Rubraca®
Stellungnahme von	pharma& Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Die pharma&amp; GmbH hat Rucaparib im Jahr 2023 übernommen</b></p> <p>Der Wirkstoff Rucaparib wurde zum 1. Mai 2023 von der zr pharma&amp; GmbH (jetzt pharmaand GmbH – im Folgenden pharmaand), der österreichischen Muttergesellschaft der pharma&amp; Deutschland GmbH (im Folgenden pharma&amp;), erworben. Die EMA Market-Authorization-Holder-Übertragung wurde am 19. Juni 2023 abgeschlossen. Die Übernahme des Wirkstoffes Rucaparib erfolgte von der Clovis Oncology Inc., der bisherigen Zulassungsinhaberin und somit ursprünglich Verantwortlichen für das AMNOG-Verfahren für Rucaparib 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) nach § 35a und § 130b SGB V.</p> <p>pharmaand ist ein österreichisches privates Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Wien und Tochtergesellschaften in Deutschland und der Schweiz, das 2018 gegründet wurde. pharmaand hat es sich zur Aufgabe gemacht, die langfristige Verfügbarkeit und Qualität etablierter pharmazeutischer Originalprodukte weltweit sicherzustellen, wobei der Schwerpunkt auf Nischen-, Spezialitäten- und Biotechnologieprodukten zum Wohle der heutigen und zukünftigen Patienten liegt. Es konzentriert sich auf den Erwerb von Zulassungen und Rechten an Medikamenten, die Patienten und Ärzten seit langem vertraut sind.</p> <p>Bedauerlicherweise wurde seitens Clovis Oncology das erforderliche Dossier zur erneuten Nutzenbewertung für das oben genannte Verfahren zu dem Fristablauf des Beschlusses der ersten G-BA Nutzenbewertung (Nutzenbewertungsverfahren</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

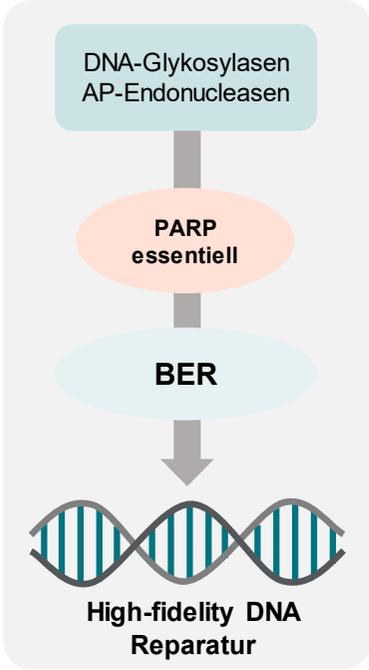
Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

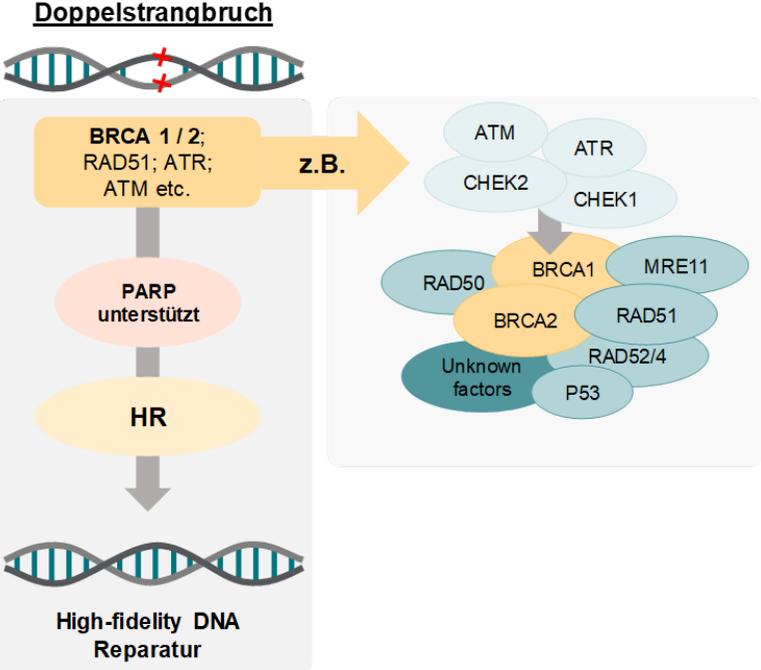
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>D-444) am 01.04.2023 nicht eingereicht. Dies hat den folgenden Hintergrund: Die Clovis Oncology, Inc. mit Firmensitz in Wilmington, Delaware, USA hat am 11.12.2022 einen Insolvenzantrag nach Chapter 11 des U.S. Bankruptcy Code gestellt. Aufgrund des damit begonnenen Insolvenzverfahrens konnte das Unternehmen seinen finanziellen Verpflichtungen nicht mehr nachkommen. Dies betraf somit auch unmittelbar die deutsche Tochtergesellschaft Clovis Oncology GmbH. Aufgrund dieser rechtlichen und wirtschaftlichen Situation war es der deutschen Clovis Oncology GmbH nicht mehr möglich, das für die Neubewertung wegen des bevorstehenden Fristablaufes erforderliche Dossier zu erstellen. Die Nichteinreichung des Dossiers zum Stichtag am 01.04.2023 war somit keine freie Entscheidung des betroffenen Unternehmens, sondern beruht schlichtweg auf der rechtlichen und tatsächlichen Unmöglichkeit infolge des Insolvenzantrages der US-amerikanischen Muttergesellschaft.</p> <p>Selbstverständlich möchte pharma&amp; gerne den gesetzlichen Anforderungen an das AMNOG-Verfahren gerecht werden, um Rucaparib auch weiterhin zur Patientenversorgung in Deutschland zur Verfügung stellen zu können.</p> <p>In Nutzenbewertungsverfahren D-444 nach § 35a SGB V wurde der Zusatznutzen von Rucaparib 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) bereits bewertet (1). Der G-BA beschloss, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt sei, stufte die Daten zu diesem Zeitpunkt jedoch als noch nicht abschließend bewertbar ein und befristete den Beschluss bis zum 01.04.2023 (2, 3).</p> <p>Aufgrund der fehlenden Möglichkeit, ein Nutzendossier zum bestehenden Nutzenbewertungsverfahren D-938 einreichen zu können, möchte die pharma&amp; im Folgenden die Gelegenheit nutzen, zunächst im allgemeinen Teil der schriftlichen</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme grundlegende Informationen zu Rucaparib im hier vorliegenden Anwendungsgebiet darzulegen.</p> <p>Im spezifischen Teil der schriftlichen Stellungnahme sollen weiter Angaben, wie auch Studiendaten, mit Bezugnahme auf die vom G-BA veröffentlichte Nutzenbewertung vom 03.07.2023 zur Verfügung gestellt werden. Dabei möchte pharma&amp; insbesondere auch den vom G-BA mit der Beschlussbefristung zum 01.04.2023 aus dem Nutzenbewertungsverfahren D-444 hervorgegangen Auflagen zur Neueinreichung der Ergebnisse der finalen Analysen zum Gesamtüberleben und patientenrelevanter Endpunkte der Studie ARIEL3 nachkommen, um diese nachträglich für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf verfügbar zu machen (3). Seit der ersten Beschlussfassung des Nutzenbewertungsverfahrens D-444 haben sich unter anderem mit der Neubewertung nach Fristablauf zu Niraparib (4) einige bedeutsame Änderungen ergeben, die zudem aus der Perspektive von pharma&amp; eine aktualisierte Sicht auf die zu betrachtende zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet notwendig machen. Dies wird weiter im spezifischen Teil dieser Stellungnahme aufgegriffen.</p>	
<p><b>Einführung in das fortgeschrittene Ovarialkarzinom</b></p> <p>Das Ovarialkarzinom und die Karzinome der Eileiter (Tuben) und des Peritoneums werden als eine Tumorentität verstanden (5). Das Ovarialkarzinom stellt nach Brustkrebs die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (6), die insgesamt 3,1 % aller malignen Neoplasmen bei Frauen und 5,1 % aller Krebssterbefälle in Deutschland ausmacht (7). Durch den anfänglich symptomfreien bzw. unspezifisch symptomatischen Verlauf der Erkrankung wird die Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Stadien (72 % bis 76 % im FIGO-Stadium III/IV) gestellt, wenn die symptomatische Belastung zunehmend ansteigt und die dann notwendige Gabe starker Chemotherapeutika zu weiteren schweren Beeinträchtigungen der Patientinnen führt (6). Zu diesem Zeitpunkt ist eine kurative Therapie in den meisten Fällen nicht mehr möglich. Nach</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erstdiagnose erhalten die Patientinnen eine operative Tumoresektion und eine meist Platin-basierte Erstlinientherapie. Danach erleiden sie häufig lebenslang wiederkehrende Rezidive. Diese werden folgend mit intensiven Platin-basierten oder nicht-Platin-basierten (Kombinations-) Therapien behandelt. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate bei Ovarialkarzinomen liegt in Deutschland bei durchschnittlich 39 % (7), während diese bei Gebärmutterhalskrebs bei 62 % und bei Brustdrüsenkrebs bei 79 % liegt (7). Die Erkrankungsrate beim Ovarialkarzinom steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an und das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 69 Jahren (7).</p>	
<p><b>Der Einfluss defekter DNA-Reparaturmechanismen in der Tumorgenese des Ovarialkarzinoms</b></p> <p>Einem erhöhten Risiko zur Entstehung von Ovarialkarzinomen liegt häufig ein genetisch bedingter Ausfall von DNA-Reparaturmechanismen zugrunde, die ansonsten der Entwicklung von Tumorzellen entgegenwirken. Der Ausfall wichtiger DNA-Reparaturmechanismen ist entsprechend auch mit einer verstärkten Metastasenbildung und erhöhten Aggressivität eines vorliegenden Tumors assoziiert (8-10). Einzelstrangbrüche der DNA werden unter anderem mittels der Basen-Exzisions-Reparatur (BER) repariert, die geschädigte Basen austauscht (10, 11). Beim Austausch der geschädigten Base, während der BER, spielen Poly-(ADP-Ribose) Polymerasen (PARPs) eine tragende Rolle (10, 11). Sie erkennen den Einzelstrangbruch, binden an die DNA-Bruchstelle und aktivieren durch Poly-ADP-Ribosylierung weitere Proteine, die den Einzelstrangbruch fehlerfrei beheben. Werden Einzelstrangbrüche nicht repariert, können an dieser Stelle Doppelstrangbrüche entstehen (12), welche unter anderem durch homologe Rekombination (HR) repariert werden (11). Verlieren Zellen aufgrund genetischer Veränderungen die Fähigkeit zur HR, spricht man von einer HR-Defizienz (HRD) (13).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>DNA-Schaden</b></p> <p><b>Einzelstrangbruch</b></p>  <p><b>Schlüsselkomponente</b></p> <p>DNA-Glykosylasen AP-Endonucleasen</p> <p><b>Rolle PARP</b></p> <p>PARP essentiell</p> <p><b>Reparaturmechanismus</b></p> <p>BER</p> <p><b>Ergebnis</b></p> <p>High-fidelity DNA Reparatur</p>  <p>Abbildung 1: Schematische Darstellung der Basen-Exzisions-Reparatur (BER) modifiziert nach Konecny und Kristeleit (14).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Somatische Mutationen in Genen, die bei der HR von Bedeutung sind, konnten bereits in einer erheblichen Anzahl an Tumoren nachgewiesen werden. Dazu gehören neben den zur Reparatur von Doppelstrangbrüchen bedeutenden <i>Breast Cancer</i> Genen BRCA1 und BRCA2 auch viele weitere Gene, die ebenfalls an der Regulation des Zellzyklus beziehungsweise der Replikationsregulation beteiligt sind.</p> <p><b><u>Doppelstrangbruch</u></b></p>  <p><b>Abbildung 1:</b> Schematische Darstellung der Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination modifiziert nach Konecny und Kristeleit (14) sowie Curtin 2013 (15).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mutationen der BRCA-Gene sind häufig Auslöser einer HRD, sind aber demnach keine Voraussetzung und nicht der einzige genetische Risikofaktor zur Entstehung eines Ovarialkarzinoms (16, 17). Eine HRD ist nicht nur mit einem erhöhten Risiko der Entstehung von Ovarialkarzinomen assoziiert, sondern auch mit einer erhöhten Sensitivität gegenüber zielgerichteten Therapien wie PARP-Inhibitoren.</p>	
<p><b><i>Wirkmechanismus von Rucaparib in der Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom</i></b></p> <p>Aufgrund seines Wirkmechanismus stellt Rucaparib (Rubraca®) eine zielgerichtete Therapie zur Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom dar. Rucaparib ist ein oral verabreichter Wirkstoff aus der Klasse der PARP-Inhibitoren und ist seit Januar 2019 bei der Europäische Arzneimittel-Agentur zugelassen als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“ (18).</p> <p>Rucaparib führt zu einer kompetitiven katalytischen Inhibition von PARPs durch Bindung an deren Nicotinamidadenindinukleotid (NAD)-Bindedomäne (19, 20). Dies verhindert die Rekrutierung weiterer Komponenten des Reparaturkomplexes. Ebenso bewirkt Rucaparib eine Fixierung der PARPs und des angelagerten Multiproteinkomplexes an die Bindungsstelle der DNA (sog. „PARP trapping“) (20, 21). Die für die Vollendung der DNA-Reparatur notwendige Dissoziation der PARPs und des Reparaturkomplexes vom DNA-Strang wird verhindert und der Einzelstrangbruch bleibt bestehen. Das PARP Trapping und die katalytische Inhibition führen infolgedessen zu einem erhöhten Risiko der Entstehung von DNA-Strangbrüchen und weisen dadurch eine besonders große Wirkung in HR-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>defizienten Tumorzellen (siehe Abschnitt zuvor zur Erläuterung der HR in der Tumorgenese) auf, während nicht tumoröse Zellen regelhaft unversehrt bleiben. Denn das Vorliegen eines genetisch bedingten HR-Defekts bietet nach dem Konzept der synthetischen Letalität einen therapeutischen Ansatzpunkt, an dem durch Kombination zweier, individuell nicht letaler Defekte eine Zelle gezielt in den Zelltod gelenkt werden kann (11).</p>	
<p><b><i>Rucaparib ist sowohl bei Vorliegen einer BRCA-bedingten HRD, einer BRCA-unabhängigen HRD, als auch bei negativem HRD-Status wirksam</i></b></p> <p>Durch eine Hemmung der in Krebszellen regelmäßig gesteigerten Ribosomen-Biogenese ergibt sich auch eine Wirksamkeit der PARP-Inhibition unabhängig einer vorliegenden HRD (22, 23).</p> <p>Eine erhöhte Rucaparib-induzierte Zytotoxizität bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation wurde in klinischen Studien bestätigt (24, 25). Aufgrund dieses mechanistischen Zusammenhangs wird das Vorliegen einer BRCA-Mutation in der Keimbahn als prädiktiver Biomarker für die Sensitivität gegenüber PARP-Inhibitoren gewertet (17). Die Wirksamkeit von Rucaparib ist aber auch im Fall einer BRCA-unabhängigen HRD nachgewiesen, so auch in der klinischen Studie ARIEL3, welche die Wirksamkeit von Rucaparib als Erhaltungstherapie zur Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus belegt (26). Bei den Patientinnen wurde neben dem Vorliegen einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation auch das Vorliegen von Mutationen in 28 weiteren HR-assozierten Genen (z.B. RAD52, ATM, FANCA, etc.) getestet. Mit Rucaparib behandelte Patientinnen ohne Mutation in einem der bekannten HR-assozierten Gene wurden als Biomarker-negativ bezeichnet. Bei allen Patientinnen – auch den Biomarker-negativen – konnte die Wirksamkeit von Rucaparib anhand eines signifikant verlängerten progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Placebo-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung nachgewiesen werden. Dies bestätigt eine Wirksamkeit von Rucaparib bei Patientinnen mit und ohne bekannten HR-Defekt (26).</p>	
<p><b><i>Der therapeutische Wert von Rucaparib in der Erhaltungstherapie nach Rezidiv</i></b></p> <p>Eine Erhaltungstherapie kann zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen und hat als primäres Therapieziel besondere Bedeutung in der Ausweitung der Zeitspanne bis zu einer erneuten Tumorprogression, der durch vorangegangene und folgende Chemotherapien in Kombination mit ihrer Krebserkrankung stark belasteten Patientinnen (27-32). Durch die Verlängerung der Zeit ohne Tumorprogression ist es möglich weitere, teils höchst belastende Folgetherapien hinauszuzögern. Die Dauer des progressionsfreien Intervalls nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung hat dabei maßgeblichen Einfluss auf die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Folgetherapie (33). Dementsprechend erscheint es sinnvoll, das Chemotherapie-freie Intervall durch Einsatz einer Erhaltungstherapie zu verlängern und damit einen Progress und die damit verbundene erneute Chemotherapie hinauszuzögern. Laut der aktuellen deutschen S3-Leitlinie von Mai 2022 sollte bei Patientinnen mit <i>high-grade</i> epithelalem Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine solche Erhaltungstherapie erfolgen. Dafür sollten PARP-Inhibitoren angeboten werden. (6). Des Weiteren wird auch in aktuellen internationalen Leitlinien die Bedeutung der PARP-Inhibitoren wie auch Rucaparib in der Erhaltungstherapie von high-grade epithelialen Ovarialkarzinomen als hoch eingeschätzt (34). Innerhalb des ASCO Guideline Rapid Recommendation Updates hat die American Society of Clinical Onkology (ASCO) am 23.09.2022 neue Empfehlungen für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit rezidiviertem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die ein komplettes oder partielles Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie zeigen, veröffentlicht. Der Empfehlungsgrad zur Durchführung einer Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren wird in diesem Zusammenhang als „<u>stark</u>“ angegeben (34).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit <i>high-grade</i> Ovarialkarzinom, nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie, sind neben Rucaparib in Deutschland derzeit zwei weitere Arzneimittel aus der Klasse der PARP-Inhibitoren zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Niraparib (Zejula®) wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, <i>high-grade</i> serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden (35-37).</li></ul> <p>Olaparib (Lynparza®) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) (38, 39).</p>	
<p><b><i>Rucaparib ist ein wirksamer PARP-Inhibitor mit spezifischen und vielfältigen Behandlungsvorteilen gegenüber anderen Wirkstoffen seiner Klasse</i></b></p> <p>Wie auch Rucaparib zählen Niraparib und Olaparib zu den PARP-Inhibitoren. PARP-Inhibitoren unterscheiden sich in unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften, darunter ihrer PARP-Spezifität, der Stärke ihrer Bindungsaffinität, ihrer zum Teil allosterischen Wirkung mit Einfluss auf das PARP Trapping, als auch der Fähigkeit weitere Moleküle wie unterschiedliche Kinasen zu binden und teils zu inhibieren (40-42). Es wird davon ausgegangen, dass nicht eine einzelne, sondern vielmehr das Zusammenspiel aller abweichenden pharmakologischen Eigenschaften zwischen den PARP-Inhibitoren zu Unterschieden in deren Wirksamkeit und des jeweils abweichenden, spezifischen Sicherheitsprofils führt (40, 41).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Somit verbessert die Verfügbarkeit von Rucaparib neben den beiden PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib in der vorliegenden Indikation grundsätzlich die <b>Möglichkeit der patientenindividuell bestmöglichen Auswahl des im Einzelfall bestgeeigneten PARP-Inhibitors</b>. Dabei weist Rucaparib besondere Vorzüge gegenüber den bestehenden Alternativen auf, die im Folgenden noch weiter erläutert werden:</p> <p>Gegenüber dem Anwendungsgebiet von Niraparib „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“ zeichnet sich Rucaparib dadurch aus, dass eine <b>Wirksamkeit bei allen Subtypen high-grade epithelialer Ovarialkarzinome</b> gegeben und somit zugelassen ist (18, 35). Niraparib eignet sich als Erhaltungstherapie bei einem rezidierten Ovarialkarzinom hingegen nur in dem Fall eines <i>high-grade</i> serösen Typs. Entsprechend der S3-Leitlinie zum Ovarialkarzinom kann auch der endometrioiden Typ als <i>high-grade</i> eingestuft werden, während der klarzellige Typ histologisch stets als <i>high-grade</i> eingestuft wird (6). <b>Somit können auch Patientinnen seltenerer histologischer Subtypen eines Ovarialkarzinoms durch die Anwendung von Rucaparib profitieren.</b> Bei <b>Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion</b> kann <b>Rucaparib ohne Reduktion der Startdosis</b> eingesetzt werden (36, 43).</p> <p><b>Beim Einsatz von Rucaparib ist keine Anpassung der Startdosis bei besonderen Patientinnen-Gruppen notwendig, wodurch sich eine hohe Wirksamkeit gleich zu Beginn der Therapie einstellt.</b> Beim Einsatz von Niraparib muss die Startdosis bei Patientinnen mit geringem Körpergewicht sowie Patientinnen mit eingeschränkter Thrombozytenausgangswerten reduziert werden, um unerwünschte Ereignisse gering zu halten (35, 36). <b>Rucaparib muss nicht in Abhängigkeit von Gewicht oder Thrombozytenzahl dosiert werden</b>, wodurch vom Anfang der Behandlung ein stets hoher Wirkspiegel erreicht werden kann und darüber hinaus das Therapieschema vereinfacht ist. Das <b>Dosierungsregime und unterschiedliche Wirkstärken der zugelassenen Rucaparib-Tabletten ermöglichen darüber hinaus abgestimmte Dosisanpassungen</b>, wie sie bei dem</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auftreten unerwünschter Ereignisse notwendig werden können (44). <b>Im Fall von Niraparib wird bei auftretenden Nebenwirkungen zunächst eine vollständige Unterbrechung der Therapie empfohlen und nach Wiederaufnahme erfolgt nach Auftreten erneuter unerwünschter Ereignisse eine Dosisreduktion um mindestens 33 % (von 300mg auf 200mg) bis 66 % (von 300 mg auf 100 mg) (35, 36).</b></p>	
<p><b><i>Die Phase-III-Studie ARIEL3 wird durchgeführt zur Bewertung von Rucaparib in der Erhaltungstherapie bei Ovarial-, Eileiter oder primärem Peritonealkarzinom.</i></b></p> <p><b><i>Studiendesign</i></b></p> <p>Die Studie ARIEL3 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Rucaparib als Erhaltungstherapie nach Platin-basierter Chemotherapie bei platinsensitiven Patientinnen mit <i>high-grade</i> serösem oder endometrischem, epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, welche ein vollständiges oder partielles Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie zeigen.</p> <p>Für die Studie ARIEL3 wurden alle Patientinnen 120 Tage vor Randomisierung einem Screening unterzogen. Entsprechend des Screenings geeignete Patientinnen wurden zufällig im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Rucaparib oder Placebo verteilt. Während der Randomisierung wurden die Patientinnen in eine von drei HRD-Subgruppen stratifiziert (tBRCA (Mutation von BRCA1 oder BRCA2 im Tumorgewebe, einschließlich Keimbahn oder somatischer BRCA-Mutation), non-BRCA HRD und Biomarker-negativ). Insgesamt 34,7 % der Patientinnen wurden der tBRCA-Population und 62,9 % der Patientinnen der HRD-Population zugeordnet. Weitere Stratifizierungsvariablen waren die Folgenden: Das Intervall zwischen Beendigung des vorletzten platinbasierten Chemotherapie-Regimes und der Krankheitsprogression gemäß radiologischer Untersuchung (6 bis 12 oder &gt; 12 Monate) sowie bestes Ansprechen (vollständig oder partiell) auf das unmittelbar vor Beginn der Studienmedikation gegebene platinbasierte Chemotherapie-Regime. Während der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (kontinuierliche 28-tägige Behandlungszyklen mit zweifach täglicher oraler Einnahme) wurden die Patientinnen auf die Sicherheit und Wirksamkeit der</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung hin überwacht. Die klinische Beurteilung umfasste die Untersuchung folgender Parameter: Nebenwirkungen, physischer Zustand, Vitalparameter und Gewicht, Hämatologie, Serumchemie (einschließlich der Analyse von Saurem Alpha-1 A Glykoprotein (AAG) am Tag der Blutprobenentnahme zur Bestimmung der Pharmakokinetik und CA-125-Messungen), Serum-Schwangerschaft bei Frauen in gebärfähigem Alter, Begleitmedikationen/-therapien/-behandlungen, Krankheitszustand, Einnahme der Studienmedikation und Dokumentation sowie die Therapiebeurteilung aus Sicht der Patientinnen. Elektrokardiogramme und Urinanalysen wurden durchgeführt, falls klinisch indiziert.</p> <p>Der Erkrankungsstatus der Patientinnen gemäß RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1) wurde alle 12 Wochen (maximal eine Woche früher) ab erster Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 von Zyklus 1 durch den Prüfarzt festgestellt. Patientinnen mit Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 wurden der Behandlung entzogen und gingen in die Nachfolgeuntersuchungen ein. Alle CT-Scans (und Resultate anderer angemessener bildgebender Verfahren), welche während der Behandlungsphase und bei deren Beendigung erstellt worden waren, wurden für die Bewertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch unabhängige radiologische Begutachtung aufbewahrt.</p> <p>Nach Beendigung der Behandlung, unabhängig aus welchem Grund, wurden alle Patientinnen einer Visite unterzogen. Nachfolgend wurde bei allen Patientinnen für 28 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation etwaige Nebenwirkungen aufgezeichnet und es wurde eine optionale Tumorbiopsie von Patientinnen mit Krankheitsprogression gesichert. Eine Nachverfolgung des Überlebens, der Folgetherapien und der Entwicklung von Sekundärkrankheiten fand alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 14 Tage) bis zum Tod, dem Nichterscheinen zur Nachsorge, dem Rückzug der Einwilligung oder dem Studienende statt. Patientinnen, welche die Behandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression beendet hatten, wurden von Tag 1 des Zyklus 1 (oder innerhalb einer Woche zuvor) bis zur</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 (erhoben durch den Prüfarzt) alle 12 Wochen weiteren Tumor-Scans unterzogen. Die Studie wurde auf fortlaufender Basis durch das multidisziplinär repräsentierte IDMC überwacht. Das IDMC evaluierte unverblindete Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, überwachte die Größe der BRCA-Subgruppe sowie die Anzahl an PFS-Events, welche für den primären Endpunkt gemäß der IDMC-Satzung erforderlich war.</p> <p>Die Studienpopulation wurde wesentlich durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie charakterisiert, von denen die wichtigsten in nachfolgender Tabelle 1 dargestellt sind.</p> <p><i>Tabelle 1: Auswahl der wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ARIEL3 (NCT01968213).</i></p> <table border="1" data-bbox="163 726 1086 1370"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 726 622 815">Relevante Einschlusskriterien (Auswahl)</th> <th data-bbox="622 726 1086 815">Relevante Ausschlusskriterien (Auswahl)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 815 622 1370"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Einwilligung der Patientinnen und Mindestalter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 bis 1</li> <li>• Histologisch bestätigtes hochgradig seröses oder Grad 2/3 endometrisches, epitheliales Ovarial-, Eileiter-, - oder primäres Peritonealkarzinom</li> <li>• Probanden mit platinbasierter letzter Behandlung und</li> </ul> </td> <td data-bbox="622 815 1086 1370"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhalt von PARP-Inhibitoren (inkl. Rucaparib, exkl. Iniparib)</li> <li>• Erhalt von starken CYP1A2- oder CYP3A4-Inhibitoren <math>\leq 7</math> Tage vor der ersten Dosis Rucaparib</li> <li>• Studienunabhängige kleinere operative Eingriffe <math>\leq 5</math> Tage vor Behandlungsbeginn bzw. schwere operative Eingriffe <math>\leq 21</math> Tage</li> <li>• Symptomatische und/oder unbehandelte Metastasen im zentralen Nervensystem</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Relevante Einschlusskriterien (Auswahl)	Relevante Ausschlusskriterien (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Einwilligung der Patientinnen und Mindestalter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 bis 1</li> <li>• Histologisch bestätigtes hochgradig seröses oder Grad 2/3 endometrisches, epitheliales Ovarial-, Eileiter-, - oder primäres Peritonealkarzinom</li> <li>• Probanden mit platinbasierter letzter Behandlung und</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhalt von PARP-Inhibitoren (inkl. Rucaparib, exkl. Iniparib)</li> <li>• Erhalt von starken CYP1A2- oder CYP3A4-Inhibitoren <math>\leq 7</math> Tage vor der ersten Dosis Rucaparib</li> <li>• Studienunabhängige kleinere operative Eingriffe <math>\leq 5</math> Tage vor Behandlungsbeginn bzw. schwere operative Eingriffe <math>\leq 21</math> Tage</li> <li>• Symptomatische und/oder unbehandelte Metastasen im zentralen Nervensystem</li> </ul>	
Relevante Einschlusskriterien (Auswahl)	Relevante Ausschlusskriterien (Auswahl)				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Einwilligung der Patientinnen und Mindestalter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 bis 1</li> <li>• Histologisch bestätigtes hochgradig seröses oder Grad 2/3 endometrisches, epitheliales Ovarial-, Eileiter-, - oder primäres Peritonealkarzinom</li> <li>• Probanden mit platinbasierter letzter Behandlung und</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhalt von PARP-Inhibitoren (inkl. Rucaparib, exkl. Iniparib)</li> <li>• Erhalt von starken CYP1A2- oder CYP3A4-Inhibitoren <math>\leq 7</math> Tage vor der ersten Dosis Rucaparib</li> <li>• Studienunabhängige kleinere operative Eingriffe <math>\leq 5</math> Tage vor Behandlungsbeginn bzw. schwere operative Eingriffe <math>\leq 21</math> Tage</li> <li>• Symptomatische und/oder unbehandelte Metastasen im zentralen Nervensystem</li> </ul>				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachgewiesener Platin-sensitivität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis des Tumormarkers CA-125 (Cancer-Antigen 125) unterhalb des Maximalwerts im Normbereich</li> <li>• Ausreichende Organfunktion (Knochenmark, Leber, Nieren)</li> <li>• Mindestens zwei vorherige Chemotherapie-Regime mit nachgewiesenem progressionsfreiem Intervall von mehr als 6 Monaten nach dem ersten Chemotherapie-Regime</li> <li>• Randomisierung in die Rucaparib-Gruppe innerhalb von 8 Wochen nach der letzten platinbasierten Behandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Infektionen: HIV oder AIDS, Hepatitis B oder C</li> <li>• Schwangere und stillende Frauen</li> <li>• Erhalt einer Chemotherapie, Bestrahlung, Antikörpertherapie oder Immuntherapie, Gentherapie, Impfung, Therapie mit Angiogenese-Inhibitoren oder experimentellen Medikamenten, ≤ 14 Tage vor Behandlungsbeginn</li> </ul>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3, Z. 12ff.	<p><b>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b>  <i>„- Olaparib  oder  - Beobachtendes Abwarten.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b>  Der G-BA gibt in der Nutzenbewertung vom 03.07.2023 als zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), Olaparib oder beobachtendes Abwarten an (45).</p> <p>Zum Informationsstand dieser Einschätzung gibt der G-BA auf seiner Website zur Veröffentlichung der Nutzenbewertung das Jahr 2019 an (46). Im entsprechenden Beschluss zum AMNOG-Verfahren D-444 aus dem Jahr 2019 zu Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet bezieht sich der G-BA auf eine nicht mehr aktuelle Version der AWMF S3-Leitlinie aus dem Jahr 2019 (3). Seit dieser Beschlussfassung wurde die entsprechende S3-Leitlinie im Jahr 2022 jedoch überarbeitet (6) und es wurden ebenso jüngst aktualisierte Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie der DGHO zur Behandlung des Ovarialkarzinoms im Juli 2023 veröffentlicht (47). Darüber hinaus haben sich mit der Neubewertung nach Fristablauf zu Niraparib einige bedeutsame Änderungen ergeben (4), sodass aus Sicht von pharma&amp; insgesamt eine aktualisierte Sicht auf die zu betrachtende zweckmäßige Vergleichstherapie notwendig ist.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u>  Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:  Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Olaparib</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- beobachtendes Abwarten.</li> </ul> <p>Unter Beachtung des in aktuellen Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegten Stellenwertes der PARP-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie in der Vorbehandlung der Patientinnen wurde dies bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss entsprechend berücksichtigt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>pharma&amp; stimmt mit der vom G-BA genannten Therapieoption Olaparib überein, identifiziert mit Niraparib jedoch eine weitere Therapieoption für die zVT für Rucaparib und kommt zudem zu einer abweichenden Bewertung bezüglich der Therapieoption beobachtendes Abwarten im aktuellen deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Nach Kapitel 5, § 6, Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA sind insbesondere folgende Kriterien bei der Bestimmung der zVT zu berücksichtigen (gekürzter Auszug)(48):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das Arzneimittel muss grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol> <p>Zu Kriterium 1: Grundsätzlich zugelassen im Anwendungsgebiet der Erhaltungstherapie eines platinsensitiven Rezidivs eines Ovarialkarzinoms,</p>	<p>Zudem wurde der PARP-Inhibitor Niraparib in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms sind die Wirkstoffe Rucaparib, Niraparib und Olaparib.</p> <p>Niraparib ist angezeigt für die Behandlung als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.</p> <p>Bei Niraparib handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Klasse der PARP-Inhibitoren und wurde wie auch Rucaparib unabhängig von einer vorliegenden BRCA-Mutation zugelassen (49). Damit befindet sich das Anwendungsgebiet von Niraparib innerhalb des hier vorliegenden Anwendungsgebiets von Rucaparib.</p> <p>Olaparib wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) (39).</p> <p>Zu Kriterium 2: Nicht zutreffend. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist aus Sicht von pharma&amp; für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht zu ziehen.</p> <p>Zu Kriterium 3: Der G-BA hat für Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bestimmt (50). Nach Überschreitung der 50 Mio.</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Euro Umsatzgrenze und Neubewertung nach Fristablauf wurde kein Zusatznutzen bestimmt (4).</p> <p>Zur Ersteinreichung von Olaparib zur Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen 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) hat der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bestimmt (51). Nach der Aufhebung des Orphan Drug-Status und nach einer Änderung des Anwendungsgebiets von Olaparib zur Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell), leitete der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab (52).</p> <p>Für weitere Wirkstoffe in diesem Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse vor (Stand 07/2023).</p> <p>Zu Kriterium 4: Auch aufgrund der nachweislichen Wirksamkeit der PARP-Inhibitoren, die sich insbesondere in einer Verlängerung des Progressions-freien Überlebens äußert, spricht die aktuelle deutsche AWMF S3-Leitlinie eine Empfehlung für eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor für die Behandlung von Patientinnen mit Rezidiv eines <i>high-grade</i> Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie aus (zweithöchster Empfehlungsgrad B; Evidenzlevel 1+, „Soll“-Empfehlung). Weiterhin heißt es innerhalb dieser Soll-Empfehlung zur Durchführung einer Erhaltungstherapie im dazu erläuternden Text, dass bei der Wahl der Erhaltungstherapie entweder Niraparib, Olaparib oder Rucaparib angeboten werden können. Niraparib ist</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>somit neben Rucaparib und Olaparib in der benannten Leitlinien-Empfehlung inbegriffen (6). Die Entscheidung zwischen den PARP-Inhibitoren sollte nach Erwägung des Nebenwirkungsprofils und der Patientinnenpräferenz individuell erfolgen, da direkt vergleichende Studien zur Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil fehlen (6).</p> <p>Da PARP-Inhibitoren nachweislich das Fortschreiten des Tumors hinauszögern, ist die Erhaltungstherapie aus Sicht von pharma&amp; keine gleichwertige Therapie zum beobachtenden Abwarten, was auch aus der deutschen S3-Leitlinie, wie zuvor beschrieben, hervorgeht (6, 26). Auch im Therapiealgorithmus der im Juli 2023 aktualisierten Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie der DGHO wird ein beobachtendes Abwarten nachfolgend einer Platin-haltigen Chemotherapie eines rezidierten Ovarialkarzinoms nicht mehr als Option ausgewiesen, sondern unter Verweis auf den jeweiligen Zulassungsstatus der Einsatz von PARP-Inhibitoren für die Erhaltungstherapie empfohlen: „Nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidiv-Therapie sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor beim high-grade Ovarialkarzinom begonnen werden“ (47).</p> <p>Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit, die sich insbesondere in der Verzögerung einer erneuten Tumorprogression und damit in dem primären Behandlungsziel einer Erhaltungstherapie äußert, ist die Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren mittlerweile der empfohlene Standard. Durch den sich über die letzten Jahre gewandelten medizinischen Standard innerhalb der Erhaltungstherapie mit einer gestiegenen Auswahlmöglichkeit aus patientenindividuell selektierbaren PARP-Inhibitoren bei rezidierten Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, ist die klinische Bedeutung des beobachtenden Abwartens insgesamt deutlich gegenüber dem vom G-BA benannten Informationsstand des Jahres 2019 gesunken, der zur Benennung der</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zVT in der Nutzenbewertung des Verfahrens D-938 vom 03.07.2023 herangezogen wurde.</p> <p>Des Weiteren wird auch in aktuellen internationalen Leitlinien die Bedeutung der PARP-Inhibitoren Rucaparib, Olaparib und Niraparib als hoch eingeschätzt (34). Demnach können PARP-Inhibitoren eingesetzt werden, wenn die Patientinnen nicht bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben, sowie zuvor auf eine platinbasierte Therapie angesprochen haben. Die Behandlung soll bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten von Toxizität trotz Dosisreduktion fortgesetzt werden. Der Empfehlungsgrad zur Durchführung einer Erhaltungstherapie wird in diesem Zusammenhang als „stark“ angegeben (34).</p> <p>Beobachtendes Abwarten kann insgesamt nicht mehr als angemessene, da nicht empfohlene, Handlungsoption nach einem Ansprechen auf ein fortgeschrittenes, high-garde epitheliales Ovarialkarzinom betrachtet werden und kommt daher aus Sicht von pharma&amp; und im Einklang mit den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen nicht mehr als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage. Eine „oder“-Verknüpfung bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, welche eine Gleichwertigkeit der Behandlungsoptionen voraussetzt, wäre zwischen einem PARP-Inhibitor und beobachtendem Abwarten zudem aufgrund der zuvor erläuterten deutlichen Empfehlung hin zu einem PARP-Inhibitor im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht gegeben.</p> <p>Aufgrund einer patientenindividuellen Abwägung unterschiedlicher Nebenwirkungsprofile, geringfügiger Label-Differenzen und unterschiedlicher Patientenpräferenzen besteht im Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen die Möglichkeit der patientenindividuell bestmöglichen Auswahl des im Einzelfall bestgeeigneten PARP-Inhibitors (vergleiche auch:</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>allgemeiner Teil; Abschnitt zu Behandlungsvorteilen/Anwendungsabweichungen zwischen PARP-Inhibitoren) (6).</p> <p>Daher ist nach Ansicht von pharma&amp; eine <b>Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit den PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib</b> als die zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erachten.</p>	
S. 4, Z. 33ff	<p><b>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung zur Zielpopulation in der GKV:</b></p> <p>„Demnach lassen (auf Basis einer mittleren Überlebensdauer von 2 Jahren) 1750 bis 2270 GKV-versicherte Patientinnen berechnen.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Ausgehend von der Inzidenz von Eierstockkrebs (ICD-10-Code C56) berechnet der G-BA anhand der Anteilswerte der entsprechenden Eingrenzungen des Anwendungsgebiets basierend auf der IQWiG-Nutzenbewertung zu Niraparib (Bericht-Nr. 604) die Anzahl erwachsener Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, die nach platin-basierter Chemotherapie vollständig oder partiell in Remission sind mit 820 bis 1066 Patientinnen (53). Anhand der Verteilung der Diagnosen zum Ovarial-, Peritoneal- und Eileiterkarzinom aus der Studie NOVA (siehe IQWiG-Nutzenbewertung zu Niraparib (53)) addierte der G-BA 80 bis 104 Patientinnen mit Peritonealkarzinom und 78 bis 101 Patientinnen mit Eileiterkarzinom. Daraus ergab sich eine Gesamtinzidenz von 978 bis 1271 Patientinnen mit Ovarial-, Peritoneal- und Eileiterkarzinom. Multipliziert mit einer mittleren</p>	<p><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die Berechnung der Patientenzahlen basiert auf der Berechnung des IQWiG in der Nutzenbewertung von Niraparib in einem ähnlichen Anwendungsgebiet<sup>5</sup>.</p> <p>Ausgehend von der Inzidenz für das Jahr 2017 des Robert-Koch-Institutes (RKI)<sup>6</sup> mit 7300 Patientinnen mit der ICD-10-Diagnose C56 (Eierstockkrebs), wurde mit den nachfolgenden Anteilswerten gerechnet<sup>5</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 78,7 % für den Anteil epithelialer an allen malignen Ovarialtumoren ohne Borderline-Tumore,</li> </ul>

<sup>5</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niraparib (Ovarialkarzinom), Bericht Nr. 604, 2018

<sup>6</sup> Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland für 2017/2018, 2021

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überlebensdauer von 2 Jahren und unter Berücksichtigung des Anteils von 89,4 % gesetzlich krankenversicherten weiblichen Personen an der Gesamtbevölkerung ergaben sich 750 bis 2270 GKV-versicherte Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Das Vorgehen des G-BA zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist aus Sicht von pharma&amp; rechnerisch und methodisch nachvollziehbar und führt zu vergleichbaren Ergebnissen wie eigene Berechnungen, sodass pharma&amp; dem G-BA bei diesem Aspekt zustimmt und ebenfalls eine GKV-Zielpopulation von 750 bis 2270 GKV-versicherten Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) annimmt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 22,4 % für Patientinnen mit platin sensitivem Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms,</li> <li>- 81,2 % für Patientinnen mit einem ersten platin sensitiven Rezidiv, die erneut chemotherapeutisch behandelt werden, davon 78,5 % mit einer platinhaltigen Chemotherapie und</li> <li>- ein Anteil von ca. 30 % für die Patientinnen, die anschließend eine weitere platinhaltige Rezidivtherapie erhalten.</li> </ul> <p>Im Anschluss wurden die Patientinnen mit platinhaltiger Zweitlinientherapie zur Bestimmung einer Untergrenze (820 Patientinnen) herangezogen und die Anzahl der Patientinnen mit weiteren Folgetherapien zur Bestimmung einer Obergrenze (1066 Patientinnen) zusätzlich addiert. Es bestehen Unsicherheiten, da keine Angaben vorliegen, ob die Patientinnen zur Chemotherapie zusätzlich Bevacizumab erhalten haben.</p> <p>Die Verteilung der Diagnosen zum Ovarial-, Peritoneal- und Eileiterkarzinom wurde aus Studie NOVA entnommen<sup>5</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 83,73 % für Patientinnen mit Ovarialkarzinom,</li> <li>- 8,14 % für Patientinnen mit Peritonealkarzinom und</li> <li>- 7,96 % für Patientinnen mit Eileiterkarzinom.</li> </ul>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Demzufolge wurden 80 bis 104 Patientinnen mit Peritonealkarzinom und 78 bis 101 Patientinnen mit Eileiterkarzinom berechnet.</p> <p>In der Summe ergeben sich 978 bis 1271 Patientinnen mit Ovarial-, Peritoneal- und Eileiterkarzinom. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich diese Angaben ausschließlich auf die Inzidenz beziehen und daher zur Ermittlung der Prävalenz mit der mittleren Überlebensdauer der Zielpopulation multipliziert werden müsste. Hierzu wird eine mittlere Überlebensdauer von 2 bis 3 Jahren angesetzt.</p>
S. 5, Z. 8ff.	<p><b>Angabe in der G-BA Nutzenbewertung zu Therapiekosten von Rucaparib</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die hier dargelegten Angaben zum Verbrauch und den Therapiekosten basieren auf den Angaben in der Nutzenbewertung des G-BA vom 03.07.2023 (45). Zusätzlich wurden die Angaben mittels aktueller Fachinformation (18) und der Lauer-Taxe überprüft (Stand: 12. Juli 2023) und werden von pharma&amp; als zutreffend bewertet.</p> <p><i>Behandlungsdauer mit dem zu bewertenden Arzneimittel</i></p> <p>Die empfohlene Dosis des zu bewertenden Arzneimittels ist die Einnahme von 600 mg Rucaparib zweimal täglich, was einer Gesamtdosis von 1200 mg entspricht. Die Anzahl der Behandlungen pro Patientin im Jahr entspricht 365, die Behandlungsdauer pro Behandlung in Tagen ist 1. Daraus ergeben sich für eine Patientin 365 Behandlungstage im Jahr.</p> <p><i>Verbrauch mit dem zu bewertenden Arzneimittel</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die empfohlene Dosierung beträgt 600 mg Rucaparib pro Anwendung. Bei einer zweimaligen Anwendung pro Tag ergibt sich eine Gesamtdosis von 1200 mg pro Tag. Der Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag beläuft sich auf 4 x 300 mg. Mit 365 Behandlungstagen pro Patientin ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke von 1460 x 300 mg.</p> <p><i>Kosten des zu bewertenden Arzneimittels</i></p> <p>Bei einer Packungsgröße von 60 Filmtabletten ergibt sich für Rucaparib ein Apothekenabgabepreis von 2592,39€. Der Rabatt nach §130 SGB V in Höhe von 2,00€ und der Rabatt nach §130a SGB V in Höhe von 248,16€ führen zu den Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 2342,23€.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Im Folgenden soll ergänzend eine Darstellung der Jahrestherapiekosten von Rucaparib erfolgen.</p> <p><i>Ermittlung der Jahrestherapiekosten</i></p> <p>Auf Grundlage der vorbenannten Angaben zum Verbrauch aus der aktuellen Fachinformation (18) und zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels laut Lauer-Taxe (Stand: 12. Juli 2023) ergeben sich für <b>Rucaparib</b> <b>Jahrestherapiekosten in Höhe von 56.994,26€.</b></p>	
S. 3, Z. 9ff	<p><b>Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA merkt an, der pharmazeutische Unternehmer habe die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rucaparib wie folgt bewertet:</p> <p>Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Grundsätzlich stimmt pharma&amp; dem G-BA zu, dass zum Zeitpunkt des Fristablaufs des Beschlusses vom 15.08.2019 zu Rucaparib im Anwendungsgebiet Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom keine entsprechenden Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens zum 01.04.2023 vorgelegt wurden. pharma&amp; merkt an, dass es ihr zum Zeitpunkt des Fristablaufs nicht möglich war, ein Dossier einzureichen, da sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Lizenz- bzw. Zulassungsinhaberin von Rucaparib war. Aus Sicht von pharma&amp; werden dem G-BA mit dieser schriftlichen Stellungnahme anhand der im Folgenden dargestellten und mit den Studienunterlagen angehangenen Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ Nachweise für die Nutzenbewertung von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet nachgereicht. Somit schlägt pharma&amp; vor, diese bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In ARIEL3 wurde das progressionsfreie Überleben vom Prüfarzt (invPFS) festgestellt und war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (+ 1 Tag) gemäß RECIST v1.1 Kriterien oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. In die Analyse eingeschlossen wurden nur Ergebnisse/Aufnahmen bildgebender Verfahren oder Todesfälle, die vor dem Beginn der Folgetherapie oder innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung der Studienbehandlung datiert waren. Patientinnen ohne dokumentierte Progression wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten (radiologischen) Tumorbeurteilung zensiert. Patientinnen, die ohne Progression aus der Studie ausgetreten sind oder Patientinnen ohne eine radiologische Post-Baseline Tumorbeurteilung, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Zum Vergleich des PFS zwischen Rucaparib und Placebo in der Studie ARIEL3 wurde ein</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet als 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) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie ARIEL3 eingereicht. Diese Daten wurden nicht herangezogen, da sie mit einem Dossier zum maßgeblichen Zeitpunkt hätten vorgelegt werden müssen.</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stratifizierter Log-Rank Test durchgeführt. Zudem wurde ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model zur Berechnung des Hazard Ratios zwischen den Behandlungsgruppen angewandt.</p> <p>PFS wurde in der Studie ARIEL3 auch durch eine unabhängige radiologische Tumorbeurteilung (independent radiologic review, IRR) analysiert. Die Zeit bis zu einem Progress wurde berechnet als Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (+ 1 Tag), bestätigt durch das IRR oder den Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Für irrPFS wurden die gleichen statistischen Tests wie zur Erhebung des invPFS angewandt.</p> <p>Die relevante Population für die Analyse dieses Endpunktes ist die ITT-Population. Supportiv werden auch die HRD- und tBRCA-Population dargestellt, um die Wirksamkeit von Rucaparib unabhängig vom HRD- (bestimmt anhand HRD-assoziiertes Gen-Loki) oder tBRCA-Status darlegen zu können. Über alle benannten Analysepopulationen hinweg zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil unter Rucaparib gegenüber Placebo.</p> <p><i>Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)</i></p> <p>Die Zeit bis zum zweiten Progress war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum zweiten Ereignis einer Krankheitsprogression, festgestellt durch den Prüfarzt oder bedingt durch den Tod aufgrund jeglicher Ursache. Dieses zweite Ereignis von PFS konnte anhand der RECIST Richtlinien oder eines Ereignisses symptomatischer/ klinischer oder aufgrund eines Anstiegs des Tumormarkers CA-125 (Cancer-Antigen 125) dokumentiert werden.</p>	

**Betrachtung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunktgruppe  
Postprogression**

InvPFS bzw. irrPFS stellen einen wichtigen Endpunkt zur Erhebung der klinischen Wirksamkeit dar, der unbeeinflusst durch Postprogressionstherapien proximale Therapieerfolge zeigt und direkten Einfluss auf die symptomatische Krankheitslast der Patientinnen hat. Das PFS2 inkludiert therapeutische Auswirkungen der Studienmedikation auf das progressionsfreie Überleben in der nachfolgenden Therapielinie. PFS2, erlaubt im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben (siehe Endpunkt Gesamtüberleben für entsprechende Erläuterung dessen Limitationen), der multiple und eine zwischen Patientinnen unterschiedliche Anzahl von Postprogressionstherapien nach Gabe der Studienmedikation beinhalten kann, besser interpretierbare Aussagen über mögliche Wirksamkeitseffekte der Studienmedikation in die nachfolgende Therapielinie hinein.

Die Erhebung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt erlaubt die Evaluierung der Krankheitsprogression ohne Zeitverzögerung. So ist der Prüfarzt in der Lage, rasche Entscheidungen bezüglich des für die Patientin bestmöglichen klinischen Verlaufs zu treffen. Die in der Studie ARIEL3 zusätzlich durchgeführte Erfassung des PFS durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (irrPFS) ermöglicht zusätzlich zur Einschätzung des Prüfarztes (invPFS) eine weitere objektive Beurteilung des progressionsfreien Überlebens.

Für klinische Studien in Anwendungsgebieten mit mehreren möglichen Postprogressionstherapien wie der Studie ARIEL3 stellt ein primärer Endpunkt PFS, der zudem durch intermediäre klinische Endpunkte wie PFS2 und ebenfalls in der Studie ARIEL3 durchgeführte Postprogressions-Endpunkte wie der Zeit bis zur ersten bzw. zweiten nachfolgenden Krebsmedikation (TFST bzw. TSST) und dem Chemotherapie-freien Intervall (CFI) unterstützt wird, einen besonders umfassenden Ansatz zur Bewertung der unmittelbaren Wirksamkeit der Studienmedikation dar (54).

Die in der Studie ARIEL3 für Rucaparib angewandte radiologische Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt bzw. durch verblindeten unabhängigen zentralen Review nach RECIST v1.1 Kriterien zum Ansprechen, welche auf den Leitlinien der WHO basieren,

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stellen eine robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs dar (54, 55). Auch eine auf Basis des klinisch etablierten Serum-Tumormarkers CA-125 festgestellte Progression wurde in der Studie ARIEL3 mittels radiologischer Auswertung nach RECIST v1.1 Kriterien verifiziert. Das Tumoransprechen im radiologischen Befund spiegelt direkt die Aktivität des Wirkstoffs wider und gibt Aufschluss über Remission, Stabilisierung oder Fortschreiten der Erkrankung (55, 56).</p> <p><b><i>Ein Tumorprogress leitet eine Folgetherapie ein, die häufig mit schweren Nebenwirkungen einhergeht.</i></b></p> <p>In der klinischen Praxis ist die Feststellung eines Progresses wie zuvor beschrieben zeitlich eng mit der Einleitung einer Folgetherapie verknüpft. Da eine Folgetherapie (eine erneute Chemotherapie) meist mit schweren Nebenwirkungen verbunden ist, ist das progressionsfreie Überleben aus Sicht von pharma&amp; unmittelbar patientenrelevant. Im Besonderen bei Patientinnen mit rezidiviertem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, die über die Unheilbarkeit der Krankheit sowie die infolgedessen geringe Lebenserwartung aufgeklärt sind, hat ein zeitliches Intervall frei von chemotherapeutischer Intervention und Progression direkten Einfluss auf ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand. Die Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie, einschließlich der damit assoziierten Belastungen, wird bei einer Verlängerung dieses Intervalls verzögert. Im Besonderen ist der Erhalt des Gesundheitszustands und der damit verbundenen Lebensqualität während der eingeschränkten verbleibenden Lebenszeit für die unheilbar erkrankten Patientinnen essenziell. So sind die zur Behandlung eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms indizierten Chemotherapien, welche während mehrstündiger Visiten in einer Klinik intravenös und unter ärztlicher Aufsicht verabreicht werden, mit zum Teil schwersten Nebenwirkungen assoziiert. Zu diesen zählen unter anderem schwerwiegende Hämato- und Neurotoxizitäten, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen,</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lymphödeme, Nierenfunktionsstörungen, aber auch ein psychologisch belastender Haarausfall (6, 57, 58).</p> <p><b><i>Die Angst vor einer Tumorprogression ist von hoher Patientenrelevanz.</i></b></p> <p>Aufgrund ihrer Krankheitsgeschichte leiden die Patientinnen häufig unter einer ausgeprägten Progredienz-Angst (59-61), welche eine starke psychosoziale Einschränkung für sie und ihre Familien darstellt. Die reale krankheitsbedingte Bedrohung durch den unweigerlich bevorstehenden Progress, das Auftreten von Metastasen, einem Rezidiv und einem damit assoziierten Kontrolltermin, erzeugen bei den Patientinnen eine reaktive und spürbare Furcht. Das Konzept der Progredienz-Angst ist speziell in der palliativen Versorgung von erheblicher Bedeutung für die Patientinnen.</p> <p>Auch in der Bewertung des PARP-Inhibitors Olaparib erkannte der G-BA den Endpunkt TFST (engl. time to first subsequent therapy, Zeit bis zur Folgetherapie) als patientenrelevant an, „weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patienten von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist“ (62). Diese Kriterien zur Patientenrelevanz treffen ebenso auf das PFS in der Erhaltungstherapie bei rezidiviertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zu, da ein einsetzender Progress gleichbedeutend mit der Einleitung einer nachfolgenden Chemotherapie ist.</p> <p><b><i>Eine vorangeschrittene Tumorprogression ist mit einer schlechten Überlebensprognose assoziiert und bedingt durch die Raumausdehnung im Abdomen unmittelbar die Symptomatik des Ovarialkarzinoms</i></b></p> <p>Zudem hat eine Tumorprogression einen bedeutenden Einfluss auf den Gesundheitszustand und folglich auf die Lebensqualität und Lebensdauer der Patientinnen, da eine fortschreitende Raumforderung im Abdomen eine oft ausgeprägte Symptomatik verursacht und zudem mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (6, 63).</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Verlängerung des PFS ist im Fall eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms somit gleichbedeutend mit dem Hinauszögern des Krankheitsfortschritts und der damit einhergehenden Symptomatik.</p> <p>Eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib umfasst ausschließlich Patientinnen, die zum Beginn der Therapie mindestens ein partielles oder vollständiges Ansprechen auf die zuvor erfolgte Chemotherapie aufwiesen, wodurch mit Beginn der Erhaltungstherapie tumorös bedingte Beschwerden in der Regel geringer ausgeprägt oder nicht mehr vorhanden sind. Daher hat eine Behandlung mit Rucaparib in der vorliegenden Indikation eine besondere Rolle in der Verhinderung erneut einsetzender oder sich erneut verschlechternder Progressions-bedingter Symptomatik.</p> <p>Die Erhebung von Endpunkten mit Abfrage einer spezifischen Symptomatik stößt in ihrer Aussagekraft im Fall einer symptomatisch heterogenen Patientenpopulation, mit zugleich geringerer bis nicht vorhandener Tumor-bedingter Symptomlast zu Therapiebeginn bis hin zum Einsetzen einer erneuten Tumorprogression jedoch auf starke Limitationen. Daher liefert die Bewertung der Tumorprogression über das PFS einen objektiv einsetzbaren Maßstab, um auf eine erfolgreiche Verzögerung der höchst patientenrelevanten Symptomatik des Ovarialkarzinoms schließen zu können, die sich unmittelbar aus einer Tumorprogression ableitet und ein vorrangiges Therapieziel einer onkologischen Erhaltungstherapie darstellt.</p> <p>Von den Zulassungsbehörden EMA und FDA wird das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie gefordert und folglich anerkannt und herangezogen (64, 65). Auch in der AWMF-Leitlinie zum fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erfolgt eine Empfehlung des zweithöchsten Empfehlungsgrades zur Durchführung einer Erhaltungstherapie durch einen PARP-Inhibitor mit Verweis auf vorteilhafte Behandlungseffekte, die sich in den jeweiligen Studien im Endpunkt PFS</p>	

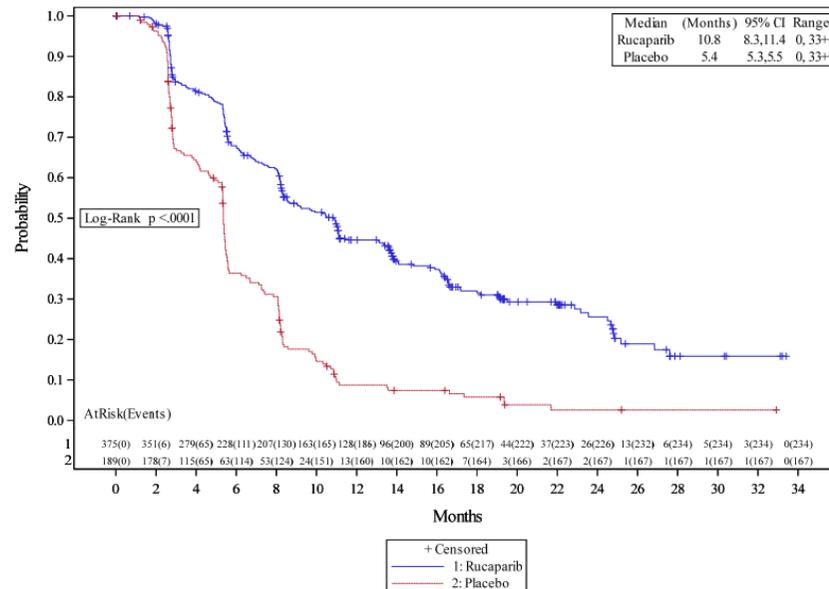
Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigten (6). Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS übersetzt sich somit im Anwendungsgebiet einer Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms unmittelbar in praktische Handlungsempfehlungen und somit in die klinische Versorgungsrealität.</p> <p><b>Fazit zur Patientenrelevanz Endpunkt im Anwendungsgebiet einer onkologischen Erhaltungstherapie dar</b></p> <p>Zusammenfassend sind angesichts der hohen Krankheitslast und der Unheilbarkeit des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, die für die Patientinnen eine lebenslange Wiederkehr der Krankheit und eine stetige Belastung durch Folgetherapien bedeutet, progressionsfreie Intervalle von besonders hohem Wert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet einer onkologischen Erhaltungstherapie bildet die Endpunktgruppe PFS sowohl die Verzögerung der unmittelbar aus der Tumorprogression resultierenden, schwerwiegenden Symptomatik des Ovarialkarzinoms als auch die Verzögerung einer zumeist mit starken Nebenwirkungen sowie starker Progredienz-Angst der betroffenen Patientinnen verbundenen nachfolgenden Chemotherapie ab. So ist auch durch Befragungen im palliativen Setting einer fortgeschrittenen Krebserkrankung bekannt, dass ein Großteil der Patientinnen die Qualität der verbleibenden Lebenszeit noch über die Verlängerung der Gesamtlebenszeit stellt (66). Der alleinstehende Wert des PFS als bedeutsames Kriterium der qualitativen Verbesserung der verbleibenden Lebenszeit wird daher auch in aktuellen Publikationen hervorgehoben. Für die Verbesserung der Patientinnen-Situation in einem palliativen Krebsstadium ist ein alleiniger Blick auf die Gesamtüberlebensdauer zur Bestimmung des Nutzens eines Wirkstoffes nicht ausreichend (66). Aus diesem Grund stellt die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aus Sicht von pharma&amp; einen höchst patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p><i>Ergebnisdarstellung für den Endpunkt invPFS</i></p>	

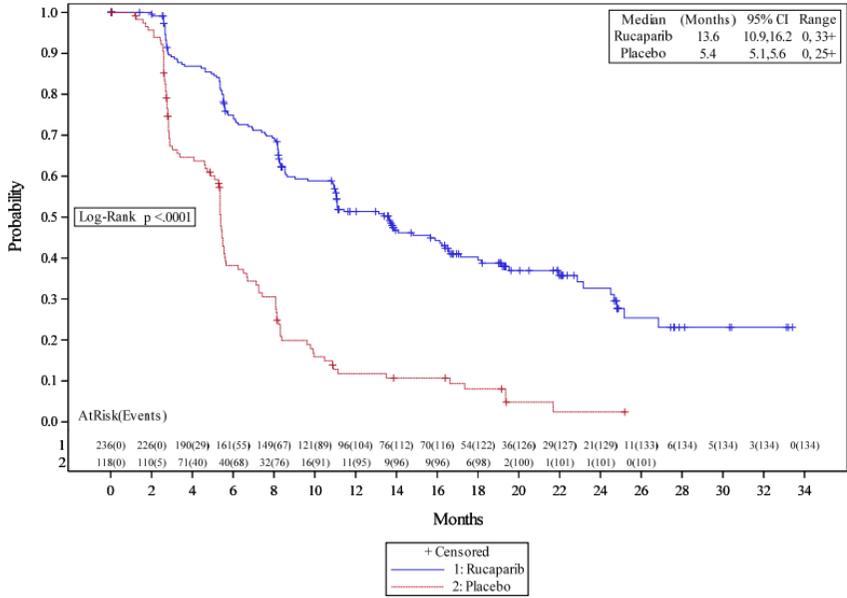
Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den mit Rucaparib behandelten Arm der ITT-Population konnte eine deutliche, statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit (stratifizierter Log-Rank Test, <math>p &lt; 0,0001</math>) gezeigt werden. Das mediane invPFS betrug dabei 10,8 Monate (95 %-KI = [8,3; 11,4]) für die Rucaparib-Gruppe und nur 5,4 Monate (95 %-KI = [5,3; 5,5]) für die Placebo-Gruppe. Damit zeigte sich eine doppelt so lange Zeit ohne Progress für Patientinnen unter Rucaparib. Nach einem halben bzw. ganzen Jahr zeigte sich mit 67,9 % bzw. 44,6 % weiterhin ein Vorteil für die mit Rucaparib behandelten Patientinnen (Placebo: 36,4 % bzw. 8,8 %). Nach 18 bzw. 24 Monaten waren noch immer 32,0 % bzw. 26,0 % der Patientinnen progressionsfrei, wohingegen in der Placebo-Gruppe lediglich 5,8 % bzw. 2,6 % der Patientinnen kein Anzeichen eines Progresses zeigten. Eine Behandlung mit Rucaparib verringerte demnach das Risiko eines Progresses um 63,5 %, was durch das stratifizierte Cox Proportional Hazard Model mit einem hohen Signifikanzniveau gezeigt werden konnte (HR = 0,365; 95 %-KI = [0,295; 0,451]; <math>p &lt; 0,0001</math>) (siehe Tabelle 14.2.1.2.1 im Studienreport CO-338-014 (26)).</p> <p>Die Kaplan-Meyer Analyse zu den Ergebnissen des invPFS in der ITT-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 1 ergänzend dargestellt.</p>	

Abbildung 1: invPFS – ITT-Population; Datenschnitt: 15.04.2017



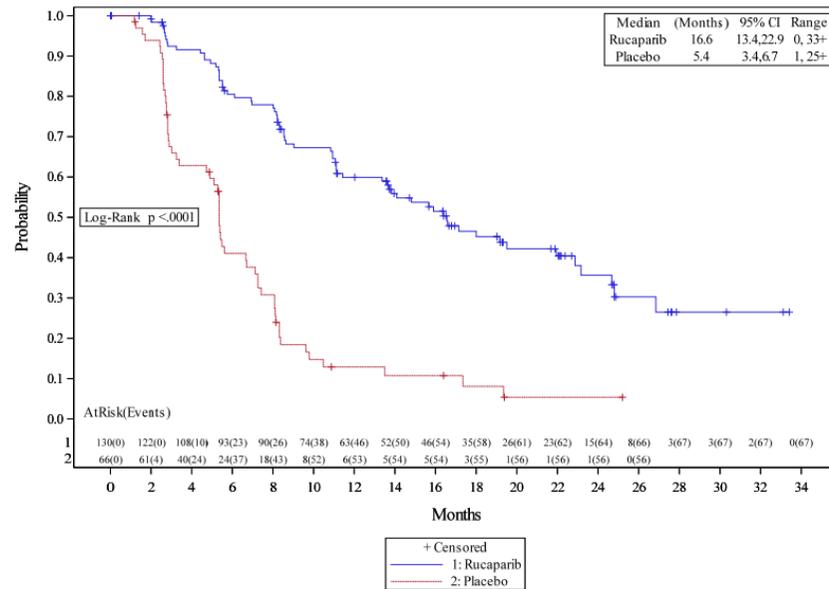
Auch für die HRD-Population konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der invPFS unter Rucaparib gegenüber Placebo gezeigt werden (stratifizierter Log-Rank Test,  $p < 0,0001$ ). Das mediane invPFS betrug für die Rucaparib-Gruppe 13,6 Monate (95 %-KI = [10,9; 16,2]) und für die Placebo-Gruppe 5,4 Monate (95 %-KI = [5,1; 5,6]). Damit zeigte sich auch für die HRD-Population eine doppelt so lange Zeit ohne Progress für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden. Nach einem halben bzw. ganzen Jahr zeigte sich mit 74,9 % bzw. 51,4 % weiterhin ein Vorteil für die mit Rucaparib behandelten Patientinnen (Placebo: 38,2 % bzw. 11,8 %). Nach 18 bzw. 24 Monaten waren immer noch 40,3 % bzw. 32,6 % der Patientinnen progressionsfrei, gegenüber lediglich 8,0 % bzw. 2,4 % der Patientinnen unter Placebo. Eine Behandlung mit Rucaparib verringerte demnach das Risiko eines Progresses um ca. 70 %, was durch das stratifizierte Cox Proportional Hazard Model mit einem hohen Signifikanzniveau gezeigt werden konnte (HR = 0,317; 95%-KI = [0,239; 0,420];  $p < 0,0001$ ) (siehe Tabelle 14.2.1.2.1 im Studienreport CO-338-014 (26)).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	<p>Die Kaplan-Meyer Analyse zu den Ergebnissen des invPFS in der HRD-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 2 ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 2: invPFS – HRD-Population; Datenschnitt: 15.04.2017</i></p>  <table border="1" data-bbox="907 579 1137 635"> <thead> <tr> <th>Median (Months)</th> <th>95% CI</th> <th>Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rucaparib</td> <td>13.6</td> <td>10.9,16.2</td> <td>0, 33+</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>5.4</td> <td>5.1,5.6</td> <td>0, 25+</td> </tr> </tbody> </table> <p>AtRisk(Events)</p> <table border="1" data-bbox="369 1010 1120 1042"> <tr> <td>1</td> <td>236(0)</td> <td>226(0)</td> <td>190(29)</td> <td>161(55)</td> <td>149(67)</td> <td>121(89)</td> <td>96(104)</td> <td>76(112)</td> <td>70(116)</td> <td>54(122)</td> <td>36(126)</td> <td>29(127)</td> <td>21(129)</td> <td>11(133)</td> <td>6(134)</td> <td>5(134)</td> <td>3(134)</td> <td>0(134)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>118(0)</td> <td>110(5)</td> <td>71(40)</td> <td>40(68)</td> <td>32(76)</td> <td>16(91)</td> <td>11(95)</td> <td>9(96)</td> <td>9(96)</td> <td>6(98)</td> <td>2(100)</td> <td>1(101)</td> <td>1(101)</td> <td>0(101)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>Months</p> <p>+ Censored 1: Rucaparib 2: Placebo</p> <p>Abschließend konnte auch für die tBRCA-Population ein statistisch signifikanter Unterschied in der invPFS unter Rucaparib-Behandlung gegenüber Placebo gezeigt werden (stratifizierter Log-Rank Test, <math>p &lt; 0,0001</math>). Das mediane invPFS betrug für die Rucaparib-Gruppe 16,6 Monate (95 %-KI = [13,4; 22,9]) und für die Placebo-Gruppe 5,4 Monate (95 %-KI = [3,4; 6,7]). Damit zeigte sich auch für die tBRCA-Population eine</p>	Median (Months)	95% CI	Range	Rucaparib	13.6	10.9,16.2	0, 33+	Placebo	5.4	5.1,5.6	0, 25+	1	236(0)	226(0)	190(29)	161(55)	149(67)	121(89)	96(104)	76(112)	70(116)	54(122)	36(126)	29(127)	21(129)	11(133)	6(134)	5(134)	3(134)	0(134)	2	118(0)	110(5)	71(40)	40(68)	32(76)	16(91)	11(95)	9(96)	9(96)	6(98)	2(100)	1(101)	1(101)	0(101)					
Median (Months)	95% CI	Range																																																	
Rucaparib	13.6	10.9,16.2	0, 33+																																																
Placebo	5.4	5.1,5.6	0, 25+																																																
1	236(0)	226(0)	190(29)	161(55)	149(67)	121(89)	96(104)	76(112)	70(116)	54(122)	36(126)	29(127)	21(129)	11(133)	6(134)	5(134)	3(134)	0(134)																																	
2	118(0)	110(5)	71(40)	40(68)	32(76)	16(91)	11(95)	9(96)	9(96)	6(98)	2(100)	1(101)	1(101)	0(101)																																					

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

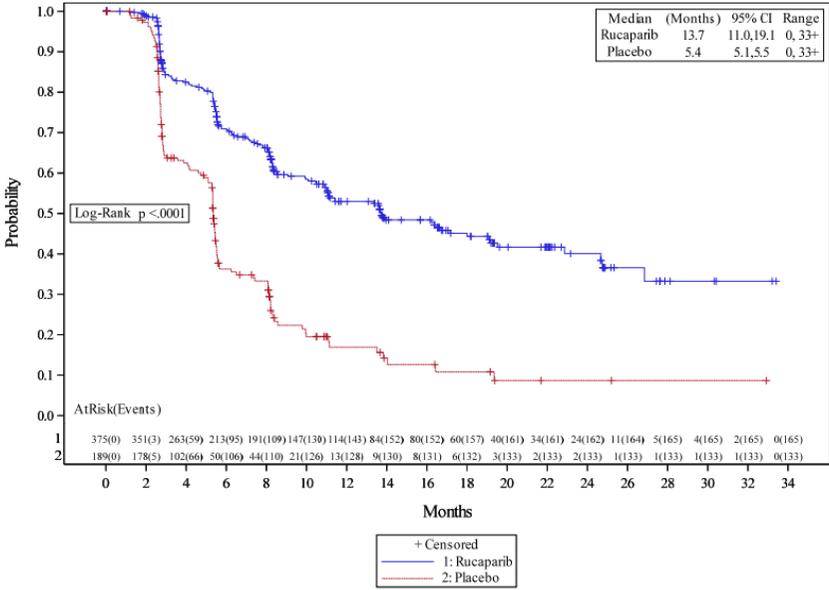
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mehr als doppelt so lange Zeit ohne Progress für Patientinnen unter Rucaparib . Nach einem halben bzw. ganzen Jahr zeigte sich mit 80,5 % bzw. 59,9 % weiterhin ein Vorteil für die mit Rucaparib behandelten Patientinnen (Placebo: 41,0 % bzw. 12,9 %). Nach 18 bzw. 24 Monaten waren immer noch 46,5 % bzw. 35,7 % der Patientinnen progressionsfrei, wohingegen in der Placebo-Gruppe lediglich 8,1 % bzw. 5,4 % der Patientinnen kein Anzeichen eines Progresses zeigten. Eine Behandlung mit Rucaparib verringerte demnach das Risiko eines Progresses deutlich und statistisch signifikant (HR = 0,231; 95%-KI = [0,156; 0,342]; p &lt; 0,0001) (siehe Tabelle 14.2.1.2.1 im Studienreport CO-338-014 (26)).</p> <p>Die Kaplan-Meyer Analyse zu den Ergebnissen des invPFS in der tBRCA-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 3 ergänzend dargestellt.</p>	

Abbildung 3: invPFS – tBRCA-Population; Datenschnitt: 15.04.2017



**Ergebnisdarstellung für den Endpunkt irrPFS**

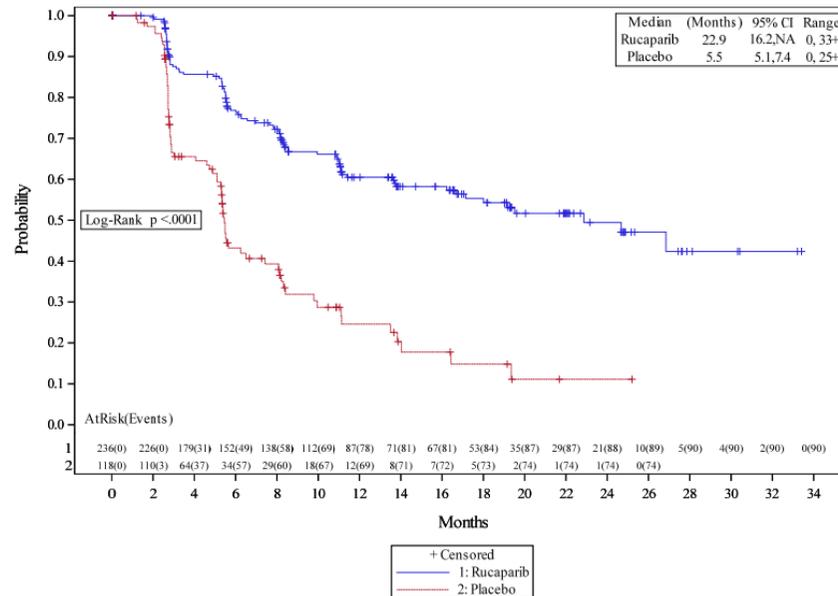
Für die ITT-Population zeigte sich anhand des stratifizierten Log-Rank Tests eine statistisch signifikante Verbesserung für Patientinnen unter Rucaparib ( $p < 0,0001$ ). Die mediane progressionsfreie Zeit, bewertet durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (irrPFS), zeigte mit Werten von 13,7 Monaten (95%-KI = [11,0; 19,1]) für die Rucaparib-Gruppe einen signifikanten Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe (5,4 Monate; 95 %-KI = [5,1; 5,5]). Das progressionsfreie Überleben ist somit für Patientinnen unter Rucaparib im Vergleich zu Placebo mehr als verdoppelt. Über einen Zeitraum von sechs bzw. 12 Monaten zeigten 71 % bzw. 53% der Patientinnen der ITT-Population unter Rucaparib einen Vorteil gegenüber der Behandlung mit Placebo (36,3 % bzw. 16,9 %). 45,1 % bzw. 40,1 % der Patientinnen unter Rucaparib waren noch nach 18 bzw. 24 Monaten progressionsfrei, der prozentuale Anteil der Patientinnen in der Placebo-Gruppe lag bei 10,8 % bzw. 8,7 %. Damit reduzierte Rucaparib das Risiko einer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																				
	<p>Krankheitsprogression statistisch signifikant um 65 %, was auch mittels des Cox Proportional Hazard Model gezeigt werden konnte (HR = 0,354; 95 %-KI = [0,278; 0,450]; <math>p &lt; 0,0001</math>) (siehe Tabelle 14.2.1.2.9 im Studienreport CO-338-014 (26)).</p> <p>Die Kaplan-Meier Analyse zu den Ergebnissen des irrPFS in der ITT-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 4 ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 4: irrPFS – ITT-Population; Datenschnitt: 15.04.2017</i></p>  <table border="1" data-bbox="896 726 1131 782"> <thead> <tr> <th>Median (Months)</th> <th>95% CI</th> <th>Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rucaparib</td> <td>13.7</td> <td>11.0,19.1</td> <td>0, 33+</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>5.4</td> <td>5.1,5.5</td> <td>0, 33+</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="369 1149 1108 1204"> <thead> <tr> <th>Months</th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> <th>12</th> <th>14</th> <th>16</th> <th>18</th> <th>20</th> <th>22</th> <th>24</th> <th>26</th> <th>28</th> <th>30</th> <th>32</th> <th>34</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1: Rucaparib</td> <td>375(0)</td> <td>351(3)</td> <td>263(59)</td> <td>213(95)</td> <td>191(109)</td> <td>147(130)</td> <td>114(143)</td> <td>84(152)</td> <td>80(152)</td> <td>60(157)</td> <td>40(161)</td> <td>34(161)</td> <td>24(162)</td> <td>11(164)</td> <td>5(165)</td> <td>4(165)</td> <td>2(165)</td> <td>0(165)</td> </tr> <tr> <td>2: Placebo</td> <td>189(0)</td> <td>178(5)</td> <td>102(66)</td> <td>50(106)</td> <td>44(110)</td> <td>21(126)</td> <td>13(128)</td> <td>9(130)</td> <td>8(131)</td> <td>6(132)</td> <td>3(133)</td> <td>2(133)</td> <td>2(133)</td> <td>1(133)</td> <td>1(133)</td> <td>1(133)</td> <td>1(133)</td> <td>0(133)</td> </tr> </tbody> </table>	Median (Months)	95% CI	Range	Rucaparib	13.7	11.0,19.1	0, 33+	Placebo	5.4	5.1,5.5	0, 33+	Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	1: Rucaparib	375(0)	351(3)	263(59)	213(95)	191(109)	147(130)	114(143)	84(152)	80(152)	60(157)	40(161)	34(161)	24(162)	11(164)	5(165)	4(165)	2(165)	0(165)	2: Placebo	189(0)	178(5)	102(66)	50(106)	44(110)	21(126)	13(128)	9(130)	8(131)	6(132)	3(133)	2(133)	2(133)	1(133)	1(133)	1(133)	1(133)	0(133)	
Median (Months)	95% CI	Range																																																																				
Rucaparib	13.7	11.0,19.1	0, 33+																																																																			
Placebo	5.4	5.1,5.5	0, 33+																																																																			
Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34																																																				
1: Rucaparib	375(0)	351(3)	263(59)	213(95)	191(109)	147(130)	114(143)	84(152)	80(152)	60(157)	40(161)	34(161)	24(162)	11(164)	5(165)	4(165)	2(165)	0(165)																																																				
2: Placebo	189(0)	178(5)	102(66)	50(106)	44(110)	21(126)	13(128)	9(130)	8(131)	6(132)	3(133)	2(133)	2(133)	1(133)	1(133)	1(133)	1(133)	0(133)																																																				

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

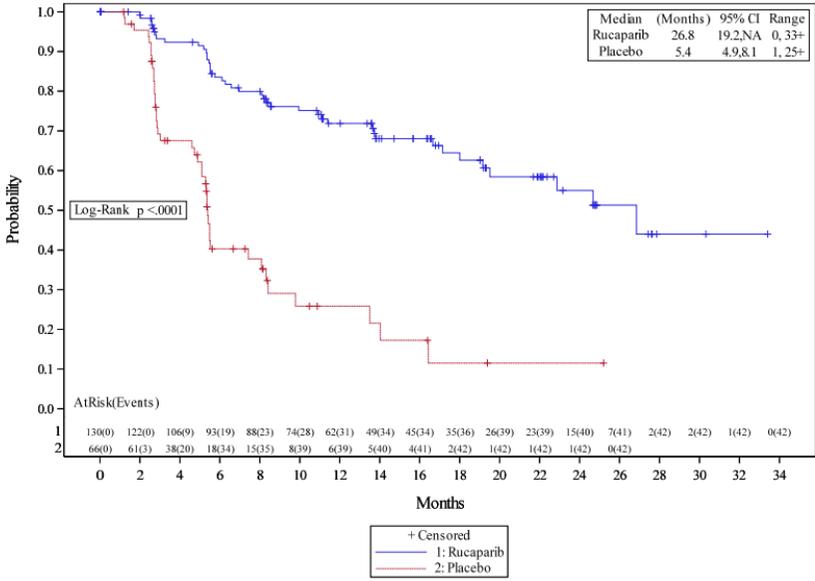
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch für die HRD-Population konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der irrPFS unter Rucaparib-Behandlung gegenüber Placebo gezeigt werden (stratifizierter Log-Rank Test, <math>p &lt; 0,0001</math>). Das mediane irrPFS betrug für die Rucaparib-Gruppe 22,9 Monate (95 %-KI = [16,2; n.b.]) und für die Placebo-Gruppe 5,5 Monate (95 %-KI = [5,1; 7,4]). Damit zeigte sich für die HRD-Population eine vierfach längere Zeit ohne Progress für Patientinnen unter Rucaparib. Nach einem halben bzw. ganzen Jahr zeigte sich mit 76,8 % bzw. 60,5 % weiterhin ein Vorteil für die mit Rucaparib behandelten Patientinnen (Placebo: 43,2 % bzw. 24,6 %). Nach 18 bzw. 24 Monaten waren immer noch 55,3 % bzw. 49,4 % der Patientinnen progressionsfrei, wohingegen in der Placebo-Gruppe lediglich 14,8 % bzw. 11,1 % der Patientinnen kein Anzeichen eines Progresses zeigten. Eine Behandlung mit Rucaparib verringerte demnach das Risiko eines Progresses statistisch hoch signifikant (HR = 0,336; 95%-KI = [0,241; 0,467]; <math>p &lt; 0,0001</math>) (siehe Tabelle 14.2.1.2.9 im Studienreport CO-338-014 (26)).</p> <p>Die Kaplan-Meyer Analyse zu den Ergebnissen des irrPFS in der HRD-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 5 ergänzend dargestellt.</p>	

Abbildung 5: irrPFS – HRD-Population; Datenschnitt: 15.04.2017



Abschließend konnte auch für die tBRCA-Population ein statistisch signifikanter Unterschied in der irrPFS unter Rucaparib-Behandlung gegenüber Placebo gezeigt werden (stratifizierter Log-Rank Test,  $p < 0,0001$ ). Das mediane irrPFS betrug für die Rucaparib-Gruppe 26,8 Monate (95 %-KI = [19,2; n.b.]) und für die Placebo-Gruppe 5,4 Monate (95 %-KI = [4,9; 8,1]). Damit zeigte sich auch für die tBRCA-Population eine mehr als vierfach so lange Zeit ohne Progress für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden. Nach einem halben bzw. ganzen Jahr zeigte sich mit 83,5 % bzw. 71,9 % weiterhin ein Vorteil für die mit Rucaparib behandelten Patientinnen (Placebo: 36,3 % bzw. 25,8 %). Nach 18 bzw. 24 Monaten waren immer noch 64,5 % bzw. 55,0 % der Patientinnen progressionsfrei gegenüber lediglich 11,5 % der Patientinnen in der Placebo-Gruppe. Eine Behandlung mit Rucaparib verringerte demnach das Risiko eines Progresses um 80 %, was durch das stratifizierte Cox Proportional Hazard Model mit

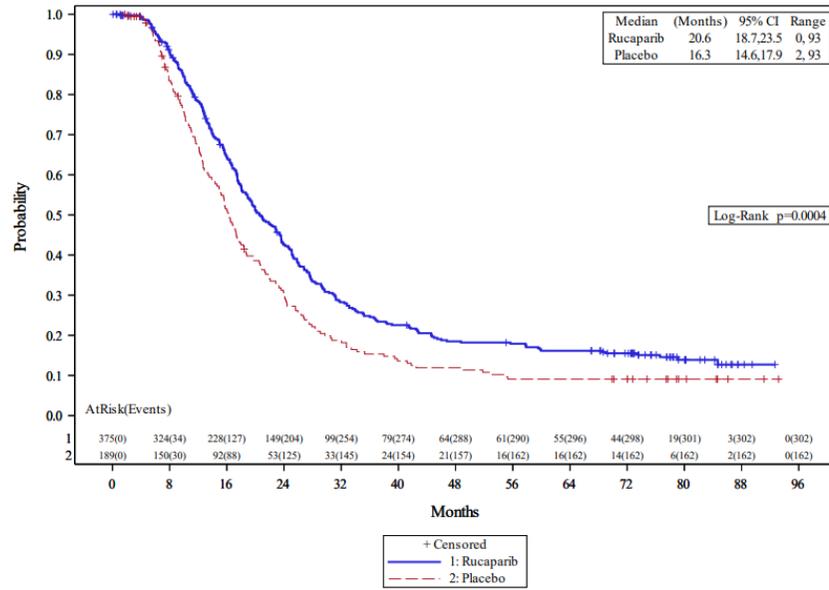
Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																				
	<p>einem hohen Signifikanzniveau gezeigt werden konnte (HR = 0,201; 95%-KI = [0,125; 0,322]; p &lt; 0,0001) (siehe Tabelle 14.2.1.2.9 im Studienreport CO-338-014 (26)).</p> <p>Die Kaplan-Meyer Analyse zu den Ergebnissen des irrPFS in der tBRCA-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 6 ergänzend dargestellt</p> <p><i>Abbildung 6: irrPFS – tBRCA-Population; Datenschnitt: 15.04.2017</i></p>  <table border="1" data-bbox="896 673 1120 730"> <thead> <tr> <th>Median (Months)</th> <th>95% CI</th> <th>Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rucaparib</td> <td>26.8</td> <td>19.2, NA</td> <td>0, 33+</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>5.4</td> <td>4.9, 8.1</td> <td>1, 25+</td> </tr> </tbody> </table> <p>AtRisk(Events)</p> <table border="1" data-bbox="376 1088 1102 1120"> <thead> <tr> <th>Months</th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> <th>12</th> <th>14</th> <th>16</th> <th>18</th> <th>20</th> <th>22</th> <th>24</th> <th>26</th> <th>28</th> <th>30</th> <th>32</th> <th>34</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>130(0)</td> <td>122(0)</td> <td>106(9)</td> <td>93(19)</td> <td>88(23)</td> <td>74(28)</td> <td>62(31)</td> <td>49(34)</td> <td>45(34)</td> <td>35(36)</td> <td>26(39)</td> <td>23(39)</td> <td>15(40)</td> <td>7(41)</td> <td>2(42)</td> <td>2(42)</td> <td>1(42)</td> <td>0(42)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>66(0)</td> <td>61(3)</td> <td>38(20)</td> <td>18(34)</td> <td>15(35)</td> <td>8(39)</td> <td>6(39)</td> <td>5(40)</td> <td>4(41)</td> <td>2(42)</td> <td>1(42)</td> <td>1(42)</td> <td>0(42)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Legend: + Censored, 1: Rucaparib, 2: Placebo</p> <p><i>Ergebnisdarstellung für den Endpunkt PFS2</i></p>	Median (Months)	95% CI	Range	Rucaparib	26.8	19.2, NA	0, 33+	Placebo	5.4	4.9, 8.1	1, 25+	Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	1	130(0)	122(0)	106(9)	93(19)	88(23)	74(28)	62(31)	49(34)	45(34)	35(36)	26(39)	23(39)	15(40)	7(41)	2(42)	2(42)	1(42)	0(42)	2	66(0)	61(3)	38(20)	18(34)	15(35)	8(39)	6(39)	5(40)	4(41)	2(42)	1(42)	1(42)	0(42)						
Median (Months)	95% CI	Range																																																																				
Rucaparib	26.8	19.2, NA	0, 33+																																																																			
Placebo	5.4	4.9, 8.1	1, 25+																																																																			
Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34																																																				
1	130(0)	122(0)	106(9)	93(19)	88(23)	74(28)	62(31)	49(34)	45(34)	35(36)	26(39)	23(39)	15(40)	7(41)	2(42)	2(42)	1(42)	0(42)																																																				
2	66(0)	61(3)	38(20)	18(34)	15(35)	8(39)	6(39)	5(40)	4(41)	2(42)	1(42)	1(42)	0(42)																																																									

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die ITT-Population zeigte sich anhand des stratifizierten Log-Rank Tests eine statistisch signifikante Verbesserung für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden (<math>p = 0,0004</math>). Das PFS2 zeigte mit Werten von 20,6 Monaten (95%-KI = [18,7; 23,5]) für die Rucaparib-Gruppe einen signifikanten Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe (16,3 Monate; 95%-KI = [14,6; 17,9]). Das PFS2 ist somit für Patientinnen unter Rucaparib im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert (HR = 0,703; 95%-KI = [0,579; 0,854]; <math>p = 0,0004</math>) (siehe Tabelle 6 im Addendum des Studienreports CO-338-014 (67)).</p> <p>Die Kaplan-Meyer Analyse zu den Ergebnissen des PFS2 in der ITT-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 7 ergänzend dargestellt.</p>	

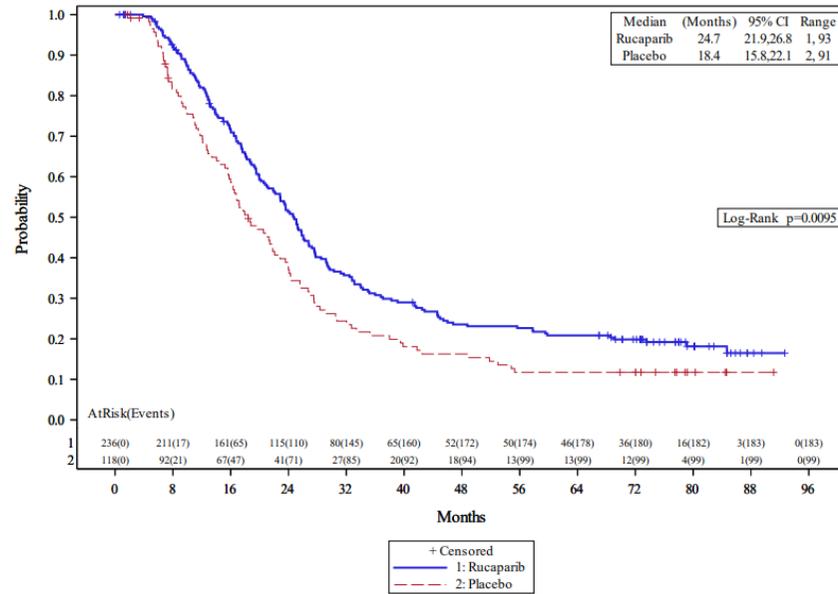
Abbildung 7: PFS2 – ITT-Population; Datenschnitt: 04.04.2022



Auch für die HRD-Population zeigte sich anhand des stratifizierten Log-Rank Tests eine statistisch signifikante Verbesserung für Patientinnen unter Rucaparib ( $p = 0,0099$ ). Das PFS2 zeigte mit Werten von 24,7 Monaten (95%-KI = [21,9; 26,8]) für die Rucaparib-Gruppe einen signifikanten Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe (18,4 Monate; 95%-KI = [15,8; 22,1]). Das PFS2 ist somit für Patientinnen unter Rucaparib im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert (HR = 0,718; 95%-KI = [0,558; 0,923];  $p = 0,0095$ ) (siehe Tabelle 6 im Addendum des Studienreports CO-338-014 (67)).

Die Kaplan-Meier Analyse zu den Ergebnissen des PFS2 in der HRD-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 8 ergänzend dargestellt.

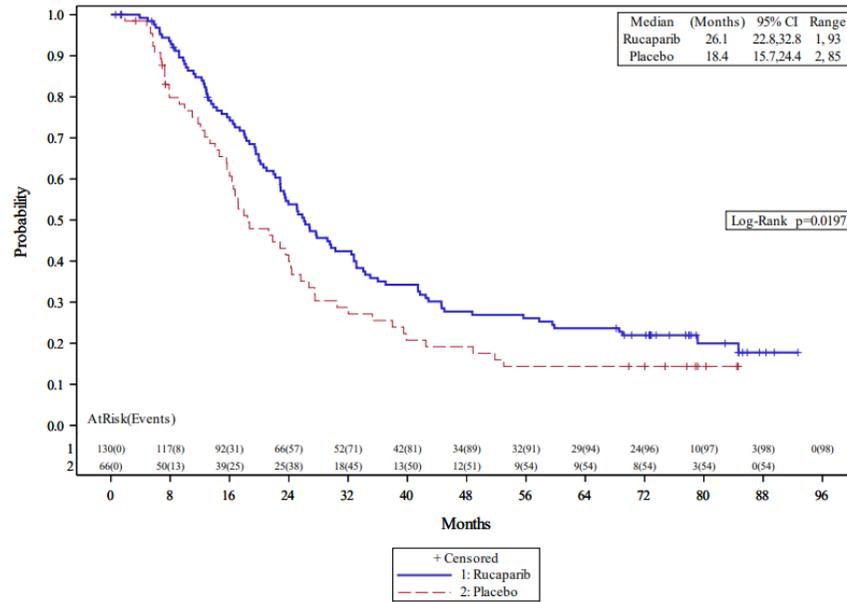
Abbildung 8: PFS2 – HRD-Population; Datenschnitt: 04.04.2022



Für die tBRCA-Population zeigte sich anhand des stratifizierten Log-Rank Tests ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden ( $p = 0,0206$ ). Das PFS2 zeigte mit Werten von 26,1 Monaten (95%-KI = [22,8; 32,8]) für die Rucaparib-Gruppe einen signifikanten Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe (18,4 Monate; 95%-KI = [15,7; 24,4]). Das PFS2 ist somit für Patientinnen unter Rucaparib im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert (HR = 0,672; 95%-KI = [0,480; 0,941];  $p = 0,0197$ ) (siehe Tabelle 6 im Addendum des Studienreports CO-338-014 (67)).

Die Kaplan-Meier Analyse zu den Ergebnissen des PFS2 in der tBRCA-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 9 ergänzend dargestellt.

Abbildung 9: PFS2 – tBRCA-Population; Datenschnitt: 04.04.2022



**Gesamtschau der Wirksamkeit von Rucaparib in der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.**

Zusammenfassend führt Rucaparib durch die deutliche Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und des Chemotherapie-freien Intervalls (zu späterer Stelle beschrieben) in der Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom zu einer statistisch signifikanten, qualitativen Verbesserung der verbleibenden Überlebenszeit der schwer erkrankten Patientinnen, indem auch die Zeitintervalle frei von symptomatisch aktiver Tumorprogression und frei von belastenden Chemotherapien hierdurch deutlich verlängert werden (siehe weiterführend Abschnitte in dieser Stellungnahme zu CFI/TFST/TSST). Damit erreicht Rucaparib sein primäres Therapieziel des verzögerten Tumorprogress in

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>seiner Anwendung als Erhaltungstherapie. Diese Behandlungseffekte von Rucaparib gegenüber der Kontrollgruppe zeigen sich zudem über alle Analysepopulationen hinweg und sind somit unabhängig vom jeweiligen tBRCA- und HRD-Status deutlich vorteilhaft.</p>	
<p>S. 3, Z. 9ff</p>	<p><b>Endpunkt Gesamtüberleben (OS)</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA merkt an, der pharmazeutische Unternehmer habe die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Grundsätzlich stimmt pharma&amp; dem G-BA zu, dass zum Zeitpunkt des Fristablaufs des Beschlusses vom 15.08.2019 zu Rucaparib im Anwendungsgebiet Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom keine entsprechenden Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens zum 01.04.2023 vorgelegt wurden. pharma&amp; merkt an, dass es ihr zum Zeitpunkt des Fristablaufs nicht möglich war, ein Dossier einzureichen, da sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Lizenz- bzw. Zulassungsinhaberin von Rucaparib war. Aus Sicht von pharma&amp; werden dem G-BA mit dieser schriftlichen Stellungnahme anhand der im Folgenden dargestellten und mit den Studienunterlagen angehangenen Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“, zum aktuellen Datenschnitt vom 04.04.2022, Nachweise für die Nutzenbewertung von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet nachgereicht. Somit schlägt pharma&amp; vor, diese bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rucaparib wie folgt bewertet:</p> <p>Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der zulassungsrelevanten Studie ARIEL3 wurde das Gesamtüberleben (OS, engl. overall survival), d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache (+ 1 Tag). Das Überleben der Patientinnen wird kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf erhoben. Nach dem Eintritt eines Progressionsereignisses oder einem anderen Grund für den Abbruch der Behandlung werden die Patientinnen alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 14 Tage) beginnend 28 Tage nach dem letzten Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation hinsichtlich ihres Überlebens untersucht, bis sie sterben, nicht mehr weiter beobachtet werden können, ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen oder die Studie beendet wird. Studienteilnehmerinnen, die am Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum Datum der letzten Studiervisite oder dem letzten Zeitpunkt von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert. Die relevante Population für die Analyse dieses Endpunktes ist die ITT-Population. Supportiv werden auch die HRD- und tBRCA-Population dargestellt, um die Wirksamkeit von Rucaparib unabhängig vom HRD- (bestimmt anhand HRD-assoziiertes Gen-Loki) oder tBRCA-Status darlegen zu können.</p> <p>Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt, wie in Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln festgelegt (48). Die Zeit bis zum Eintritt des Todes ist von bedeutender Relevanz für die betroffenen Patientinnen. Die Beurteilung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgt ausschließlich anhand objektiver Kriterien (Tod jeglicher Ursache wird als Ereignis gewertet). Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist somit grundsätzlich gegeben. Jedoch ist die Interpretation dieses Endpunktes im klinischen</p>	<p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie ARIEL3 eingereicht. Diese Daten wurden nicht herangezogen, da sie mit einem Dossier zum maßgeblichen Zeitpunkt hätten vorgelegt werden müssen.</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

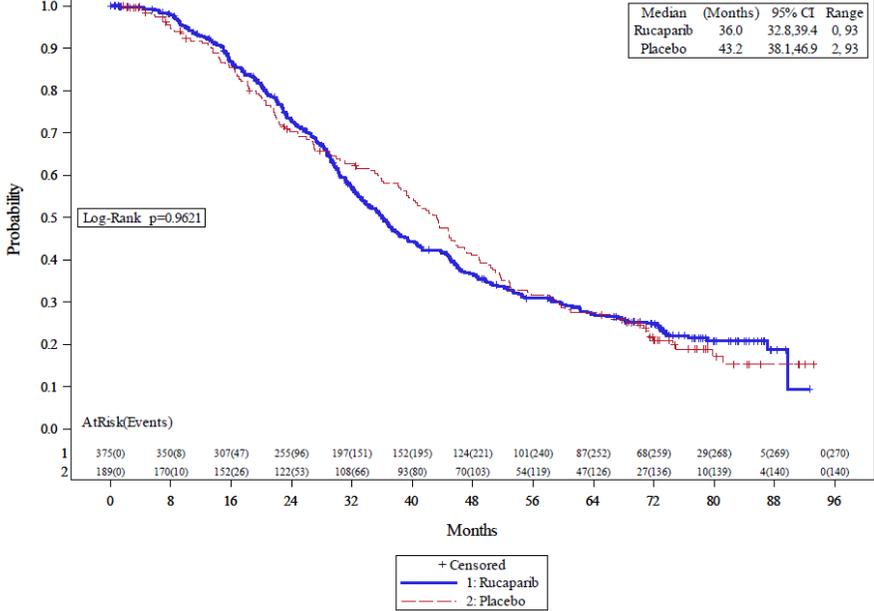
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Setting einer Erhaltungstherapie in einem fortgeschrittenen Krebsstadium mit Limitationen verbunden, die nachfolgend näher erläutert werden sollen.</p> <p>Das Gesamtüberleben ist als distaler Endpunkt durch die Anwendung zahlreicher Postprogressionstherapien beeinflusst und bedarf einer beträchtlichen Beobachtungszeit. Aufgrund ethischer Notwendigkeit muss den Studienteilnehmerinnen die Möglichkeit gegeben werden, nach einer Progression in eine klinisch aktive Therapie zu wechseln. Durch die Studienmedikation bedingte Effekte auf das Gesamtüberleben sind daher durch den Einfluss variabler nachfolgender Therapien nur eingeschränkt interpretierbar (54, 68). Insbesondere Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhalten im Verlauf ihrer Krankheit meist verschiedene Postprogressionstherapien. Entsprechend häufig ist die methodische Erfassung des Gesamtüberlebens in onkologischen Phase-III-Studien erschwert und die Aussagekraft der Daten limitiert (54). Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens der Studie ARIEL3 unterliegen somit sonstigen Verzerrungsaspekten.</p> <p>Die OS-Daten sind zum Datenschnitt am 04.04.2022 ausgereift, wobei 72,7 % der möglichen Ereignisse in der ITT-Population erreicht wurden (Rucaparib, 72,0%; Placebo, 74,1%). Die OS-Daten werden nach Behandlungsarm für die drei nach Protokoll präspezifizierte Analysepopulationen in ARIEL3 (tBRCA, HRD, ITT) dargestellt. Der stratifizierte Log-Rank-Test war der primäre Test für das endgültige OS beim Vergleich von Rucaparib mit Placebo. Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Berechnung des Hazard Ratio zwischen den Behandlungsgruppen berechnet.</p> <p>Zum Ende der Beobachtungsdauer hatten in der ITT-Population 72,0 % (270/375) der Patientinnen unter Rucaparib und 74,1 % (140/189) der Patientinnen unter Placebo ein</p>	

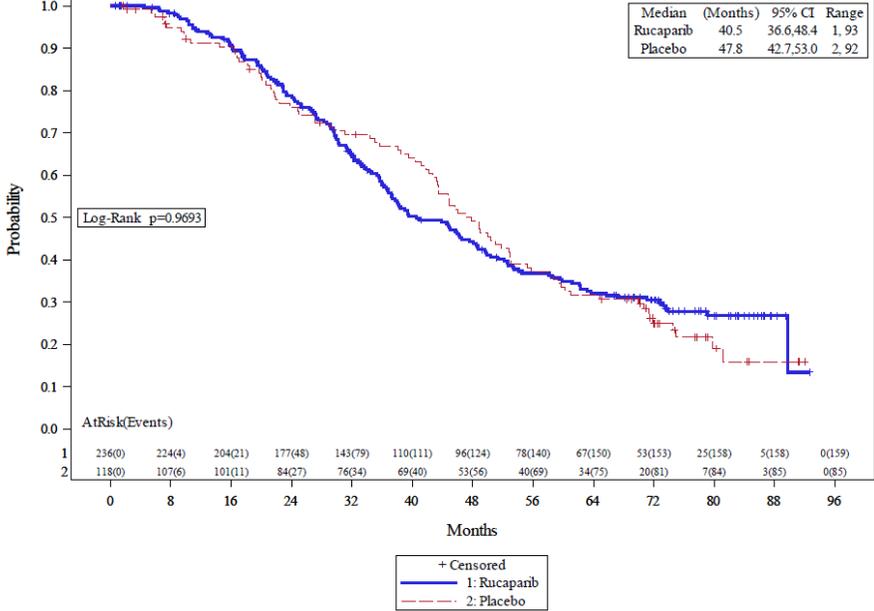
Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

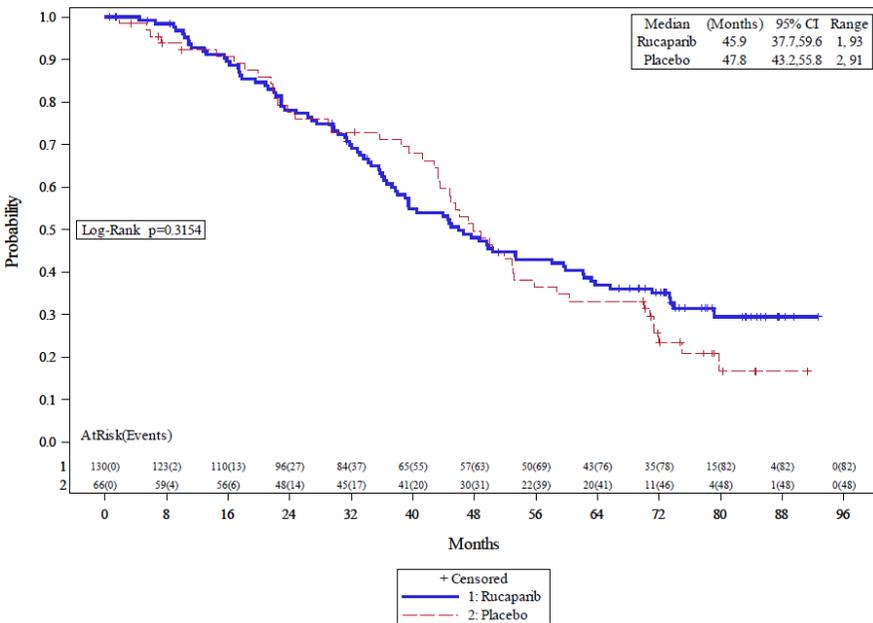
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auswertbares Ereignis zum OS vorliegen. Es konnte in Bezug auf das Gesamtüberleben weder mittels des stratifizierten Log-Rank Tests (<math>p = 0,9621</math>), noch über das Cox Proportional Hazard Model (<math>HR = 0,995</math>, <math>95\% \text{-KI} = [0,809;1,223]</math>; <math>p = 0,9621</math>) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Rucaparib oder Placebo für die ITT-Population erkannt werden. Auch für die weiteren hier benannten Analyse-Populationen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen den Studienarmen festgestellt werden (siehe Tabelle 1 im Addendum des Studienreports CO-338-014; Datenschnitt vom 04.04.2022 (67) und nachfolgende Kaplan-Meyer Darstellungen je Analyse-Population). Hieraus folgert sich, dass die Behandlungseffekte von Rucaparib gegenüber der Kontrollgruppe über den jeweiligen tBRCA- und HRD-Status hinweg konstant sind.</p> <p>Zwar zeigt sich somit in der finalen Analyse des Gesamtüberlebens kein Überlebensvorteil zugunsten von Rucaparib, doch ist die Interpretation des Gesamtüberlebens in der Erhaltungstherapie eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms wie zuvor beschrieben bedeutsamen Limitationen unterlegen. Diese wird auch durch den Umstand erschwert, dass Patientinnen des Placebo-Arms als nachfolgende Therapieoption einen weiteren PARP-Inhibitor erhalten konnten, während die Gabe eines solchen nach vorangegangener Rucaparib-Gabe nicht zugelassen ist. Die festgestellte relative Häufigkeit der anschließenden Verwendung von PARP-Inhibitoren im Placebo-Arm mit <math>45,8\%</math> der Patientinnen (<math>77/168</math> Patientinnen; ITT-Population), kann somit positiven Einfluss auf die Gesamtüberlebensdauer der Placebo-Gruppe in der Studie ARIEL3 genommen haben. Die Kaplan-Meyer Analyse zum adjustierten Gesamtüberleben unter Ausschluss der</p>	

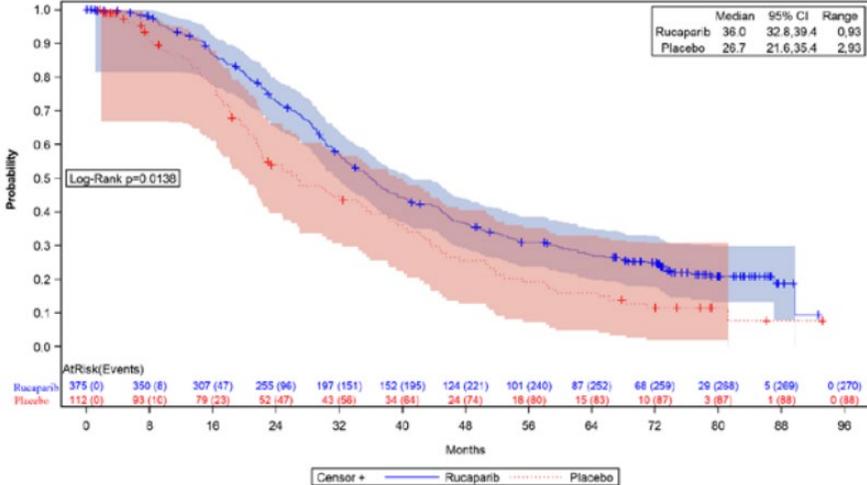
Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen des Placebo-Arms, die nachfolgend einen PARP-Inhibitor erhielten, ist ergänzend in Abbildung 4 für die ITT-Population dargestellt (67).</p> <p>Wichtig ist an dieser Stelle weiterhin der Vermerk, dass Rucaparib trotz möglicher Verzerrungen zugunsten des Placebo-Arms in keiner Analysepopulation zu einem Nachteil im Gesamtüberleben führt. Auch im Fall einer gleichbleibenden Gesamtüberlebensdauer, welche besonders durch die individuell unterschiedlichen Postprogressionstherapien beeinflusst wird, führt Rucaparib somit durch die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und des Chemotherapie-freien Intervalls in der Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom zu einer statistisch signifikanten, qualitativen Verbesserung der verbleibenden Überlebenszeit der schwer erkrankten Patientinnen, indem die Zeitintervalle symptomatisch aktiver Tumorprogression und belastender Chemotherapien deutlich verkürzt werden (siehe Abschnitte in dieser Stellungnahme zu PFS/PFS2/CFI/TFST/TSST). Auch durch Befragungen von Patientinnen im palliativen Setting einer fortgeschrittenen Krebserkrankung ist bekannt, dass ein Großteil die Qualität der verbleibenden Lebenszeit noch über die Verlängerung der Gesamtlebenszeit stellt (66). Für die Verbesserung der Patientinnen-Situation in einem palliativen Krebsstadium ist ein alleiniger Blick auf die Gesamtüberlebensdauer zur Bestimmung des Nutzens eines Wirkstoffes daher nicht ausreichend (66). Dennoch erreicht Rucaparib sein primäres Therapieziel des verzögerten Tumorprogresses in seiner Anwendung als Erhaltungstherapie, ohne dabei negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu nehmen, welches stark durch die Wahl der einem Progress nachfolgenden Therapie beeinflusst werden kann.</p> <p>Die Kaplan-Meyer Analyse zu den Ergebnissen des Gesamtüberlebens in der ITT-Population ist in Abbildung 1 ergänzend dargestellt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<p><b>Abbildung 1: OS – ITT-Population; Datenschnitt: 04.04.2022</b></p>  <table border="1" data-bbox="920 459 1160 518"> <thead> <tr> <th></th> <th>Median (Months)</th> <th>95% CI</th> <th>Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rucaparib</td> <td>36.0</td> <td>32.8, 39.4</td> <td>0, 93</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>43.2</td> <td>38.1, 46.9</td> <td>2, 93</td> </tr> </tbody> </table> <p>Log-Rank p=0.9621</p> <table border="1" data-bbox="369 901 1160 965"> <thead> <tr> <th>Months</th> <th>0</th> <th>8</th> <th>16</th> <th>24</th> <th>32</th> <th>40</th> <th>48</th> <th>56</th> <th>64</th> <th>72</th> <th>80</th> <th>88</th> <th>96</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>375(0)</td> <td>350(8)</td> <td>307(47)</td> <td>255(96)</td> <td>197(151)</td> <td>152(195)</td> <td>124(221)</td> <td>101(240)</td> <td>87(252)</td> <td>68(259)</td> <td>29(268)</td> <td>5(269)</td> <td>0(270)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>189(0)</td> <td>170(10)</td> <td>152(26)</td> <td>122(53)</td> <td>108(66)</td> <td>93(80)</td> <td>70(103)</td> <td>54(119)</td> <td>47(126)</td> <td>27(136)</td> <td>10(139)</td> <td>4(140)</td> <td>0(140)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legend: + Censored, 1: Rucaparib, 2: Placebo</p> <p>Die Kaplan-Meier Analyse zu den Ergebnissen des Gesamtüberlebens in der HRD-Population ist in Abbildung 2 ergänzend dargestellt.</p>		Median (Months)	95% CI	Range	Rucaparib	36.0	32.8, 39.4	0, 93	Placebo	43.2	38.1, 46.9	2, 93	Months	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	1	375(0)	350(8)	307(47)	255(96)	197(151)	152(195)	124(221)	101(240)	87(252)	68(259)	29(268)	5(269)	0(270)	2	189(0)	170(10)	152(26)	122(53)	108(66)	93(80)	70(103)	54(119)	47(126)	27(136)	10(139)	4(140)	0(140)	
	Median (Months)	95% CI	Range																																																					
Rucaparib	36.0	32.8, 39.4	0, 93																																																					
Placebo	43.2	38.1, 46.9	2, 93																																																					
Months	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96																																											
1	375(0)	350(8)	307(47)	255(96)	197(151)	152(195)	124(221)	101(240)	87(252)	68(259)	29(268)	5(269)	0(270)																																											
2	189(0)	170(10)	152(26)	122(53)	108(66)	93(80)	70(103)	54(119)	47(126)	27(136)	10(139)	4(140)	0(140)																																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																					
	<p><b>Abbildung 2: OS – HRD-Population; Datenschnitt: 04.04.2022</b></p>  <table border="1" data-bbox="920 459 1160 518"> <thead> <tr> <th>Median (Months)</th> <th>95% CI</th> <th>Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rucaparib</td> <td>40.5</td> <td>36.6-48.4</td> <td>1, 93</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>47.8</td> <td>42.7-53.0</td> <td>2, 92</td> </tr> </tbody> </table> <p>Log-Rank p=0.9693</p> <table border="1" data-bbox="369 890 1144 965"> <thead> <tr> <th>AtRisk(Events)</th> <th>0</th> <th>8</th> <th>16</th> <th>24</th> <th>32</th> <th>40</th> <th>48</th> <th>56</th> <th>64</th> <th>72</th> <th>80</th> <th>88</th> <th>96</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>236(0)</td> <td>224(4)</td> <td>204(21)</td> <td>177(48)</td> <td>143(79)</td> <td>110(111)</td> <td>96(124)</td> <td>78(140)</td> <td>67(150)</td> <td>53(153)</td> <td>25(158)</td> <td>5(158)</td> <td>0(159)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>118(0)</td> <td>107(6)</td> <td>101(11)</td> <td>84(27)</td> <td>76(34)</td> <td>69(40)</td> <td>53(56)</td> <td>40(69)</td> <td>34(75)</td> <td>20(81)</td> <td>7(84)</td> <td>3(85)</td> <td>0(85)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legend: + Censored, 1: Rucaparib, 2: Placebo</p> <p>Die Kaplan-Meier Analyse zu den Ergebnissen des Gesamtüberlebens in der tBRCA-Population ist in Abbildung 3 ergänzend dargestellt.</p>	Median (Months)	95% CI	Range	Rucaparib	40.5	36.6-48.4	1, 93	Placebo	47.8	42.7-53.0	2, 92	AtRisk(Events)	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	1	236(0)	224(4)	204(21)	177(48)	143(79)	110(111)	96(124)	78(140)	67(150)	53(153)	25(158)	5(158)	0(159)	2	118(0)	107(6)	101(11)	84(27)	76(34)	69(40)	53(56)	40(69)	34(75)	20(81)	7(84)	3(85)	0(85)	
Median (Months)	95% CI	Range																																																					
Rucaparib	40.5	36.6-48.4	1, 93																																																				
Placebo	47.8	42.7-53.0	2, 92																																																				
AtRisk(Events)	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96																																										
1	236(0)	224(4)	204(21)	177(48)	143(79)	110(111)	96(124)	78(140)	67(150)	53(153)	25(158)	5(158)	0(159)																																										
2	118(0)	107(6)	101(11)	84(27)	76(34)	69(40)	53(56)	40(69)	34(75)	20(81)	7(84)	3(85)	0(85)																																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<p><b>Abbildung 3: OS – tBRCA-Population; Datenschnitt: 04.04.2022</b></p>  <table border="1" data-bbox="918 454 1153 518"> <thead> <tr> <th></th> <th>Median (Months)</th> <th>95% CI</th> <th>Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rucaparib</td> <td>45.9</td> <td>37.7, 59.6</td> <td>1, 93</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>47.8</td> <td>43.2, 55.8</td> <td>2, 91</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="358 893 1153 957"> <thead> <tr> <th>Months</th> <th>0</th> <th>8</th> <th>16</th> <th>24</th> <th>32</th> <th>40</th> <th>48</th> <th>56</th> <th>64</th> <th>72</th> <th>80</th> <th>88</th> <th>96</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>130(0)</td> <td>123(2)</td> <td>110(13)</td> <td>96(27)</td> <td>84(37)</td> <td>65(55)</td> <td>57(63)</td> <td>50(69)</td> <td>43(76)</td> <td>35(78)</td> <td>15(82)</td> <td>4(82)</td> <td>0(82)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>66(0)</td> <td>59(4)</td> <td>56(6)</td> <td>48(14)</td> <td>45(17)</td> <td>41(20)</td> <td>30(31)</td> <td>22(39)</td> <td>20(41)</td> <td>11(46)</td> <td>4(48)</td> <td>1(48)</td> <td>0(48)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Kaplan-Meier Analyse zu den Ergebnissen des adjustierten Gesamtüberlebens in der ITT-Population ist in Abbildung 4 ergänzend dargestellt.</p>		Median (Months)	95% CI	Range	Rucaparib	45.9	37.7, 59.6	1, 93	Placebo	47.8	43.2, 55.8	2, 91	Months	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	1	130(0)	123(2)	110(13)	96(27)	84(37)	65(55)	57(63)	50(69)	43(76)	35(78)	15(82)	4(82)	0(82)	2	66(0)	59(4)	56(6)	48(14)	45(17)	41(20)	30(31)	22(39)	20(41)	11(46)	4(48)	1(48)	0(48)	
	Median (Months)	95% CI	Range																																																					
Rucaparib	45.9	37.7, 59.6	1, 93																																																					
Placebo	47.8	43.2, 55.8	2, 91																																																					
Months	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96																																											
1	130(0)	123(2)	110(13)	96(27)	84(37)	65(55)	57(63)	50(69)	43(76)	35(78)	15(82)	4(82)	0(82)																																											
2	66(0)	59(4)	56(6)	48(14)	45(17)	41(20)	30(31)	22(39)	20(41)	11(46)	4(48)	1(48)	0(48)																																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<p><b>Abbildung 4: Adjustiertes OS (Patientinnen des Placebo-Arms ausgeschlossen, die nachfolgend einen PARP-Inhibitor erhielten) – ITT-Population; Datenschnitt: 04.04.2022</b></p>  <table border="1" data-bbox="293 863 1160 901"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>8</th> <th>16</th> <th>24</th> <th>32</th> <th>40</th> <th>48</th> <th>56</th> <th>64</th> <th>72</th> <th>80</th> <th>88</th> <th>96</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rucaparib</td> <td>375 (0)</td> <td>350 (8)</td> <td>307 (17)</td> <td>255 (96)</td> <td>197 (151)</td> <td>152 (195)</td> <td>124 (221)</td> <td>101 (240)</td> <td>87 (252)</td> <td>68 (259)</td> <td>29 (268)</td> <td>5 (269)</td> <td>0 (270)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>112 (0)</td> <td>93 (10)</td> <td>79 (23)</td> <td>52 (47)</td> <td>43 (56)</td> <td>34 (64)</td> <td>24 (74)</td> <td>18 (80)</td> <td>15 (83)</td> <td>10 (87)</td> <td>3 (87)</td> <td>1 (88)</td> <td>0 (88)</td> </tr> </tbody> </table>		0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	Rucaparib	375 (0)	350 (8)	307 (17)	255 (96)	197 (151)	152 (195)	124 (221)	101 (240)	87 (252)	68 (259)	29 (268)	5 (269)	0 (270)	Placebo	112 (0)	93 (10)	79 (23)	52 (47)	43 (56)	34 (64)	24 (74)	18 (80)	15 (83)	10 (87)	3 (87)	1 (88)	0 (88)	
	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96																															
Rucaparib	375 (0)	350 (8)	307 (17)	255 (96)	197 (151)	152 (195)	124 (221)	101 (240)	87 (252)	68 (259)	29 (268)	5 (269)	0 (270)																															
Placebo	112 (0)	93 (10)	79 (23)	52 (47)	43 (56)	34 (64)	24 (74)	18 (80)	15 (83)	10 (87)	3 (87)	1 (88)	0 (88)																															
<p>S. 3, Z. 9ff</p>	<p><b>Endpunktgruppe Postprogression</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA merkt an, der pharmazeutische Unternehmer habe die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rucaparib wie folgt bewertet:</p> <p>Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der</p>																																										

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Grundsätzlich stimmt pharma&amp; dem G-BA zu, dass zum Zeitpunkt des Fristablaufs des Beschlusses vom 15.08.2019 zu Rucaparib im Anwendungsgebiet Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom keine entsprechenden Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens zum 01.04.2023 vorgelegt wurden. pharma&amp; merkt an, dass es ihr zum Zeitpunkt des Fristablaufs nicht möglich war, ein Dossier einzureichen, da sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Lizenz- bzw. Zulassungsinhaberin von Rucaparib war. Aus Sicht von pharma&amp; werden dem G-BA mit dieser schriftlichen Stellungnahme anhand der im Folgenden dargestellten und mit den Studienunterlagen angehangenen Daten zur patientenrelevanten Endpunktgruppe „Postprogression“ zum aktuellen Datenschnitt vom 04.04.2022 Nachweise für die Nutzenbewertung von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet nachgereicht. Somit schlägt pharma&amp; vor, diese bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>In der zulassungsrelevanten Studie ARIEL3 wurde das Chemotherapie-freie Intervall (CFI), die Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie (TFST) und die Zeit bis zur Initiierung der zweiten Folgetherapie (TSST) erhoben. Im Folgenden werden diese drei Endpunkte als Endpunktgruppe „Postprogression“ zusammengefasst.</p> <p>Die auf eine Progression folgenden Krebstherapien aller Patientinnen werden alle 12 oder 24 Wochen (+/- 14 Tage) bis zu deren Tod, Verlust aus der Nachbeobachtung, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studie oder der Beendigung der Studie, dokumentiert. Die Daten zu den nachfolgenden Krebsmedikationen werden mit Start- und Stopdatum und jeglichem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression für jedes Therapieregime dokumentiert. Diese Daten werden für die nachfolgenden Endpunkte der Endpunktgruppe der Postprogression herangezogen.</p>	<p>Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie ARIEL3 eingereicht. Diese Daten wurden nicht herangezogen, da sie mit einem Dossier zum maßgeblichen Zeitpunkt hätten vorgelegt werden müssen.</p>

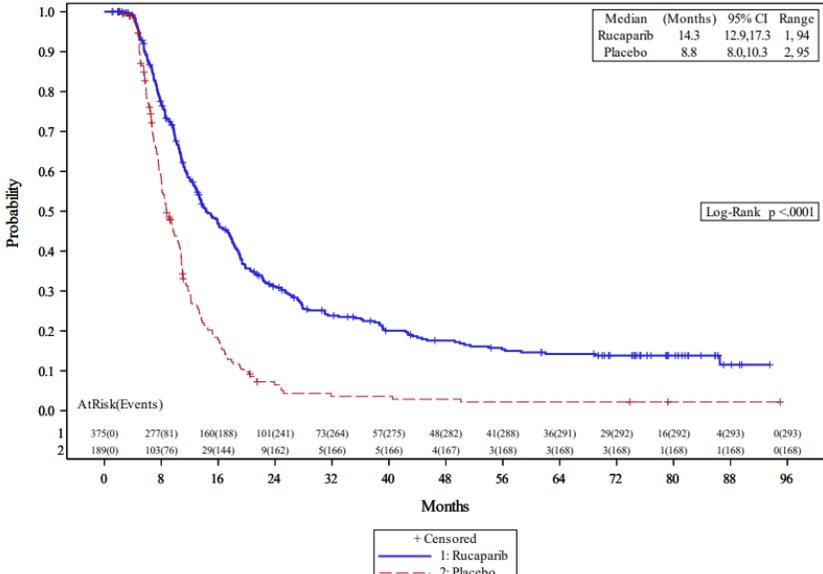
Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

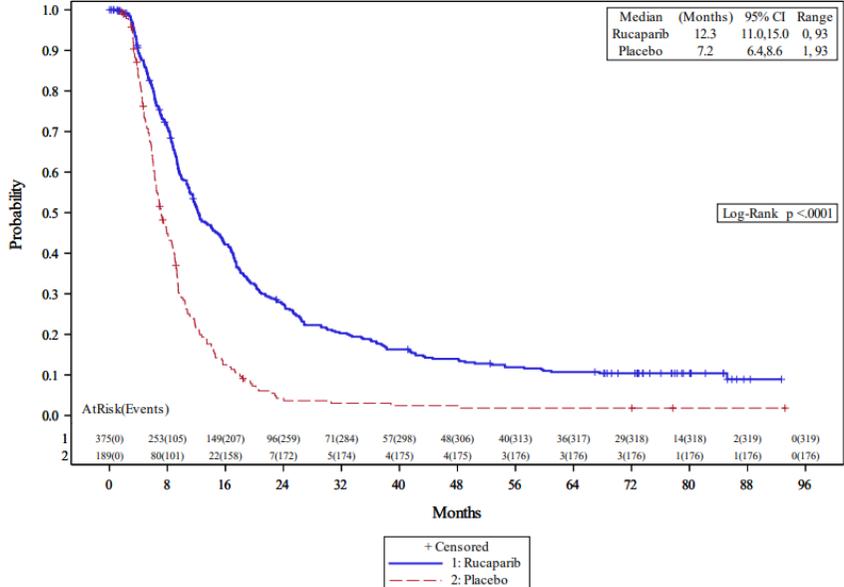
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Vergleich der Behandlungsgruppen für die Endpunktgruppe Postprogression wird derselbe statistische Test wie für den primären Endpunkt verwendet (d.h. ein stratifizierter Log-Rank-Test und ein stratifiziertes Cox-Proportional-Modell).</p> <p><i>Chemotherapie-freies Intervall (CFI)</i></p> <p>Das Chemotherapie-freie Intervall berechnet sich in Monaten aus der Zeit zwischen Gabe der letzten Dosis der zuletzt zurückliegenden Chemotherapie und der Gabe der ersten Dosis einer an die Studienmedikation anschließenden Chemotherapie oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache (+ 1 Tag). Patientinnen ohne einen dokumentierten Start einer nachfolgenden Chemotherapie werden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekanntlich zuletzt lebten oder zur letzten Visite.</p> <p><i>Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie (TFST)</i></p> <p>Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation berechnet sich in Monaten aus der Zeit zwischen Randomisierung und der Gabe der ersten Dosis der ersten an die Studienmedikation anschließenden Krebsmedikation oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache (+ 1 Tag). Patientinnen ohne einen dokumentierten Start einer nachfolgenden Chemotherapie werden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekanntlich zuletzt lebten oder zur letzten Visite.</p> <p><i>Zeit bis zur Initiierung der zweiten Folgetherapie (TSST)</i></p> <p>Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebsmedikation berechnet sich in Monaten aus der Zeit zwischen Randomisierung und der Gabe der ersten Dosis der zweiten an die Studienmedikation anschließenden Krebsmedikation oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache (+ 1 Tag). Patientinnen ohne einen</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dokumentierten Start einer nachfolgenden Chemotherapie werden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekanntlich zuletzt lebten oder zur letzten Visite.</p> <p><i>Betrachtung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunktgruppe Postprogression</i></p> <p>Das Chemotherapie-freie Intervall und die Zeit bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Folgetherapie lassen sich jeweils unverzerrt darstellen und objektiv messen. Die Endpunkte CFI, TFST und TSST erfassen jeweils ein Intervall bis zu dem Zeitpunkt ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als klinisch so relevant einstufen, dass eine erneute Chemotherapie eingeleitet werden muss. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie erfolgt somit aus der klinischen Notwendigkeit und bildet damit die Behandlungsrealität unmittelbar ab. Die Operationalisierung der Endpunktgruppe Postprogression ist somit valide.</p> <p>Ein zentrales Behandlungsziel unter Einsatz von Rucaparib als Erhaltungstherapie in der vorliegenden Indikation ist das langanhaltende Hinauszögern der Einleitung einer nachfolgenden Chemotherapie in Folge eines auftretenden Rezidivs. Da eine erneute Chemotherapie in der Regel mit schweren Nebenwirkungen verbunden ist, bildet die Endpunktgruppe Postprogression exakt dieses primäre Behandlungsziel in der vorliegenden Indikation ab und ist daher aus Sicht von pharma&amp; unmittelbar patientenrelevant. Im Besonderen bei Patientinnen mit rezidiviertem, fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, die über die Unheilbarkeit der Krankheit sowie die infolgedessen geringe Lebenserwartung aufgeklärt sind, ist ein zeitliches Intervall, frei von chemotherapeutischer Intervention, von direktem Einfluss auf ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand. So sind die zur Behandlung eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms indizierten Chemotherapien, welche während mehrstündiger Visiten in</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Klinik, intravenös und unter ärztlicher Aufsicht, verabreicht werden, mit zum Teil schwersten Nebenwirkungen assoziiert. Zu diesen zählen unter anderem schwerwiegende Hämato- und Neurotoxizitäten, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen, Lymphödeme, Nierenfunktionsstörungen und Haarausfall (6, 57, 58). Die Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie, einschließlich der damit assoziierten Belastungen, wird durch den Einsatz von Rucaparib, verzögert. Im Besonderen ist der Erhalt der damit verbundenen Lebensqualität während der eingeschränkten verbleibenden Lebenszeit für die unheilbar erkrankten Patientinnen essenziell. Auch in der AWMF-Leitlinie zum fortgeschrittenen Ovarialkarzinom heißt es, dass „eine frühzeitige (Folge-)Therapie [...] zu einer früheren Verschlechterung der Lebensqualität und zu mehr Chemotherapie pro Überlebenszeit“ führt (6, 69).</p> <p>Aufgrund ihrer Krankheitsgeschichte, inklusive der belastenden Nebenwirkungen einer vorangegangenen Chemotherapie, leiden die Patientinnen zudem häufig unter einer ausgeprägten Progredienz-Angst (59-61), welche eine starke psychosoziale Einschränkung für sie und ihre Familien darstellt.</p> <p><i>Ergebnisdarstellung für den Endpunkt CFI</i></p> <p>Zum Ende der Beobachtungsdauer hatten in der ITT-Population mit 78,1 % (293/375) der Patientinnen unter Rucaparib und 88,9 % (168/189) der Patientinnen unter Placebo ein auswertbares Ereignis zum CFI vorliegen. Unter Rucaparib lag das CFI im Median bei 14,3 Monaten (95 %-KI = [12,9; 17,3]) und unter Placebo bei 8,8 Monaten (95 %-KI = [8,0; 10,3]). Somit konnte eine weitere Chemotherapie unter Rucaparib-Therapie statistisch signifikant (HR = 0,445; 95 %-KI = [0,363; 0,544]; p &lt; 0,0001) länger hinausgezögert werden (siehe</p>	

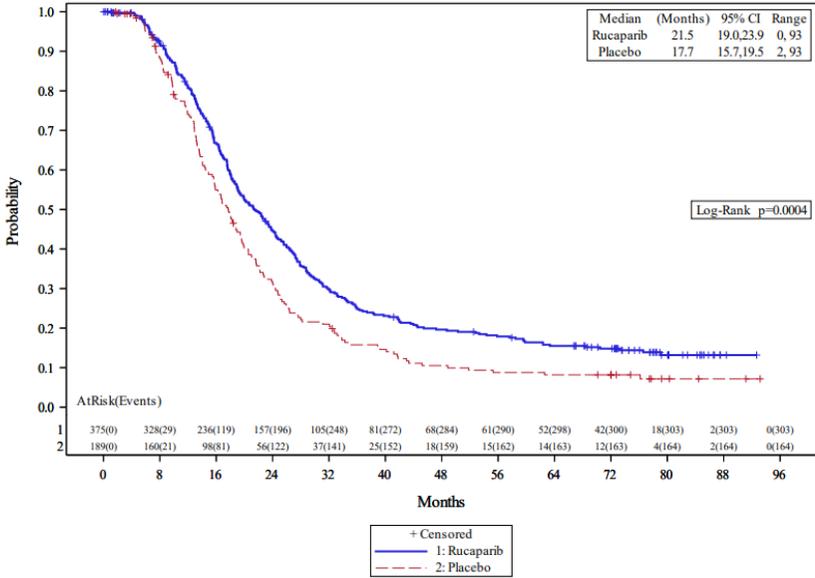
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Tabelle 7 im Addendum des Studienreports CO-338-014; Datenschnitt vom 04.04.2022 (67)).</p> <p>Die Kaplan-Meyer Analyse zu den Ergebnissen des CFI in der ITT-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 1 ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 1: CFI – ITT-Population; Datenschnitt: 04.04.2022</i></p>  <table border="1" data-bbox="891 667 1115 726"> <thead> <tr> <th></th> <th>Median (Months)</th> <th>95% CI</th> <th>Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rucaparib</td> <td>14.3</td> <td>12.9,17.3</td> <td>1, 94</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>8.8</td> <td>8.0,10.3</td> <td>2, 95</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Ergebnisdarstellung für den Endpunkt TFST</i></p> <p>Für die Analyse des TFST hatten zum Datenschnitt am 04.04.2022 in der ITT-Population 85,1 % (319/375) der Patientinnen in der Rucaparib-Gruppe und</p>		Median (Months)	95% CI	Range	Rucaparib	14.3	12.9,17.3	1, 94	Placebo	8.8	8.0,10.3	2, 95	
	Median (Months)	95% CI	Range											
Rucaparib	14.3	12.9,17.3	1, 94											
Placebo	8.8	8.0,10.3	2, 95											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<p>93,1 % (176/189) der Patientinnen der Placebo-Gruppe ein Ereignis. Unter Rucaparib lag das TFST im Median bei 12,3 Monaten (95 %-KI = [11,0; 15,0]) und unter Placebo bei 7,2 Monaten (95 %-KI = [6,4; 8,6]). Die Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie war demnach unter Rucaparib statistisch signifikant (HR = 0,449; 95 %-KI = [0,369; 0,547]; <math>p &lt; 0,0001</math>) länger hinausgezögert als in der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 11 im Addendum des Studienreports CO-338-014 (67)).</p> <p>Die Kaplan-Meier Analyse zu den Ergebnissen des TFST in der ITT-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 2 ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 2: TFST – ITT-Population; Datenschnitt: 04.04.2022</i></p>  <table border="1" data-bbox="898 794 1131 850"> <thead> <tr> <th></th> <th>Median (Months)</th> <th>95% CI</th> <th>Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rucaparib</td> <td>12.3</td> <td>11.0,15.0</td> <td>0, 93</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>7.2</td> <td>6.4,8.6</td> <td>1, 93</td> </tr> </tbody> </table> <p>AtRisk(Events)</p> <table border="1" data-bbox="369 1220 1120 1260"> <thead> <tr> <th>Months</th> <th>0</th> <th>8</th> <th>16</th> <th>24</th> <th>32</th> <th>40</th> <th>48</th> <th>56</th> <th>64</th> <th>72</th> <th>80</th> <th>88</th> <th>96</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (Rucaparib)</td> <td>375(0)</td> <td>253(105)</td> <td>149(207)</td> <td>96(259)</td> <td>71(284)</td> <td>57(298)</td> <td>48(306)</td> <td>40(313)</td> <td>36(317)</td> <td>29(318)</td> <td>14(318)</td> <td>2(319)</td> <td>0(319)</td> </tr> <tr> <td>2 (Placebo)</td> <td>189(0)</td> <td>80(101)</td> <td>22(158)</td> <td>7(172)</td> <td>5(174)</td> <td>4(175)</td> <td>4(175)</td> <td>3(176)</td> <td>3(176)</td> <td>3(176)</td> <td>1(176)</td> <td>1(176)</td> <td>0(176)</td> </tr> </tbody> </table>		Median (Months)	95% CI	Range	Rucaparib	12.3	11.0,15.0	0, 93	Placebo	7.2	6.4,8.6	1, 93	Months	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	1 (Rucaparib)	375(0)	253(105)	149(207)	96(259)	71(284)	57(298)	48(306)	40(313)	36(317)	29(318)	14(318)	2(319)	0(319)	2 (Placebo)	189(0)	80(101)	22(158)	7(172)	5(174)	4(175)	4(175)	3(176)	3(176)	3(176)	1(176)	1(176)	0(176)	
	Median (Months)	95% CI	Range																																																					
Rucaparib	12.3	11.0,15.0	0, 93																																																					
Placebo	7.2	6.4,8.6	1, 93																																																					
Months	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96																																											
1 (Rucaparib)	375(0)	253(105)	149(207)	96(259)	71(284)	57(298)	48(306)	40(313)	36(317)	29(318)	14(318)	2(319)	0(319)																																											
2 (Placebo)	189(0)	80(101)	22(158)	7(172)	5(174)	4(175)	4(175)	3(176)	3(176)	3(176)	1(176)	1(176)	0(176)																																											

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Ergebnisdarstellung für den Endpunkt TSST</i></p> <p>Zum Datenschnitt am 04.04.2022 hatten im Rucaparib-Arm 80,8 % (303/375) der Patientinnen und im Placebo-Arm 86,8 % (164/189) der Patientinnen ein Ereignis zur Analyse des TSST vorliegen. Das TSST lag unter Rucaparib bei 21,5 Monaten (95 %-KI = [19,0; 23,9]) und unter Placebo bei 17,7 Monaten (95 %-KI = [15,7; 19,5]). Somit konnte auch die zweite Folgetherapie unter Rucaparib-Therapie statistisch signifikant (HR = 0,708; 95 %-KI = [0,583; 0,859]; p = 0.0004) länger hinausgezögert werden (siehe Tabelle 12 im Addendum des Studienreports CO-338-014 (67)).</p> <p>Die Kaplan-Meyer Analyse zu den Ergebnissen des TSST in der ITT-Population ist in diesem Abschnitt in Abbildung 3 ergänzend dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
	<p data-bbox="286 392 887 416">Abbildung 3: TSST – ITT-Population; Datenschnitt: 04.04.2022</p>  <table border="1" data-bbox="887 464 1115 523"> <thead> <tr> <th>Median (Months)</th> <th>95% CI</th> <th>Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rucaparib 21.5</td> <td>19.0,23.9</td> <td>0, 93</td> </tr> <tr> <td>Placebo 17.7</td> <td>15.7,19.5</td> <td>2, 93</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="987 659 1115 679">Log-Rank p=0.0004</p> <table border="1" data-bbox="376 852 1115 911"> <thead> <tr> <th>AtRisk(Events)</th> <th>0</th> <th>8</th> <th>16</th> <th>24</th> <th>32</th> <th>40</th> <th>48</th> <th>56</th> <th>64</th> <th>72</th> <th>80</th> <th>88</th> <th>96</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>375(0)</td> <td>328(29)</td> <td>236(119)</td> <td>157(196)</td> <td>105(248)</td> <td>81(272)</td> <td>68(284)</td> <td>61(290)</td> <td>52(298)</td> <td>42(300)</td> <td>18(303)</td> <td>2(303)</td> <td>0(303)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>189(0)</td> <td>160(21)</td> <td>98(81)</td> <td>56(122)</td> <td>37(141)</td> <td>25(152)</td> <td>18(159)</td> <td>15(162)</td> <td>14(163)</td> <td>12(163)</td> <td>4(164)</td> <td>2(164)</td> <td>0(164)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="674 983 808 1037">                     + Censored                      — 1: Rucaparib                      - - - 2: Placebo                 </p> <p data-bbox="286 1114 1335 1249">                     Insgesamt zeigen die konsistenten Ergebnisse zum CFI, TFST und TSST ein effektives Hinauszögern von Folgetherapien durch Rucaparib und bestätigen die statistisch signifikanten Behandlungseffekte, die auch im PFS beobachtet wurden.                 </p>	Median (Months)	95% CI	Range	Rucaparib 21.5	19.0,23.9	0, 93	Placebo 17.7	15.7,19.5	2, 93	AtRisk(Events)	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	1	375(0)	328(29)	236(119)	157(196)	105(248)	81(272)	68(284)	61(290)	52(298)	42(300)	18(303)	2(303)	0(303)	2	189(0)	160(21)	98(81)	56(122)	37(141)	25(152)	18(159)	15(162)	14(163)	12(163)	4(164)	2(164)	0(164)	
Median (Months)	95% CI	Range																																																			
Rucaparib 21.5	19.0,23.9	0, 93																																																			
Placebo 17.7	15.7,19.5	2, 93																																																			
AtRisk(Events)	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96																																								
1	375(0)	328(29)	236(119)	157(196)	105(248)	81(272)	68(284)	61(290)	52(298)	42(300)	18(303)	2(303)	0(303)																																								
2	189(0)	160(21)	98(81)	56(122)	37(141)	25(152)	18(159)	15(162)	14(163)	12(163)	4(164)	2(164)	0(164)																																								

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3, Z. 9ff	<p><b>Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR)</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA merkt an, der pharmazeutische Unternehmer habe die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Grundsätzlich stimmt pharma&amp; dem G-BA zu, dass zum Zeitpunkt des Fristablaufs des Beschlusses vom 15.08.2019 zu Rucaparib im Anwendungsgebiet Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom keine entsprechenden Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens zum 01.04.2023 vorgelegt wurden. pharma&amp; merkt an, dass es ihr zum Zeitpunkt des Fristablaufs nicht möglich war, ein Dossier einzureichen, da sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Lizenz- bzw. Zulassungsinhaberin von Rucaparib war. Aus Sicht von pharma&amp; werden dem G-BA mit dieser schriftlichen Stellungnahme anhand der im Folgenden dargestellten und mit den Studienunterlagen angehangenen Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „objektive Ansprechrate“ Nachweise für die Nutzenbewertung von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet nachgereicht. Somit schlägt pharma&amp; vor, diese bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>In der zulassungsrelevanten Studie ARIEL3 wurde die objektive Ansprechrate (ORR, engl. overall response rate) durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 Kriterien (CT- und/oder MRT-Scans von Brust, Bauch und Becken mit angemessener Schichtdicke) erfasst. Die ORR betrachtet in der Behandlungsphase die Wirksamkeit einer Therapie mit Rucaparib oder Placebo bei Patientinnen, die bei Studieneintritt (zum Screening) eine messbare Zielläsion aufwiesen. Sie ist</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>definiert als der Anteil der Patientinnen mit dem besten nach den RECIST v1.1 Kriterien festgestellten vollständigen (CR, engl. complete response) oder partiellen (PR, engl. partial response) Ansprechen des Tumors bei einem Tumorscreening, welches mindestens 28 Tage nach einem ersten dokumentierten Therapieansprechen erfolgt. Dabei werden beide Behandlungsarme (Rucaparib und Placebo) mittels Chi-Quadrat-Test der Anteile verglichen.</p> <p>Vergleichbar mit dem Endpunkt PFS liegt dem objektiven Ansprechen eine radiologische Erhebung des Krankheitsstatus zugrunde. Das Tumoransprechen spiegelt direkt die Wirksamkeit der Studienmedikation wider, und gibt Aufschluss über eine Remission, Stabilisierung (SD, engl. stable disease) oder ein Fortschreiten (PD, engl. progressive disease) der Erkrankung.</p> <p>Radiologische Bestimmungen der Krankheitsprogression und des Tumorstatus sind von großer klinischer Relevanz und hohem prognostischem Stellenwert. Eine Tumorprogression, also die Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen oder die Bildung neuer Metastasen, hat einen bedeutenden Einfluss auf den Gesundheitszustand und folglich auf die Lebensqualität und Lebensdauer der Patientinnen, da eine fortschreitende Raumforderung im Abdomen eine oft ausgeprägte Symptomatik verursacht und zudem mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (6, 63). Bei fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen ist das Tumoransprechen somit unmittelbar mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung des Gesundheitszustands durch Verringerung oder Aufhalten des Voranschreitens der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden. Aus diesem Grund ist das Tumoransprechen unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Die ORR erfasst somit ergänzend zur Endpunktgruppe PFS das basale therapeutische Ziel der vorliegenden Indikation, eine erneute lebensbedrohliche</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausbreitung des Tumors zu verhindern und durch ein anhaltendes Tumoransprechen auch die Behandlungslast einer nachfolgenden Chemotherapie hinauszuzögern sowie bei Patientinnen, die nur ein partielles Ansprechen auf die vorangegangene Chemotherapie zeigten, die Tumorlast noch weiter zu reduzieren, um so symptomatische Beschwerden zu lindern.</p> <p>Zur Baseline hatte in der ITT-Population mit 37,6 % (141/375) der Patientinnen unter Rucaparib ein vergleichbarer Anteil wie unter Placebo mit 34,9 % (66/189) der Patientinnen messbare Zielläsionen (siehe Tabelle 14.1.3.3 im Studienreport CO-338-014; Datenschnitt vom 14.04.2017 (26)). Am Ende der Beobachtungszeit wiesen mit 18,4 % (26/141; 95 %-KI = [12,4; 25,8]) der Patientinnen unter Rucaparib und 7,6 % (5/66; 95 %-KI = [2,5; 16,8]) der Patientinnen unter Placebo statistisch signifikant (<math>p = 0,0069</math>) mehr Patientinnen unter erfolgreicher PARP-Inhibition eine bestätigte Ansprechrate auf (siehe Tabelle 14.2.6.1.3 im Studienreport CO-338-014 (26)). Diese Ergebnisse zeigten sich sowohl in der CR als auch in der PR. Dabei zeigte sich auch in der Messung des Tumormarkers CA-125 (engl. cancer antigen 125) als supportives Kriterium für eine Progression ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil von Rucaparib gegenüber Placebo (siehe Tabelle 14.2.1.2.21 im Studienreport CO-338-014 (26)). Somit bestätigen die Ergebnisse der ORR die statistisch signifikanten Behandlungseffekte von Rucaparib gegenüber Placebo, die in der ebenfalls patientenrelevanten Endpunktgruppe PFS beobachtet wurden.</p>	
S. 3, Z. 9ff	<p><b>Endpunkt Gesundheitszustand im EQ-5D VAS und FOSI-18</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA merkt an, der pharmazeutische Unternehmer habe die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rucaparib wie folgt bewertet:</p> <p>Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Grundsätzlich stimmt pharma&amp; dem G-BA zu, dass zum Zeitpunkt des Fristablaufs des Beschlusses vom 15.08.2019 zu Rucaparib im Anwendungsgebiet Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom keine entsprechenden Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens zum 01.04.2023 vorgelegt wurden. pharma&amp; merkt an, dass es ihr zum Zeitpunkt des Fristablaufs nicht möglich war, ein Dossier einzureichen, da sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Lizenz- bzw. Zulassungsinhaberin von Rucaparib war. Aus Sicht von pharma&amp; werden dem G-BA mit dieser schriftlichen Stellungnahme anhand der im Folgenden dargestellten und mit den Studienunterlagen angehangenen Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitszustand“, zum Datenschnitt vom 15.04.2017, Nachweise für die Nutzenbewertung von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet nachgereicht. Somit schlägt pharma&amp; vor, diese bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>In der zulassungsrelevanten Studie ARIEL3 wurde die EQ-5D VAS (engl. EuroQoL-5 dimensions visual analogue scale) als generisches Messinstrument und der Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) Symptoms Index 18 (FOSI-18) als krankheitsspezifisches Messinstrument für die patientenberichtete Erhebung des Gesundheitszustandes verwendet.</p> <p>In der ITT-Population konnte im EQ-5D VAS zum Ende der Behandlungsphase mittels eines stratifizierten ANCOVA-Modells für die Differenz zwischen beiden Studienarmen in der prozentualen Veränderung relativ zur Baseline mit einem LS Mittelwert von -4.4 (SE = 3,55; 95%-KI = [-11,4; 2,5]; p = 0,2113) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen unter Rucaparib gegenüber solchen unter Placebo festgestellt werden (siehe Tabelle 14.2.7.1.6 im Studienreport CO-338-014 (26)). Dabei lag die Rücklaufquote für das</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet als 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) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie ARIEL3 eingereicht. Diese Daten wurden nicht herangezogen, da sie mit einem Dossier zum maßgeblichen Zeitpunkt hätten vorgelegt werden müssen.</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Messinstrument EQ-5D VAS bereits ab dem vierten Zyklus bei unter 70 %, sodass die Ergebnisse für eine Beurteilung von Rucaparib im Vergleich zu Placebo nicht herangezogen werden können.</p> <p>Vergleichbare Ergebnisse lieferte auch der FOSI-18. So zeigten die Ergebnisse aus diesem Fragebogen zum Ende der Behandlungsphase mittels eines stratifizierten ANCOVA-Modells für die Differenz der prozentualen Veränderung relativ zur Baseline mit einem LS Mittelwert von -2,9 (SE = 1,22; 95%-KI = [-5,3; -0,5]; p = 0,0171) zwar einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen unter Rucaparib und Patientinnen unter Placebo (siehe Tabelle 14.2.8.1.3 im Studienreport CO-338-014 (26)). Jedoch lag auch für den FOSI-18 die Rücklaufquote bereits ab dem vierten Behandlungszyklus bei unter 70 % und zum Ende des Behandlungszeitraums bei unter 40 %, sodass diese Analysen nicht für eine Beurteilung von Rucaparib im Vergleich zu Placebo herangezogen werden können.</p>	
S. 3, Z. 9ff	<p><b>Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA merkt an, der pharmazeutische Unternehmer habe die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Grundsätzlich stimmt pharma&amp; dem G-BA zu, dass zum Zeitpunkt des Fristablaufs des Beschlusses vom 15.08.2019 zu Rucaparib im Anwendungsgebiet Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom keine entsprechenden Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens zum 01.04.2023 vorgelegt wurden. pharma&amp; merkt an, dass es ihr zum Zeitpunkt des Fristablaufs</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rucaparib wie folgt bewertet:</p> <p>Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht möglich war, ein Dossier einzureichen, da sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Lizenz- bzw. Zulassungsinhaberin von Rucaparib war. Aus Sicht von pharma&amp; werden dem G-BA mit dieser schriftlichen Stellungnahme anhand der im Folgenden dargestellten und mit den Studienunterlagen angehangenen Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ Nachweise für die Nutzenbewertung von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet nachgereicht. Somit schlägt pharma&amp; vor, diese bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>In der zulassungsrelevanten Studie ARIEL3 wurde der Endpunkt „Sicherheit/ Verträglichkeit“ innerhalb der Sicherheitspopulation evaluiert. Diese Population enthielt alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation oder des Komparators erhalten haben. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Rucaparib im Vergleich zu Placebo wurde während der Studie anhand der Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE) evaluiert. Die Patientinnen wurden während der Studie auf unerwünschte Ereignisse überwacht (beginnend am Tag der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation). Während der Behandlungsphase erfolgte die Untersuchung auf aufgetretene unerwünschte Ereignisse an Tag 1 und Tag 15 während der ersten beiden Behandlungszyklen, in allen nachfolgenden Zyklen jeweils an Tag 1 (im Bereich: körperliche Untersuchungen, Hämatologie, klinische Chemie, Urinuntersuchungen).</p> <p>Das Auftreten von Nebenwirkungen konnte durch eine Meldung der Patientinnen und/ oder während der Untersuchungen festgestellt werden. Alle aufgetretenen UEs wurden vom Prüfarzt auf ihre Dauer, Schwere und Ursache hin untersucht und dokumentiert. Der Schweregrad eines unerwünschten Ereignisses wurde nach Möglichkeit nach CTCAE v4.03 des National Cancer Instituts eingestuft und auf einer Skala von 1 bis 5 einem Schweregrad</p>	<p>Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie ARIEL3 eingereicht. Diese Daten wurden nicht herangezogen, da sie mit einem Dossier zum maßgeblichen Zeitpunkt hätten vorgelegt werden müssen.</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zugeordnet (leicht, moderat, schwer, lebensbedrohlich, tödlich). Erfuhr eine Patientin mehrmals das gleiche UE, so wurde das Auftreten nur einmal gezählt. Trat ein und dasselbe UE bei einer und derselben Patientin mehrfach und in unterschiedlichen Schweregraden auf, so wurde dieses Ereignis nur einmal unter Annahme des höchsten Schweregrades in die Auswertung mit einbezogen.</p> <p>Anhand des MedDRA wurden die erlittenen UE nach der Systemorganklasse (SOC) und dem Preferred Term (PT) kategorisiert und die Anzahl und der Prozentsatz an betroffenen Patientinnen präsentiert.</p> <p>Es werden Nebenwirkungen in folgenden Subkategorien berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>UE:</b> Anzahl der Patientinnen mit mind. einem UE.</li><li>• <b>SUE:</b> Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE.</li><li>• <b>UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>:</b> Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des CTCAE-Grades 3 oder höher.</li><li>• <b>UE mit der Folge eines Therapieabbruchs:</b> Anzahl der Patientinnen, die die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von UE abgebrochen haben.</li><li>• <b>UE nach SOC und PT in mindestens einem der Behandlungsarme:</b> Anzahl der Patientinnen mit mind. einem UE nach SOC und PT.</li><li>• <b>UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> in mindestens einem der Behandlungsarme:</b> Anzahl der Patientinnen mit mind. einem UE des Grades 3 oder höher nach SOC und PT.</li></ul>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SUE nach SOC und PT in mindestens einem der Behandlungsarme:</b> Anzahl der Patientinnen mit mind. einem SUE nach SOC und PT.</li> <li>• <b>UE mit der Folge eines Therapieabbruchs nach SOC und PT in mindestens einem der Behandlungsarme:</b> Deskriptive Darstellung der Anzahl der Patientinnen mit mind. einem UE nach SOC und PT, was zum Abbruch der Therapie führte.</li> <li>• <b>UE von speziellem Interesse (UESI):</b> Anzahl der Patientinnen mit mind. einem UESI (Myelodysplastisches Syndrom (MDS), akute myeloische Leukämie (AML)).</li> <li>• <b>UE mit Todesfolge: Anzahl der Patientinnen mit einem tödlichen UE.</b></li> </ul> <p>Die Sicherheit und Verträglichkeit gehören zu den klassischen Sicherheitsendpunkten der Nutzenbewertung durch den G-BA und werden als patientenrelevant eingestuft. Die Erfassung und Auswertung unerwünschter Ereignisse sind erforderlich, um den potenziellen Schaden eines Wirkstoffes einschätzen zu können. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.</p> <p>Dargestellt sind nachfolgend die Ergebnisse der Evaluation der Sicherheitspopulation zum aktuellen Datenschnitt vom 04.04.2022 (67).</p> <p><i>Übersicht der Gesamtraten aller unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation.</i></p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum Analysezeitpunkt traten in der Sicherheitspopulation unter Rucaparib bei allen Patientinnen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Unter der Behandlung mit Placebo betrug der entsprechende Wert 96,3 % (182/189). Die Anzahl der Patientinnen, bei denen im Rucaparib-Arm mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat, lag bei 24,5 % (91/372) und im Placebo-Arm bei 10,6 % (20/189). Bei 62,6 % (233/372) der Patientinnen unter der Behandlung mit Rucaparib wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> festgestellt, unter der Gabe von Placebo war dies bei 16,4 % (31/189) der Patientinnen gegeben. Die Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad (gemäß CTCAE-Graden) sind Tabelle 16 des Addendums des Studienreports CO-338-014 zu entnehmen (67). Unter der Behandlung mit Rucaparib zeigten insgesamt 5,1 % (19/372) der Patientinnen ein UE mit CTCAE-Grad 1 und 32,3 % (120/372) ein UE mit CTCAE-Grad 2. Im Gegensatz dazu standen 36,0 % (68/189) der Patientinnen mit UE des CTCAE-Grad 1 bzw. 43,9 % (83/189) der Patientinnen mit UE des CTCAE-Grad 2 unter der Behandlung mit Placebo. Im Vergleich ergibt sich somit besonders bei den milden UE ein numerischer Vorteil zugunsten von Rucaparib. Die Gesamtzahl der Patientinnen, die im Rucaparib-Arm ein UE mit Todesfolge erlitten, betrug 2,4 % (9/372). Innerhalb des Placebo-Arms kam es bei 1,1 % (2/189) der Patientinnen zu einem Todesfall. Unter der Behandlung mit Rucaparib erlitten 20,2 % (75/372) Patientinnen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, dass zu einem Therapieabbruch führte. Im Placebo-Arm lag dieser Anteil bei 2,1 % (4/189).</p> <p><i>Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT</i></p> <p>Dargestellt sind die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens <math>\geq 20</math> % der Patientinnen in einem Studienarm zum Datenschnitt vom</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>04.04.2022 auftraten (67). pharma&amp; verweist zudem auf die vollständige Auflistung aller unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT des Datenschnitts vom 04.04.2022 innerhalb des Addendums des ARIEL3 Studienreports CO-338-014 (67).</p> <p>39,8 % (148/372) der Patientinnen zeigten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ innerhalb des Rucaparib-Arms eine Anämie. Die entsprechende Anzahl an Patientinnen im Placebo-Arm lag bei 4,8% (9/189). Eine Thrombozytopenie trat bei 30,1 % (112/372) der Patientinnen im Rucaparib-Arm und bei 2,6 % (5/189) der Patientinnen innerhalb des Placebo-Arms auf. Unter der Behandlung mit Rucaparib wurde bei 20,7 % (77/372) und unter Placebo bei 4,8 % (9/189) der Patientinnen eine Neutropenie festgestellt.</p> <p>In der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ litten innerhalb des Rucaparib-Arms 76,3 % (284/372) und im Placebo-Arm 37,0 % (70/189) der Patientinnen an Übelkeit. Unter der Behandlung mit Rucaparib erlitten 37,6 % (140/372) und unter Placebo 15,3 % (29/189) der Patientinnen ein Ereignis, dass sich dem PT „Erbrechen“ zuordnen lässt. Abdominaler Schmerz trat bei 49,2 % (183/372) der Patientinnen im Rucaparib-Arm auf, die entsprechende Anzahl der Patientinnen innerhalb des Placebo-Arms betrug 39,2 % (74/189). 34,9 % (130/372) der Patientinnen unter Rucaparib und 22,8 % (43/372) der Patientinnen unter Placebo zeigten mindestens ein Ereignis des PT „Diarrhoe“. Innerhalb des Rucaparib-Arms erlitten 38,4 % (143/372) und in dem Placebo-Arm 23,3 % (44/189) der Patientinnen eine Verstopfung. An einer Stomatitis litten unter der Behandlung mit Rucaparib insgesamt 29,8 % (111/372) der Patientinnen, während dieser Anteil unter Placebo bei 14,8 % (28/189) lag.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die dem PT „Asthenie/Fatigue“ der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zugeordnet werden</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konnten, traten innerhalb des Rucaparib-Arms bei 71,8% (267/372) der Patientinnen und im Placebo-Arm bei 45,0 % (85/189) der Patientinnen auf.</p> <p>Insgesamt erlitten 32,0 % (119/372) der Patientinnen unter der Behandlung mit Rucaparib und 18,5 % (35/189) unter der Behandlung mit Placebo eine Nasopharyngitis, die der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuzuordnen ist.</p> <p>Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ traten unter der Behandlung mit Rucaparib bei 35,8 % (133/372) und unter Placebo bei 3,2 % (6/189) der Patientinnen erhöhte AST-/ALT-Werte auf.</p> <p>Eine Arthralgie, die der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen“ zuzuordnenden ist, erlitten innerhalb des Rucaparib-Arms insgesamt 21,8 % (81/372) der Patientinnen. Der entsprechende Anteil lag im Placebo-Arm bei 14,3 % (27/189).</p> <p>Unter der Behandlung mit Rucaparib in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ traten bei 25,3 % (94/372) der Patientinnen unerwünschte Ereignisse des PT „verminderter Appetit“ auf. Der entsprechende Patientenanteil lag unter der Behandlung mit Placebo bei 13,2 % (25/189).</p> <p>Im Rucaparib-Arm zeigten 30,6 % (114/372) der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis des PT „Dysgeusie“ innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Die entsprechende Anzahl der Patientinnen mit diesem Ereignis im Placebo-Arm lag bei 5,8 % (11/189).</p> <p>In der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ traten unter der Behandlung mit Rucaparib bei 43,5 % (162/372) und unter der Behandlung mit Placebo bei 22,8 % (43/189) Patientinnen unerwünschte Ereignisse des PT „Hautausschlag“ auf.</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu den am häufigsten beobachteten UE unter der Behandlung mit Rucaparib gehörten Übelkeit, Asthenie/Fatigue, Anämie, erhöhte ALT-/AST-Werte und Hautausschlag. Zu den am häufigsten bewerteten UE unter der Behandlung mit Placebo gehörten Asthenie/Fatigue, Übelkeit und Hautausschlag.</p> <p><i>Darstellung der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> nach SOC und PT.</i></p> <p>Dargestellt sind die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm nach SOC und PT zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 04.04.2022 (67).</p> <p>22,6 % (84/372) der Patientinnen zeigten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ innerhalb des Rucaparib-Arms eine Anämie mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>. Die entsprechende Anzahl an Patientinnen im Placebo-Arm lag bei 0,5 % (1/189). Eine Neutropenie mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, trat bei 9,1 % (34/372) der Patientinnen im Rucaparib-Arm und bei 1,1 % (2/189) der Patientinnen innerhalb des Placebo-Arms auf. Eine Thrombozytopenie wurde bei insgesamt 5,6 % (21/372) der Patientinnen unter der Behandlung mit Rucaparib und keiner Patientin unter Placebo festgestellt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, die dem PT „Asthenie/Fatigue“ der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zugeordnet werden konnten, traten innerhalb des Rucaparib-Arms bei 7,8 (29/372) der Patientinnen und im Placebo-Arm bei 2,6 % (5/189) der Patientinnen auf.</p> <p>Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ traten unter der Behandlung mit Rucaparib bei 10,5 % (39/372) und unter Placebo bei keiner der Patientinnen erhöhte AST-/ALT-Werte mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> auf.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die häufigsten UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> unter der Behandlung mit Rucaparib waren Anämien und erhöhte ALT-/AST-Werte. Unter der Behandlung mit Placebo waren die häufigsten UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Asthenie/Fatigue. Alle anderen UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> unter der Behandlung mit Placebo wurden von einzelnen Patienten berichtet.</p> <p><i>Darstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT</i></p> <p>Dargestellt sind die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit, die bei mindestens <math>\geq 1\%</math> der Patientinnen in einem Studienarm nach SOC und PT zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 04.04.2022 (67).</p> <p>Bei 4,8 % (18/372) der Patientinnen zeigte sich in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ innerhalb des Rucaparib-Arms eine Anämie. Die entsprechende Anzahl an Patientinnen im Placebo-Arm lag bei 0,5 % (1/189). Eine Thrombozytopenie, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, trat bei 1,3 % (5/372) der Patientinnen im Rucaparib-Arm und bei keiner der Patientinnen innerhalb des Placebo-Arms auf. Febrile Neutropenie trat unter der Behandlung mit Rucaparib bei 1,3 % (5/372) Patientinnen auf, während bei keiner der Patientinnen unter der Behandlung mit Placebo ein solches Ereignis auftrat. Innerhalb des Rucaparib-Arms wurde bei 1,3 % (5/372) der Frauen ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) diagnostiziert. In der Placebo-Gruppe trat bei keiner der Patientinnen ein MDS-Ereignis auf.</p> <p>Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten innerhalb des Rucaparib-Arms bei 2,4 % (9/372) und im Placebo-Arm bei 1,1 % (2/189) der Patientinnen Erbrechen-Ereignisse auf. Unter der Behandlung mit Rucaparib erlitten 1,3 % (5/372), unter Placebo 1,1 % (2/189) der Patientinnen ein Ereignis,</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass sich dem PT „Verstopfung“ zuordnen lässt. Abdominaler Schmerz trat bei 1,9 % (7/372) der Patientinnen im Rucaparib-Arm auf, innerhalb des Placebo-Arms trat kein Ereignis auf. 1,1% (4/372) der Patientinnen unter Rucaparib und 1,6 % (3/372) der Patientinnen unter Placebo zeigten mindestens ein Ereignis des PT „Dünndarmverschluss“. Einen Darmverschluss erlitten unter der Behandlung mit Rucaparib insgesamt 0,8 % (3/372) der Patientinnen, während der Anteil der Patientinnen unter der Behandlung mit Placebo bei 1,1 % (2/189) lag.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die dem PT „Fieber“ der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zugeordnet werden konnten, traten innerhalb des Rucaparib-Arms bei 1,6 % (6/372) der Patientinnen und im Placebo-Arm bei keiner der Patientinnen auf.</p> <p>Innerhalb der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ erlitten 1,1 % (4/372) der Patientinnen unter der Behandlung mit Rucaparib eine akute Nierenverletzung. Unter der Behandlung mit Placebo ist kein solches Ereignis aufgetreten.</p> <p>Die Anzahl schwerwiegender UE und schwerwiegender UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation war gering, wobei die Anzahl schwerwiegender UE im Zusammenhang mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo höher war. Zu den häufigsten schwerwiegenden UE unter Rucaparib gehörten Anämie und Erbrechen. Alle anderen schwerwiegenden UE in der Rucaparib-Gruppe wurden bei ≤ 7 Patientinnen (≤ 1,9 %) gemeldet. Im Placebo-Arm waren die häufigsten schwerwiegenden UE: Dünndarmverschluss, Erbrechen, Verstopfung und Darmverschluss. Alle anderen schwerwiegenden UE, die unter Placebo auftraten, wurden von einzelnen Patientinnen gemeldet (0,5 %). Zu den häufigen schwerwiegenden UE im Zusammenhang mit Rucaparib gehörten Anämie, Thrombozytopenie, febrile Neutropenie, Erbrechen, und erhöhte</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kreatininwerte. Alle anderen schwerwiegenden UE, die im Rucaparib-Arm auftraten, wurden bei <math>\leq 2</math> Patientinnen (<math>\leq 0,5\%</math>) festgestellt. Alle schwerwiegenden UE, die im Zusammenhang mit Placebo auftraten, wurden von einzelnen Patientinnen (<math>0,5\%</math>) gemeldet.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten</i></p> <p>Die Anzahl der UE, die zum Abbruch der Therapie führten, war insgesamt gering. Zu den häufigsten UE, die zum Absetzen von Rucaparib führten, gehörten Anämie, Übelkeit und Thrombozytopenie. Alle UE, die zum Absetzen von Placebo führten, wurden von einzelnen Patientinnen berichtet, darunter Darmverschluss, Übelkeit, Dünndarmverschluss, Erbrechen, verminderter Appetit und Metastasen an den Hirnhäuten. Die Mehrzahl der UE, die zum Therapieabbruch von Rucaparib führten, standen im Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</i></p> <p>MDS/AML und Pneumonitis waren die a priori definierten UE von besonderem Interesse. In der Rucaparib-Gruppe befanden sich 5 Patientinnen mit MDS, 5 Patientinnen mit AML und 4 Patientinnen mit MDS, die zu AML konvertierten. Nach Einschätzungen des Prüfarztes standen alle unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation. In der Rucaparib-Gruppe waren 6 Fälle von MDS/AML behandlungsbedingt (d. h. sie traten ab dem Beginn der Rucaparib-Verabreichung bis zum 28-tägigen Safety follow-up Zeitraum auf). Darunter waren 3 Patientinnen mit MDS, eine Patientin mit AML und 2 Patientinnen mit MDS, die in AML übergingen. Die Gesamtrate der</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandlungsbedingten MDS/AML betrug 1,6 % (6/372), während die Gesamtrate der MDS/AML die während der Nachbeobachtungszeit auftraten 2,2 % (8/372) betrug.</p> <p>Im Placebo-Arm befanden sich 5 Patientinnen mit MDS (3 standen nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit Placebo) und eine Patientin mit AML (nach Einschätzung des Prüfarztes nicht im Zusammenhang mit Placebo). Keiner der MDS/AML-Fälle unter Placebo war behandlungsbedingt. Die Gesamtrate von MDS/AML, die in der Nachbeobachtungszeit auftraten, betrug 3,2 % (6/189).</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge</i></p> <p>Die Inzidenz von UE, die zum Tod führten, war gering: 2,4 % (9/372) der Patientinnen im Rucaparib-Arm und 1,1 % (2/189) der Patientinnen in dem Placebo-Arm erlitten ein UE, das zum Tod führte. Vier Todesfälle unter Rucaparib (1,1 %; 4/372) standen (nach Einschätzung des Prüfarztes) im Zusammenhang mit der Studienmedikation, während keiner der Todesfälle unter Placebo mit der Studienmedikation im Zusammenhang stand. Unter Rucaparib standen folgende UE mit Todesursache im Zusammenhang mit der Studienmedikation: Drei der Patientinnen verstarben an den Folgen eines MDS und eine Patientin an einer AML.</p> <p><b><i>Rationale zu auftretenden UEs unter Behandlung mit Rucaparib</i></b></p> <p>Unter der Behandlung mit Rucaparib wurden weniger UEs des Grades 1 und 2 als unter Placebo beobachtet. Im Vergleich zu Placebo traten unter Rucaparib häufiger behandlungsbedingte UE, schwerwiegende UE, UE des Grades 3 oder</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>höher sowie UE auf, die zum Abbruch, zur Dosisreduktion und/oder zur Unterbrechung der Behandlung führten. Bei vier Patientinnen in der Rucaparib-Gruppe traten UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf, die zum Tod führten.</p> <p>In einer onkologischen Erhaltungstherapie, in diesem Fall dem Ovarialkarzinom, welches mindestens ein partielles Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Platin-basierte Chemotherapie zeigte und sich daher bis zum nächstzusetzenden Progress zumeist nicht mehr in einer hochaktiven Phase befindet, ist grundsätzlich zu erwarten, dass eine medikamentöse Therapie zu einem häufigeren Auftreten von UEs führen kann, als dies in dem Placebo-Arm ohne Gabe eines wirksamen Medikaments der Fall ist. Auftretende UEs im Studiensetting mit Placebo-Arm, die im Placebo-Arm idR. überwiegend auf die unbehandelte Erkrankung zurückgehen, fallen im Setting einer Erhaltungstherapie mit einem Tumor, der (noch) ein mindestens partielles oder vollständiges Ansprechen auf die Vortherapie aufweist, somit noch eher zuungunsten des Verum-Arms aus.</p> <p>Insgesamt sind auftretende UEs im Rahmen einer Erhaltungstherapie stets im Kontext eines, in diesem Fall, ohne Behandlung mit Rucaparib deutlich früheren Eintreten eines PFS-Ereignisses zu betrachten, welches entweder den Tod oder eine Tumorprogression mit Folge erkrankungsbedingter Symptomatik und dem erneuten Einsatz Nebenwirkungs-intensiver Folge-(Chemo-)Therapien bedeutet. Letzteres wird durch die Einnahme von Rucaparib deutlich verzögert, sodass die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens als auch des Chemotherapie-freien Intervalls, das Auftreten medikamentös bedingter Nebenwirkungen durch Rucaparib deutlich überwiegt (vergleiche Abschnitt mit Beschreibung der PFS und CFI-Ergebnisse bei Behandlung mit Rucaparib).</p>	

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das myelodysplastische Syndrom (MDS) und die akute myeloische Leukämie (AML) werden als UE von besonderem Interesse betrachtet, da diese Ereignisse unter der Behandlung mit PARP-Inhibitoren, einschließlich Rucaparib, beobachtet wurden. Im Rucaparib- als auch im Placebo-Arm der Studie ARIEL3 trat eine ähnliche Anzahl an Fällen von MDS und AML auf. Alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet, bei denen MDS oder AML diagnostiziert wurde, haben zudem bereits mehrere Chemotherapie Zyklen und Therapieregime durchlaufen, einschließlich Platin-haltiger Therapien. Patientinnen, die bei der Behandlung von Ovarial- und Brustkrebs Platin-haltigen Chemotherapien ausgesetzt waren, haben wiederum ein grundsätzlich erhöhtes Risiko, MDS oder AML zu entwickeln (70). Dies begründet sich in einem Wirkmechanismus, der unmittelbaren Einfluss auf die DNA-Reparatur nimmt.</p> <p>Patientinnen, die in der Studie ARIEL3 für eine Behandlung mit Rucaparib in Frage kamen, haben bereits mindestens zwei Chemotherapie-Regime durchlaufen. Durch ihren Wirkmechanismus fördern vorangegangene (Platin-basierte) Chemotherapien somit auch die Entwicklung eines MDS bzw. einer AML während der Behandlung mit Rucaparib. Dadurch haben die Anzahl und Art der Vortherapien einen bedeutsamen Einfluss auf das Auftreten von UE von speziellem Interesse und damit unmittelbar auch auf die UE mit Todesfolge innerhalb des Rucaparib-Armes, welche anteilig durch UE von speziellem Interesse bedingt waren.</p>	
S. 3, Z. 8	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA merkt an, dass der Zusatznutzen von Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rucaparib wie folgt bewertet:</p> <p>Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(vollständig oder partiell) im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gelte.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>pharma&amp; stimmt dem G-BA zu, dass zum Zeitpunkt des Fristablaufs des Beschlusses vom 15.08.2019 zu Rucaparib im Anwendungsgebiet Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom keine entsprechenden Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens zum 01.04.2023 vorgelegt wurden und deshalb der Zusatznutzen entsprechend der Verfahrensordnung als nicht belegt gilt (48). Weiter merkt pharma&amp; an, dass es ihr zum Zeitpunkt des Fristablaufs nicht möglich war, ein Dossier einzureichen, da sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Lizenz- bzw. Zulassungsinhaberin von Rucaparib war. Im Rahmen dieser schriftlichen Stellungnahme hat pharma&amp; Ergebnisse der Studie ARIEL3 zu patientenrelevanten Endpunkten nachgeliefert. Somit schlägt pharma&amp; vor, diese bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Das Hinauszögern eines Progresses hat für die Patientinnen unmittelbar Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Qualität der verbleibenden Lebenszeit. Die Feststellung eines Progresses ist eng mit der Einleitung einer Folgetherapie, im Anwendungsgebiet des Ovarialkarzinoms häufig einer Chemotherapie, verknüpft. Besonders bei Patientinnen mit rezidiviertem, fortgeschrittenen Ovarialkarzinom hat ein verlängertes zeitliches Intervall frei von weiteren Chemotherapien, die mit zum Teil schweren Nebenwirkungen assoziiert sind, direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Der Erhalt des Gesundheitszustands und der damit verbundenen Lebensqualität während der eingeschränkten verbleibenden Lebenszeit ist für die unheilbar erkrankten Patientinnen essenziell.</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet als 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) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie ARIEL3 eingereicht. Diese Daten wurden nicht herangezogen, da sie mit einem Dossier zum maßgeblichen Zeitpunkt hätten vorgelegt werden müssen.</p>

Stellungnehmer: pharma& Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die zulassungsrelevante Studie ARIEL3 bildet die zum Zeitpunkt der Durchführung relevante zVT „beobachtendes Abwarten“ mit dem Placebo-Arm adäquat ab. Durch die heute verfügbaren hochwirksamen PARP-Inhibitoren wurde der Therapiestandard jedoch weiterentwickelt, was sich in den kürzlich aktualisierten Leitlinien widerspiegelt (siehe Abschnitt „Aussage in der G-BA Nutzenbewertung zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“) (6, 47). Anhand der unter „Endpunkt progressionsfreies Überleben“ (s.o.) dargestellten Ergebnisse zum patientenrelevanten primären Endpunkt invPFS für die ITT-Population der Studie ARIEL3 ließe sich entsprechend der Allgemeinen Methoden des IQWiG gegenüber beobachtendem Abwarten im Placebo-Arm ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen ableiten (HR = 0,365; 95 %-KI = [0,295; 0,451]; <math>p &lt; 0,0001</math>) (siehe Tabelle 14.2.1.2.1 im Studienreport CO-338-014 (26)) (71). Statistisch signifikante positive Effekte von Rucaparib im Vergleich zu Placebo im sekundären Endpunkt irrPFS in der ITT-Population (HR = 0,354; 95 %-KI = [0,278; 0,450]; <math>p &lt; 0,0001</math>) unterstützen die eindeutigen Ergebnisse für das invPFS (siehe Tabelle 14.2.1.2.9 im Studienreport CO-338-014 (26)). Die in der Studie ARIEL3 beobachteten Effekte von Rucaparib im PFS sind darüber hinaus mit jenen von Niraparib gegenüber Placebo (PFS in der ITT-Population der Studie NOVA: HR = 0,44; 95 %-KI = [0,356; 0,535]; <math>p &lt; 0,0001</math>; PFS in der ITT-Population der Studie NORA: HR = 0,32; 95 %-KI = [0,23; 0,45]; <math>p &lt; 0,0001</math> (72)) und Olaparip (PFS in der Gesamtpopulation der Studie 19: HR = 0,35; 95 %-KI = [0,25; 0,49]; <math>p &lt; 0,0001</math>; PFS in der ITT-Population der Studie SOLO2: HR = 0,30; 95 %-KI = [0,22; 0,41]; <math>p &lt; 0,0001</math> (73)) vergleichbar. Insgesamt zeigt sich somit für Patientinnen unter der Behandlung mit Rucaparib eine gegenüber Placebo deutlich hinausgezögerte Krankheitsprogression auf dem Niveau weiterer etablierter PARP-Inhibitoren, sodass das primäre Behandlungsziel für Patientinnen der Studie ARIEL3 erreicht werden konnte.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Rucaparib (Ovarialkarzinom; Erhaltungstherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
2. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). 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). 2019.
3. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum 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). 2019.
4. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). 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)). 2021.
5. Diebold J. Seröse Tumoren des Ovars. *Pathologe*. 2014;35(4):314-21.
6. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1. 2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-035OL.html>.
7. RKI (Robert Koch-Institut). Krebs in Deutschland für 2017/2018, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2021. 2021.
8. Gourley C, Michie CO, Roxburgh P, Yap TA, Harden S, Paul J, et al. Increased incidence of visceral metastases in scottish patients with BRCA1/2-defective ovarian cancer: an extension of the ovarian BRCAness phenotype. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2505-11.
9. Sekine M, Yoshihara K, Komata D, Haino K, Nishino K, Tanaka K. Increased incidence of brain metastases in BRCA1-related ovarian cancers. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):292-6.
10. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009;461(7267):1071-8.
11. Dedes KJ, Wilkerson PM, Wetterskog D, Weigelt B, Ashworth A, Reis-Filho JS. Synthetic lethality of PARP inhibition in cancers lacking BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cell Cycle*. 2011;10(8):1192-9.
12. Mehta A, Haber JE. Sources of DNA double-strand breaks and models of recombinational DNA repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(9):a016428.
13. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):814-9.
14. Konecny GE, Kristeleit RS. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Br J Cancer*. 2016;115(10):1157-73.
15. Curtin NJ. Inhibiting the DNA damage response as a therapeutic manoeuvre in cancer. *Br J Pharmacol*. 2013;169(8):1745-65.
16. Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(2):110-20.
17. George A, Kaye S, Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(5):284-96.

18. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Rubraca EMEA/H/-20/1518/C/4272/0033 (Stand 06/2023). 2023.
19. Antolin AA, Mestres J. Linking off-target kinase pharmacology to the differential cellular effects observed among PARP inhibitors. *Oncotarget*. 2014;5(10):3023-8.
20. Shen Y, Aoyagi-Scharber M, Wang B. Trapping Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;353(3):446-57.
21. Murai J, Huang SY, Renaud A, Zhang Y, Ji J, Takeda S, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(2):433-43.
22. Kim D-S, Camacho CV, Kraus WL. Alternate therapeutic pathways for PARP inhibitors and potential mechanisms of resistance. *Experimental & Molecular Medicine*. 2021;53(1):42-51.
23. Kim DS, Camacho CV, Nagari A, Malladi VS, Challa S, Kraus WL. Activation of PARP-1 by snoRNAs Controls Ribosome Biogenesis and Cell Growth via the RNA Helicase DDX21. *Mol Cell*. 2019;75(6):1270-85.e14.
24. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1949-61.
25. Drew Y, Ledermann J, Hall G, Rea D, Glasspool R, Highley M, et al. Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Br J Cancer*. 2016;114(7):723-30.
26. Clovis Oncology Inc. Clinical Study Report CO-338-014 (ARIEL3). 2016.
27. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.
28. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-402.
29. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-505.
30. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928-36.
31. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.
32. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416-28.
33. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
34. Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC, Panel PlitMoOCGE. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(33):3878-81.

35. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Zejula - EMEA/H/C/004249 - R/0034 (Stand 05/2023). 2023. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_en.pdf). Abgerufen am: 13.07.2023.
36. GSK (GlaxoSmithKline). Niraparib. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln (Stand Dezember 2022). 2022. URL: [https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de\\_DE/produktinformationen/zejula/FI\\_Zejula\\_100\\_mg\\_Hartkapseln\\_072022.pdf](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_DE/produktinformationen/zejula/FI_Zejula_100_mg_Hartkapseln_072022.pdf). Abgerufen am: 13.07.2023.
37. GSK (GlaxoSmithKline). Niraparib. Fachinformation Zejula 100 mg Filmtabletten (Stand Dezember 2022). 2022. URL: [https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de\\_DE/produktinformationen/zejula/FI\\_Zejula\\_100\\_mg\\_Filmtabletten\\_072022.pdf](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_DE/produktinformationen/zejula/FI_Zejula_100_mg_Filmtabletten_072022.pdf). Abgerufen am: 13.07.2023.
38. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Lynparza - EMEA/H/C/003726 - IA/0052 (Stand 03/2023). 2023. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_en.pdf). Abgerufen am: 13.07.2023.
39. AstraZeneca. Olaparib. Fachinformation Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten (Stand März 2023). 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/021996>.
40. Antolin AA, Ameratunga M, Banerji U, Clarke PA, Workman P, Al-Lazikani B. The kinase polypharmacology landscape of clinical PARP inhibitors. *Sci Rep.* 2020;10(1):2585.
41. Zandarashvili L, Langelier MF, Velagapudi UK, Hancock MA, Steffen JD, Billur R, et al. Structural basis for allosteric PARP-1 retention on DNA breaks. *Science.* 2020;368(6486).
42. Mukaida N, Wang YY, Li YY. Roles of Pim-3, a novel survival kinase, in tumorigenesis. *Cancer Sci.* 2011;102(8):1437-42.
43. Grechko N, Skarbova V, Tomaszewska-Kiecana M, Ramlau R, Centkowski P, Drew Y, et al. Pharmacokinetics and safety of rucaparib in patients with advanced solid tumors and hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(2):259-70.
44. Diessner JB, S; Fenchel, K; Schröder, J; Sieg, K; Thill, M. Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Welcher PARP-Inhibitor für welche Patientin? – Eine Orientierungshilfe für die Praxis. *Journal Onkologie / Gynäkoonkologie.* 2022;5.
45. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Wirkstoff: Rucaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Erhaltungstherapie). 2023.
46. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Erhaltungstherapie). Zweckmäßige Vergleichstherapie. 2023.
47. Busse A, Denkert C, Harter P, Kraywinkel K, Lüftner D, Schmalfeldt B, et al. Leitlinie Ovarialkarzinom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V; 2023 Juli 2023.
48. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2022.
49. GSK (GlaxoSmithKline). Niraparib (Zejula) Modul 3 A Erhaltungstherapie des rezidivierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms. Stand: 01.02.2021. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4435/2021-02-01\\_Modul3A\\_Niraparib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4435/2021-02-01_Modul3A_Niraparib.pdf). Abgerufen am: 17.08.2022.

50. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). 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 – Niraparib. 2018.
51. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). 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 – Olaparib. 2015.
52. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). 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 – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status) 2018.
53. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Niraparib (Ovarialkarzinom) - Bewertung gemäß §35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2018.
54. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*. 2015;121(11):1737-46.
55. Schwartz LH, Litiere S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132-7.
56. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
57. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Abraxane EMEA/H/C/000778-IAIN/0109 (Stand 05/2022). 2022.
58. Deutsche Krebsgesellschaft. Carboplatin zur Behandlung des Bronchial-, Ovarial-, Mammakarzinoms und Hodenkrebs. 2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/wirkstoff-glossar/carboplatin.html>. Abgerufen am: 30.09.2022.
59. Dinkel A, Herschbach P. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors. In: Goerling U, Mehnert A, editors. *Psycho-Oncology*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 13-33.
60. Ozga M, Aghajanian C, Myers-Virtue S, McDonnell G, Jhanwar S, Hichenberg S, et al. A systematic review of ovarian cancer and fear of recurrence. *Palliat Support Care*. 2015;13(6):1771-80.
61. Steele R, Fitch MI. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs*. 2008;31(4):284-91.
62. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Olaparib. 2015.
63. ACS (American Cancer Society). Ovarian Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. 2018. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8775.00.pdf>. Abgerufen am: 28.09.2022.
64. FDA (Food and Drug Administration). Guidance for Industry. Clinical Trail Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Stand: Dezember 2018. 2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. Abgerufen am: 30.11.2021.
65. EMA (European Medicines Agency). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September

2017. 2017. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). Abgerufen am: 30.11.2021.
66. Stone RL, Cambron-Mellott MJ, Beusterien K, Maculaitis MC, Ritz S, Mulvihill E, et al. Patients' and oncologists' preferences for second-line maintenance PARP inhibitor therapy in epithelial ovarian cancer. *Future Oncol.* 2022;18(4):491-503.
67. Clovis Oncology Inc. Addendum Clinical Study Report CO-338-014 (ARIEL3). 2022.
68. Villaruz LC, Socinski MA. The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement. *Clin Cancer Res.* 2013;19(10):2629-36.
69. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1155-63.
70. ACS (American Cancer Society). Second Cancers Related to Treatment. 2020. URL: <https://www.cancer.org/cancer/survivorship/long-term-health-concerns/second-cancers-in-adults/treatment-risks.html>.
71. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). IQWiG Methodenpapier 6.1. 2021.
72. GlaxoSmithKline (GSK). Niraparib (Zejula) Modul 4 A Erhaltungstherapie des rezidierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms. Stand: 01.02.2021. 2021.
73. AstraZeneca. Olaparib (Lynparza®) Modul 4 A Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Stand: 04.06.2018. 2018.

## 5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	20. Juli 2023
Stellungnahme zu	Rucaparib / Rubraca Neubewertung nach Fristablauf
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.07.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Rucaparib (Handelsname: Rubraca) im Anwendungsgebiet des Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie im Rezidiv.</p> <p>GSK vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen u.a. den PARP-Inhibitor Zejula (Niraparib) in Deutschland.</p> <p>Zejula wird angewendet als:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin- basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.</li><li>• als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen</li></ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenem Arzneimittel im Markt (Wirkstoff Niraparib) nimmt GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerFO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p><b>Zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZvT)</b></p> <p>Die ZvT im Anwendungsgebiet von Rucaparib wurde definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Olaparib</li> <li>- Beobachtendes Abwarten</li> </ul> <p>Als Stand der Information wurde auf der Website des G-BA's „Januar 2019“ angegeben (1).</p> <p>Es bleibt unklar, warum die ZvT auf Informationsbasis Januar 2019 definiert wurde.</p> <p>Aus Sicht von GSK soll die ZvT dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen und medizinischen Erkenntnissen entsprechen.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Olaparib</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- beobachtendes Abwarten.</li> </ul> <p>Unter Beachtung des in aktuellen Leitlinien und von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegten Stellenwertes der PARP-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie in der Vorbehandlung der Patientinnen wurde dies bei der Bestimmung der</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss entsprechend berücksichtigt. Zudem wurde der PARP-Inhibitor Niraparib in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib. [Online] Juli 2023 [Zitat vom 20. Juli 2023.] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/946/#zweckmaeige-vergleichstherapie>

### 5.3 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.7.2023
Stellungnahme zu	Rucaparib (Rubraca)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Rucaparib (Rubraca) zr pharma&amp; GmbH veröffentlicht.</p> <p>Rucaparib ist u. a. zugelassen als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). In der ersten Bewertung des Anwendungsgebiets im Jahr 2019 sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Beschluss wurde befristet, um die finalen Analysen aus der Studie ARIEL3 zu bewerten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt der G-BA erneut Olaparib oder Beobachtendes Abwarten. Nach Angaben des G-BA wurde für die erneute Bewertung vom pharmazeutischen Unternehmer kein Dossier eingereicht. Ein Zusatznutzen gilt damit als nicht belegt. Im Entwurf für die Benennung von Kombinationen benennt der G-BA keinen in Kombination einsetzbaren Wirkstoff.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eigentliche Festlegung oder Gründe für die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"><li>4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</li><li>5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</li><li>6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</li></ol> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

#### 5.4 Stellungnahme der DGGG, DGHO, NOGGO

Datum	24. Juli 2023
Stellungnahme zu	Rucaparib
Stellungnahme von	DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburts-hilfe DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizi- nische Onkologie NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dieses erneute Verfahren zum Einsatz von Rucaparib (Rubraca®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Rucaparib ist zugelassen für die Therapie von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem, high-grade epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder primär peritonealer Metastasierung, die nach erneuter platinbasierter Chemotherapie eine partielle oder komplette Remission erreicht haben. Der pharmazeutische Unternehmer hat kein Dossier vorgelegt.</p> <p><i><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Olaparib oder beobachtendes Verhalten</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Olaparib oder beobachtendes Verhalten	-	-	-	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>			
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Olaparib oder beobachtendes Verhalten	-	-	-	-																		

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Der von uns im folgenden verwendete Terminus „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Zulassungsindikation „high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom (Tubenkarzinom) oder primäres Peritonealkarzinom“.</li><li>• Basis der ersten frühen Nutzenbewertung von Rucaparib in dieser Indikation war die ARIEL3 Studie, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Rucaparib-Arms.</li><li>• Rucaparib führte sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne BRCA1/2-Mutationen zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS1) mit einem Hazard Ratio von 0,23 bzw. 0,36 [1, 2]. Dies führte in der BRCAmut (HRD+) Gruppe auch zur Verlängerung der chemotherapie-freien Zeit, der Zeit bis zur nächsten Therapie (TFST), der Zeit bis zum Krankheitsprogress unter einer nachfolgenden Therapie (PFS2) und der Zeit bis zum Start einer weiteren Folgetherapie (TSST).</li><li>• Rucaparib führte nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Dies zeigt sich auch in aktuellen Auswertungen, siehe Abbildung 1.</li></ul>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob oder in welchem Ausmaß für den Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet „Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“ ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

**Abbildung 1: Gesamtüberleben in ARIEL3 [2]**

10

### Final OS

Cohort	Group	n	Median mo	95% CI
BRCA-Mutant Cohort	Rucaparib	130	45.9	37.7–59.6
	Placebo	66	47.8	43.2–55.8
HRD Cohort*	Rucaparib	238	40.5	36.6–48.4
	Placebo	118	47.8	42.7–53.0
ITT Population	Rucaparib	375	36.0	32.8–39.4
	Placebo	189	43.2	38.1–46.9

HR, Hazard Ratio; 95% CI, 95% Confidence Interval.

Subsequent PARPi: Placebo: 71.7%, Rucaparib: 34.0% (BRCA-Mutant Cohort); Placebo: 59.0%, Rucaparib: 27.2% (HRD Cohort\*); Placebo: 46.8%, Rucaparib: 20.8% (ITT Population).

- Nearly half (45.8%) of patients randomized to the placebo group received subsequent PARP inhibitor therapy

- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Rucaparib in der Erhaltungstherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)) [4].
- Die zwischenzeitlich von der EMA ausgesprochene Empfehlung, Rucaparib nicht mehr als Monotherapie im fortgeschrittenen Rezidiv nach mindestens zwei Vortherapien einzusetzen, hat formal keinen Einfluss auf dieses Verfahren der Neubewertung von Rucaparib in der Erhaltungstherapie.

Mit Niraparib, Olaparib und Rucaparib sind drei wirksame PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie von Patientinnen mit rezidiviertem, serösem Ovarialkarzinom, die erneut auf eine platinhaltige

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Chemotherapie angesprochen haben, zugelassen. Sie werden in Leitlinien empfohlen [5, 6]. Daten aus direkt vergleichenden Studien liegen bisher nicht vor.	

#### Literaturverzeichnis

1. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 390:1949-1961, 2017. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32440-6
2. [Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D et al.: Rucaparib for Patients With Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Carcinoma \(ARIEL3\): Post-Progression Outcomes and Updated Safety Results From a Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. \*Lancet Oncol\* 21:710-722, 2020. DOI: \[10.1016/S1470-2045\\(20\\)30061-9\]\(#\)](#)
3. Oza AM, Lisyanskaya AS, Fedenko AA et al.: Overall survival results from ARIEL4: A phase III study assessing rucaparib vs chemotherapy in patients with advanced, relapsed ovarian carcinoma and a deleterious BRCA1/2 mutation. Abstract ESMO 2022, *Ann Oncol* 33 (Suppl 7):S235-2382, Abstract 5180, 2022. [ESMO Congress | OncologyPRO](#)
4. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
5. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2022. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren\\_2022-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2022-06.pdf)
6. Busse A et al.: Ovarialkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2023. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Rucaparib**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. August 2023

von 16:14 Uhr bis 16:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **zr pharma& GmbH (zr pharma)**:

Herr Schwarz

Herr Dr. Schwenke

Herr Prof. Dr. Schönermark

Frau Maloney

Frau Beilfuß            Dolmetscherin

Herr Grauer            Dolmetscher

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)**:

Herr Dr. Kirscher

Frau Winkler

Angemeldeter Teilnehmender für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO)**:

Herr PD Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 16:14 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, nachdem jetzt zumindest Frau Professor Lüftner zugeschaltet ist – jetzt ist auch Herr Wörmann da –, können wir beginnen. Wir hatten nämlich extra gewartet.

Herzlich willkommen zum Anhörungsmontag im Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir sind bei Rucaparib, Neubewertung nach Fristablauf, hier in der Indikation Erhaltungstherapie bei platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter oder primärem Peritonealkarzinom.

Wir haben die Besonderheit, dass in diesem Verfahren wegen allerlei Imponderabilien kein Dossier durch den heute für diesen Wirkstoff verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer eingereicht worden ist, nämlich pharma& Deutschland GmbH. Das ist eine Besonderheit, über die wir im Folgenden wahrscheinlich auch noch sprechen werden. Wir haben dementsprechend auch keine Dossierbewertung dergestalt, dass hier in länglicher Breite die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegten Endpunkte bewertet und beurteilt werden.

Uns liegt eine Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer vor. Außerdem haben sich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie geäußert. Weiter haben sich zum einen als weiterer pharmazeutischer Unternehmer GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG und zum anderen der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eingelassen.

Ich muss zunächst zu Beginn dieser Anhörung die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für die Firma zr pharma& GmbH sind Herr Schwarz und Herr Dr. Schwenke zugeschaltet. – Dass ein Biometriker ohne biometrische Daten da ist, habe ich auch noch nicht erlebt; aber wir erleben alles irgendwann mal gemeinsam, Herr Schwenke.

(Herr Dr. Schwenke (zr pharma): Genau!)

Außerdem ist für pharma& Herr Professor Schönermark zugeschaltet, ebenso Mrs Maloney. Als Dolmetscher sind Frau Beilfuß und Herr Grauer zugeschaltet.

Für die DGHO sind Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Wörmann zugeschaltet, die ich herzlich erneut begrüße, Herrn Professor Wörmann zum achten Mal heute. – Wunderbar, Herr Wörmann, wir halten durch. Zum zweiten Mal begrüße ich Herrn Grabowski von der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie. Ferner ist Herr Bussilliat zugeschaltet, den ich ebenfalls zum achten Mal heute begrüße.

Herr Dr. Kirscher von GlaxoSmithKline? – Er ist nicht da. Ist Frau Winkler von Glaxo zugeschaltet?

(Frau Winkler (GSK): Ich bin da, und Herr Kirscher ist auch da!)

– Wunderbar.

Ist sonst noch jemand zugegen, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort, um uns den Stand der Dinge – das nicht eingereichte Dossier, die nachgereichten Unterlagen – hier vielleicht kurz vorzustellen. – Bitte schön, Herr Schwarz.

**Herr Schwarz (zr pharma):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, herzlichen Dank für die Möglichkeit, heute Rucaparib in dieser speziellen Situation vorstellen zu können. – Vielen Dank auch für Ihre einleitenden Worte, Herr Vorsitzender.

Als Erstes möchte ich meine Kollegen, die uns bei pharma& maßgeblich bei der Forschung unterstützt haben, und auch mich kurz vorstellen. Herr Dr. Carsten Schwenke ist unser Experte für Methodik und Statistik. Herr Professor Schönermark übernimmt die Themenbereiche klinische Realität und Therapie. Frau Lara Maloney ist unsere medizinische Expertin. Ich selbst bin im Bereich Market Access and Pricing tätig.

Pharma& ist ein österreichisches privates Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Wien und Tochtergesellschaften in Deutschland und der Schweiz. Die Gründung erfolgte im Jahr 2018. Pharma& hatte sich zur Aufgabe gemacht, die langfristige Verfügbarkeit und Qualität etablierter pharmazeutischer Originalprodukte weltweit sicherzustellen, wobei der Schwerpunkt auf Nischen-, Spezialitäten- und Biotechnologieprodukten liegt. Im Folgenden möchte ich gerne auf die Story von Rucaparib eingehen.

Im Januar 2019 erfolgte die Zulassung für Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinempfindlichem, rezidiviertem high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind, vollständig oder partiell. Diese Indikation wurde im März 2019 in Deutschland eingeführt und zur Nutzenbewertung eingereicht. Diese wurde zum 1. April 2023 befristet.

Der Wirkstoff Rucaparib wurde zum 1. Mai 2023 von pharma& erworben. Die EMA Market-Authorization-Holder-Übertragung erfolgte dann zum 19. Juni 2023. Die Übernahme des Wirkstoffs Rucaparib erfolgte von der Clovis Oncology Incorporated, der bisherigen Zulassungsinhaberin. Seitens Clovis Oncology wurde das erforderliche Dossier zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf zum 1. April 2023 nicht eingereicht. Dies ist begründet in der Insolvenz der US-amerikanischen Muttergesellschaft und in den unmittelbaren rechtlichen und wirtschaftlichen Folgen für die deutsche Niederlassung.

Pharma& möchte diesbezüglich jedoch anmerken, dass es dem Unternehmen zum Zeitpunkt des Fristablaufs nicht möglich war, ein Dossier einzureichen. Pharma& war zu diesem Zeitpunkt weder Lizenz- noch Zulassungsinhaberin von Rucaparib. Aufgrund der fehlenden Möglichkeit, ein Nutzendossier zum derzeitigen Nutzenbewertungsverfahren einzureichen, hat pharma& im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme dem G-BA zusätzliche Studiendaten zu Rucaparib im hier vorliegenden Anwendungsgebiet dem G-BA dargelegt. Dabei möchte pharma& insbesondere den vom G-BA aus dem initialen Nutzenbewertungsverfahren abgeleiteten Auflagen nachkommen.

Nun zum Ovarialkarzinom. Das Ovarialkarzinom ist eine schwerwiegende maligne Tumorerkrankung, die leider häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und immer noch mit einer schlechten Prognose einhergeht. Im Jahr 2019 sind 7.319 Patientinnen neu diagnostiziert worden, und es gab 5.291 Todesfälle. Nach der operativen Behandlung stellen platinbasierte Chemotherapien bisher die allgemeine Standardbehandlung für Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar. Chemotherapien sind allerdings mit sehr starken Nebenwirkungen sowie großen Einschränkungen in den alltäglichen Aktivitäten und der Lebensqualität verbunden. Bei der Erhaltungstherapie besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden, zielgerichteten Therapien mit handhabbarem Sicherheitsprofil und einer hohen Wirksamkeit.

In diesem Zusammenhang möchte ich gerne auf PARP-Inhibitoren eingehen. Eine Erhaltungstherapie kann zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen und hat als primäres Therapieziel besondere Bedeutung in der Ausweitung der Zeitspanne bis zu einer erneuten Tumorprogression. Durch die Verlängerung der Zeit ohne Tumorprogression ist es möglich, weitere, teils höchst belastende Folgetherapien hinauszuzögern.

Nun möchte ich zur ARIEL3-Studie kommen. Insgesamt umfasste die Studie ARIEL3 564 Patientinnen. Die erste Patientin wurde im April 2014 und die letzte im Juli 2016 in den jeweiligen Studienarm der ARIEL3-Studie randomisiert. 375 Patientinnen wurden also in den Rucaparib-

Arm aufgenommen, 189 Patientinnen in den Placeboarm. Zum finalen Datenschnitt am 4. April 2022 befanden sich noch 15 Patientinnen unter der Behandlung in der Erhaltungstherapie im Rucaparib-Arm. Es befanden sich keine Patientinnen mehr im Placeboarm. Dabei hat der Endpunkt Gesamtüberleben beim finalen Datenschnitt 72,7 Prozent an Ereignissen in der ITT-Population erreicht.

Im Folgenden möchte ich gerne auf die vom G-BA am 3. Juli 2023 veröffentlichte Nutzenbewertung eingehen. Pharma& stimmt mit der vom G-BA genannten Therapieoption Olaparib überein. Wir sehen jedoch mit Niraparib eine weitere Therapieoption für die zVT von Rucaparib und kommen zudem zu einer abweichenden Bewertung bezüglich der Therapieoption des beobachtenden Abwartens. Beobachtendes Abwarten kann aus unserer Sicht insgesamt nicht mehr als angemessene Handlungsoption nach einem Ansprechen bei fortgeschrittenem high-grade epitheliale Ovarialkarzinom betrachtet werden. Aus Sicht von pharma& kommt es demnach im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht mehr als zVT infrage.

Aufgrund einer patientenindividuellen Abwägung unterschiedlicher Nebenwirkungsprofile, geringfügiger Labeldifferenzen und unterschiedlicher Patientenpräferenzen besteht im Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen die Möglichkeit der patientenindividuell bestmöglichen Auswahl des im Einzelfall bestgeeigneten PARP-Inhibitors. Daher ist nach Ansicht von pharma& eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit den PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erachten. Dies spiegeln ebenfalls die aktuellen Leitlinien wider. Laut der aktuellen deutschen S3-Leitlinie vom Mai 2022 sollte Patientinnen mit high-grade epitheliale Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine solche Erhaltungstherapie angeboten werden.

Auch gemäß den jüngst aktualisierten Empfehlungen der Onkopedie-Leitlinie, der DGHO, zur Behandlung des Ovarialkarzinoms vom Juli 2023, sollte beim Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor beim high-grade Ovarialkarzinom begonnen werden, sofern die Patientin kein Bevacizumab erhält und zuvor nicht mit einem PARP-Inhibitor behandelt wurde.

Wir sind uns bewusst, dass in diesem Zusammenhang die Studie ARIEL3 nicht für unsere antizipierte zVT Niraparib und Olaparib geeignet ist. Grundsätzlich sehen wir auch den signifikanten Vorteil des PFS gegenüber beobachtendem Abwarten. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass die Bedeutung und der Einsatz der PARP-Inhibitoren seit Beginn der ARREL3-Studie maßgeblich zugenommen haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schwarz, für diese Einführung. Wir hatten vorher Olaparib und haben uns da länglich mit der Frage „Beobachtendes Abwarten“ etc. pp. beschäftigt.

Ich schaue jetzt in die Runde: Wer hat Fragen bzw. Anmerkungen zu dem, was jetzt hier vorgetragen worden ist? – Hallo? Fachgesellschaften? – Herr Wörmann, genau.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir sind da.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, aber es ist im Prinzip ja teilweise redundant, was jetzt kommt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ein bisschen. Es geht schon um eine Situation später, es geht ja um das platininsensitive Rezidiv. Es geht um die Patientinnen, die im Rezidiv wieder auf Platin angesprochen haben. Da haben wir auch in den Leitlinien inzwischen eben drei Präparate äquieffektiv eingeschätzt, ihnen zumindest die gleiche Empfehlungsstärke gegeben, und das sind die drei PARP-Inhibitoren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Genau.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben hier auch nochmals darauf hingewiesen, dass das progressionsfreie Überleben in der Tat einen fast dramatischen Unterschied zeigt, mit Hazard Ratios von etwa 0,3 in verschiedenen Gruppen. Insbesondere profitieren die BRCA-mutierten Patientinnen. Das ist insofern spannend, als wir in unserer Stellungnahme auch noch mal die Überlebensdaten hereingegeben haben, sowohl für die BRCA-Mutierten als auch für die homolog Rekombinanten sowohl der defizienten Patienten als auch für die ITT. Da ist interessant, dass es insgesamt keinen signifikanten Unterschied gibt, aber dass zum Beispiel in der BRCA-mutierten Gruppe über 70 Prozent der Patientinnen im Placeboarm später einen zugelassenen PARP-Inhibitor bekommen haben.

Konkret: Alle sind überzeugt davon, dass man das machen muss, speziell in dieser Subgruppe, und alle sind überzeugt davon, dass ein Nichtstun nicht mehr korrekt ist. Ich bin dankbar, dass der pharmazeutische Unternehmer es inzwischen genauso sieht, dass das so ist: Abwartendes Verhalten ist hier nicht angemessen, schon gar nicht in diesen Risikopatientinnengruppen. Die organisatorische, administrative Situation kann ich nicht verbessern. Aber insofern wiederholt sich jetzt ein bisschen das, was wir eben diskutiert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, zum jetzigen Zeitpunkt können wir abwartendes Verhalten als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr gutheißen, und ein anderer PARP-Inhibitor wäre relevant.

Ich mache jetzt trotzdem noch den kleinen Sprung. Es gab im letzten Jahr die intensive Diskussion über die Daten von ARIEL4 mit der Frage, ob potenziell dort sogar ein Schaden entsteht. Das halten wir hier von der Diskussion her für nicht angemessen. Das muss sehr eigen angeschaut werden; die Situation der Studie ist sehr eigen. Sehr viele der Patientinnen in ARIEL4 wurden zum Beispiel in der Ukraine rekrutiert. Das sind sicher ganz besondere Bedingungen. Das beeinflusst unsere Empfehlung für Rucaparib in diesem Falle nicht, was die Leitlinie beim platinsensitiven Ovarialkarzinom angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hier haben wir ESMO Magnitude 3 von 5, nicht?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Weil kein Überlebensvorteil erkennbar ist, und Cross-over wird nicht als eigener Parameter eingerechnet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Danke schön, Herr Wörmann. – Weitere Ergänzungen, Anmerkungen, Fragen? – Gar nichts. – Frau Müller, war das eine Wortmeldung?

**Frau Dr. Müller:** Eine Nachfrage war es. Klar, es ist ein bisschen blöd, jetzt gar nichts zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist richtig.

**Frau Dr. Müller:** Den Stellenwert der PARP-Inhibitoren haben wir in einer früheren Linie gerade ausführlich diskutiert. Ich habe jetzt nicht herausgehört, dass es eher im Rezidiv als in früheren Situationen einen Stellenwert hat. Insofern ist sozusagen der Stellenwert dieses Anwendungsgebietes dann schon auf die Dauer natürlich auch nicht mehr das, was er war, als es beantragt wurde; das ist klar.

Die ganze rechtliche Situation haben Sie in unserem Schreiben vom 14. Juli erläutert bekommen. Das ist nicht böser Wille, aber es ist einfach nicht möglich gewesen. Es gibt keine rechtliche Grundlage, solch ein Verfahren auszusetzen. Ich glaube, wir hatten einen solchen Fall auch noch nicht. Dass das für Sie unglücklich ist, ist uns schon klar.

Vielleicht können Sie zu folgendem Sachverhalt noch etwas sagen. Ich meine, Sie haben mit der Stellungnahme noch Daten aus der ARIEL3-Studie nachgereicht – das wissen die anderen Stellungnehmer nicht, stimmt; insofern ist es vielleicht ganz gut, dass ich das erwähne –; allerdings haben Sie bezüglich OS auch die Effektschätzer berechnet. Da gibt es ja keinen Vorteil. Die Safety zum Beispiel wurde, soweit ich das sehen konnte, nur deskriptiv dargestellt, und wir haben uns sagen lassen, dass es insgesamt nicht entsprechend der Modulvorlagen

aufbereitet war, was natürlich in der Kürze der Zeit auch kaum möglich ist. Aber vielleicht könnten Sie dazu noch ein, zwei Worte sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, Sie strahlen.

**Herr Dr. Schwenke (zr pharma):** Ja, „Sie strahlen“.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, natürlich, denn die Frage geht an Sie. Das ist doch was. – Bitte.

**Herr Dr. Schwenke (zr pharma):** Ja, es war so, dass wir einen früheren Zugriff auf die Daten hatten, weil eben die Übertragung erst sehr spät passiert ist, sodass wir keine Chance hatten, die Analysen wirklich so zu machen, wie Sie es üblicherweise für ein Dossier erwarten.

Man sieht – ich glaube, das kann man so sagen – keine großen Unterschiede zu dem früheren Verfahren. Das heißt, bei den unerwünschten Ereignissen kommt ja nicht so viel mehr dazu. Es ist ja hauptsächlich die Konzentration eben auf das Gesamtüberleben, was man bei späteren Datenschnitten hat. Also, zur Sicherheit, zur Lebensqualität kann man, so glaube ich, nicht so viel mehr sehen als schon damals im Verfahren 2019.

Beim Gesamtüberleben haben wir – Herr Wörmann hat es angesprochen – den Punkt, dass der überwiegende Teil der Patientinnen dann als weitere Folgetherapie nach Placebo eben einen PARP-Inhibitor bekommen hat. Das heißt, was wir hier vergleichen, ist ein PARP-Inhibitor gegenüber einem PARP-Inhibitor ein bisschen später, und da sieht man in der Tat dann keinen Unterschied im OS.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich finde zum Ersten das ganz wichtig, was Herr Wörmann vorhin gesagt hat, nämlich hier keine Transferschlüsse aus ARIEL4 zu ziehen.

Zum Zweiten, was wir ja auch im Vorfeld schon diskutiert haben: Es sind Daten zum Rezidiv. Die meisten Patientinnen in Deutschland haben bereits eine PARP-Inhibitor-Therapie gehabt. Nichtsdestotrotz gibt es immer diejenige Patientin, die diese Behandlung aus irgendeinem Grund, den man auch nicht immer verstehen muss, oder weil sie aus dem Ausland kommt, eben nicht bekommen hat. Dann ist uns eine Flexibilität mit Substanzen wichtig, und deswegen ist es gut, dass wir das hier diskutieren.

Zudem ist es, glaube ich, sehr ehrenhaft, dass sich auch ein pharmazeutischer Hersteller um solche Substanzen kümmert. Denn wenn ich dann, wenn ich so eine seltene Patientin habe, die das eben aus irgendeinem Grund nicht bekommen hat, weder Olaparib noch Niraparib geben kann, dann bin ich froh, eine dritte Substanz zu haben. Ich bin da als Arzt immer sehr dankbar, wenn ich nicht mit nichts dastehe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da sind wir bei der Rechenregel, die wir eben hatten, unterstellt, dass das richtig ist, was vorgetragen worden ist: Deutlich über 90 Prozent der Patientinnen bekommen einen solchen PARP-Inhibitor in der Linie vorher, und da hatten wir dann die 92 oder 95 Prozent Patientinnen für Olaparib, die 2,5 Prozent, die so aus dem Bauch genannt wurden, für Niraparib, und schließlich 2,5 Prozent, die für keine der beiden Optionen in Betracht kamen. Das ist ein bisschen das Weiterführen dessen, was wir eben diskutiert haben.

Ich sage dies nur, damit der pharmazeutische Unternehmer jetzt auch weiß, wieso wir da schon etwas Vorlauf haben: Es war eben eine lange Diskussion, was der Goldstandard in der vorangegangenen Therapielinie ist, und in diesem Zusammenhang sind die Diskussionen geführt worden.

Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Müller noch einmal.

**Frau Dr. Müller:** Nur, damit wir noch ein bisschen was besprechen, kam mir gerade so die Idee. Es ist klar, die meisten bekommen die PARP-Inhibitoren bereits in der Erhaltung, wenn sie können, speziell die BRCA-Mutierten. Diese Einschränkung haben wir hier im Anwendungsgebiet nicht; da muss man noch mal ein bisschen unterscheiden.

Aber da Sie ja gerade auf das OS in der ARIEL3-Studie und auf den hohen Anteil der Patientinnen eingegangen sind, der PARP-Inhibitoren als Folgetherapie bekommen hatten: Beim OS fließt das ja mit hinein; das heißt, wir haben keinen formalen Cross-over in der Studie, aber einen De-facto-Cross-over. Sie haben gesagt, man sehe keinen Unterschied beim OS, man habe PARP-Inhibitor gegen PARP-Inhibitor verglichen. – Man hat PARP-Inhibitor in der rezidierten Situation früh versus spät verglichen und sieht keinen Unterschied.

Da frage ich mich natürlich: Wenn man da keinen Unterschied sieht, gibt es dann irgendeine Ratio, wann man PARP-Inhibitoren einsetzt? So früh wie möglich?

(Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO) nickt)

Dagegen würde das ja ein bisschen sprechen.

– Ja, ich weiß, dass Sie das propagieren, Frau Lüftner. Deshalb spreche ich es an dieser Stelle noch mal an, weil man ja sagen könnte, okay, wenn früh versus spät, also in der rezidierten Situation gleich oder erst als Folgetherapie, keinen Unterschied macht – das haben wir ja hier in der Studie de facto verglichen –, weil die Patientin sowieso einen PARP-Inhibitor bekommt, was ist dann die Ratio, es ganz früh einzusetzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner, Sie waren direkt auf Ihre Reaktion Nicken angesprochen worden.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ja, Frau Müller legt wirklich wieder mit einer blitzartigen Geschwindigkeit den Finger in die Wunde. Wir haben ja beim Ovarialkarzinom zwei Substanzen oder besser gesagt Substanzgruppen, hinsichtlich derer wir trefflich darüber diskutieren können, ob wir sie früher oder später oder in Kombination einsetzen. Zu PARP-Inhibitoren, zu Bevacizumab, gibt es ja auch Daten in der späten refraktären Situation. Die einzige Antwort, die man darauf geben kann, lautet: Offensichtlich ist hier das Äquivalent zur Platinsensitivität mit der PARP-Inhibition die gleiche biologische Kategorie und ergibt die beste Hazard Ratio. Deswegen werden wir den PARP-Inhibitor wohl eher früher einsetzen. Aber das ist sozusagen mehr ein Versuch der biologischen Erklärung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In der Solo-1-Studie gab es schon einen p-Wert von 0,00, also zwei Nullen hinter dem Komma, auch wenn das Signifikanzniveau in Solo-1 nicht erreicht wurde. Das ist schon ein ziemlich deutlicher Unterschied, auch wenn es eben ganz formal die Signifikanz nicht erreicht hatte. Das unterstreicht eher die Haltung, die Frau Lüftner gerade eben äußerte. Es ist durchaus schwierig, mit solch einem signifikanten Unterschied es den Patientinnen zu erklären und dann nicht zu geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schönermark.

**Herr Prof. Dr. Schönermark (zr pharma):** In der ARIEL3 ist es ja letztlich eine artifizielle Pause. Es war ja nicht on purpose, dass die Patientinnen erst mal Watchful Waiting und dann den PARP-Inhibitor bekommen. Am Ende der Studie sind sie nachbehandelt worden oder dann auf die Therapie gewechselt. Von daher steht dahinter in der ARIEL3 keine therapeutische Rationale.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Anmerkungen, Bemerkungen, Fragen? – Keine. Dann brauchen wir es auch nicht weiter auszureizen.

Herr Schwarz, möchten Sie noch mal kurz zusammenfassen? Es gibt eigentlich relativ wenig über das hinaus zu sagen, was Sie eingangs adressiert hatten. Wir werden uns dann natürlich

mit der Frage, wem jetzt hier das Fehlen eines Dossiers zuzuschreiben ist, formal zu befassen haben. – Herr Schwarz, Sie haben noch einmal das Wort.

**Herr Schwarz (zr pharma):** Seitens pharma& bedanken wir uns für die Möglichkeit dieser mündlichen Anhörung und natürlich auch bei den Teilnehmern und möchten anschließend nochmals die Bedeutung der patientenindividuellen Therapie der PARP-Inhibition hervorheben. Diesbezüglich stellt natürlich Rucaparib für Ärzte eine weitere Therapieoption dar.

Generell können wir sehen, dass die Wirksamkeit gut ist und keine weiteren Nachteile im Vergleich zu anderen PARP-Inhibitoren existieren. Das ist meines Erachtens eine wichtige Information. Beim Einsatz von Rucaparib ist ebenfalls keine Anpassung der Startdosis bei besonderen Patientengruppen notwendig. – Mit diesen Worten möchte ich mich herzlich bedanken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank. – Ebenfalls herzlichen Dank noch einmal an die drei Kliniker, ebenso an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers. Wir werden jetzt einfach einmal diskutieren müssen, was wir mit diesem Verfahren nun zum einen formal und zum anderen dann auch inhaltlich machen. Wir werden das, was jetzt hier in den letzten 25 Minuten diskutiert worden ist, dann in unsere Würdigung einbeziehen.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen, schließe die Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 16:42 Uhr

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

i

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2018-B-137 Rucaparib (Erhaltungstherapie)**

Stand: September 2018

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Rucaparib

[zur Erhaltungstherapie des platinsensitiven Rezidivs eines Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

*Keine*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Olaparib (Beschluss vom 27. November 2015) – Erhaltungstherapie des serösen epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder Peritonealkarzinoms
- Niraparib (Beschluss vom 7. Juni 2018) - Erhaltungstherapie des serösen epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder Peritonealkarzinoms

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rucaparib L01XX55 Rubraca®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u> Rubraca ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platin sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden.
Carboplatin L01XA02 Carboplatin Kabi®	Carboplatin wird verwendet für die Behandlung von fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom als: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Second-Line Therapie, wenn eine andere Behandlung nicht erfolgreich war.</li> </ul>
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Teva®	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms</li> </ul>
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom</li> </ul>
Doxorubicin L01DB Ribodoxo®	Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Doxorubicin ( <i>liposomal</i> )	Caelyx ist indiziert:

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01DB01 Caelyx®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.</li> </ul>
Epirubicin L01DB03 Epimedac®	<p>Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>fortgeschrittenes Ovarialkarzinom</li> </ul>
Etoposid L01CB01 Vepesid®	<p>In der Monotherapie ist Vepesid K angezeigt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zur palliativen systemischen Behandlung fortgeschrittener Ovarialkarzinome nach Versagen von platinhaltigen Standardtherapien.</li> </ul>
Gemcitabin L01BC05 Gemedac®	<p>Gemcitabin ist in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem epithelien Ovarialkarzinom, bei Patientinnen mit einem Rezidiv nach einer rezidivfreien Zeit von mindestens 6 Monaten nach einer platinbasierten Erstlinientherapie angezeigt.</p>
Melphalan L01AA03 Alkeran®	<p>Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom nach Versagen der Standardtherapie.</p>
Niraparib L01XX54 Zejula®	<p>Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.</p>
Olaparib L01XX46 Lynparza™	<p>Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelien Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).</p> <p>Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelien Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).</p>
Paclitaxel L01CD01	<p>Zur Second-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel-GRY® bei Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit platinhaltigen Arzneimitteln angezeigt.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Paclitaxel-GRY®	
Topotecan L01XX17 Hycamtin®	Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"><li>• Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär oder Folgetherapie.</li></ul>
Trabectedin L01CX01 Yondelis®	Yondelis in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) ist indiziert für die Behandlung von Patientinnen mit einem platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv.
Treosulfan L01AB02 Ovastat®	Ovastat 1000 (5000) mg ist allein oder in der Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen angezeigt in der palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II – IV. Eine Therapie mit Treosulfan allein (Monotherapie) ist angezeigt, wenn eine Kontraindikation gegen Cisplatin besteht. In allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2018-B-137 (Rucaparib,  
Erhaltungstherapie)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 22. August 2018

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	7
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	28
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	35
Referenzen .....	37

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BGCS	British Gynaecological Cancer Society
DAHTA	DAHTA Datenbank
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EOC	Epithelial ovarian cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PARP	Poly(ADP-ribose) polymerase
PFS	Progression free-survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

# 1 Indikation

## Indikation B (Erhaltungstherapie)

Erhaltungstherapie zur Behandlung von Patientinnen mit rezidivierendem, epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, welche vollständig oder partiell auf platinbasierte Chemotherapie ansprechen.

# 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.04.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1380 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Nachträglich wurde ein Beschluss des G-BA aufgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2015 [4].**

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 – Olaparib

#### **Anwendungsgebiet**

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

Olaparib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Nicht quantifizierbar

---

#### **G-BA, 2018 [3].**

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 – Niraparib

#### **Anwendungsgebiet**

ZeJula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

Niraparib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35 a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Niraparib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung derzeit als nicht quantifizierbar ein.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Wiggans AJ et al., 2015 [14].**

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer

### **Fragestellung**

To determine the benefits and risks of PARP inhibitors for the treatment of epithelial ovarian cancer (EOC).

### **Methodik**

#### Population:

- Women  $\geq$  18 years old with histologically proven EOC of any stage. We excluded women with other concurrent malignancies

#### Intervention:

- DNA-repair pathway inhibitors versus no treatment
- DNA-repair pathway inhibitors + conventional chemotherapy versus conventional chemotherapy
- DNA-repair pathway inhibitors versus conventional chemotherapy

#### Endpunkt:

- Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), Quality of life, adverse events

#### Recherche/Suchzeitraum:

- 1990 to April 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### Heterogenität:

- visual inspection of forest plots, by estimation of the percentage of heterogeneity between trials which cannot be ascribed to sampling variation (Higgins 2003), and by a formal statistical test of the significance of the heterogeneity (Deeks 2001).

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs involving 599 women with EOC (3 zu Olaparib)

#### Charakteristika der Population:

- PARP inhibitor versus conventional chemotherapy (Study: Kaye 2012)
  - Ninety-seven women with EOC who had relapsed within 12 months of platinum-based chemotherapy (i.e. platinum-resistant and partially platinum-sensitive disease)
  - All included women had BRCA mutations
- PARP inhibitor versus placebo (as maintenance) (Study: Ledermann 2012)

- In women with platinum-sensitive EOC (relapse after six months of previous platinum-based chemotherapy)
- Participants were required to have received two previous courses of platinum-based chemotherapy, the most recent of which was to have induced an objective response. Arm 1: OLA 400 mg bd maintenance therapy; Arm 2: Placebo tablets bd maintenance therapy. All women within 8 weeks after completion of the last dose of platinum-based chemotherapy.
- BRCA mutation status was similar in the two groups (around 22%)
- PARP inhibitor plus conventional chemotherapy versus conventional chemotherapy alone (Studies: Kummar 2015, Oza 2015)
  - Oza 2015:
    - 41/107 tested (38%) had BRCA mutation
    - Of 162 women randomised, 156 received treatment (platinum based chemotherapy: 81 olaparib versus 75 placebo) and, of these, 121 began the maintenance/no further therapy phase (66 olaparib versus 55 no maintenance).
    - Oza 2015: Arm A - OLA orally in combination with paclitaxel (P) intravenous (IV) and carboplatin (C); followed by OLA monotherapy maintenance; Arm B - Paclitaxel (P) IV and carboplatin (C) IV; followed by a post-completion phase in which no study treatment was administered.
  - Kummar 2015:
    - compared veliparib with cyclophosphamide versus cyclophosphamide alone.
    - The study was closed early due to poor responses observed at interim analysis, when only half the participants had been accrued.

#### Qualität der Studien:

- We considered studies to be at a low (Ledermann 2012) to moderate (Oza 2015, Kaye 2012) risk of bias (risk mainly due to lack of blinding). We considered one study to be at a high risk of bias as it closed early and remains unpublished (Kummar 2015).

#### **Studienergebnisse:**

##### **Overall survival**

##### PARP inhibitor versus placebo (as maintenance) / PARP inhibitor plus conventional chemotherapy versus conventional chemotherapy alone

- 2 studies (426 participants) compared Olaparib versus placebo (Ledermann 2012) or conventional chemotherapy (Oza 2015).
- There was no significant difference in OS when we pooled data from the two studies that included participants with platinum sensitive disease (HR1.05, 95%CI 0.79 to 1.39;  $I^2 = 0\%$ ). We graded this evidence as moderate quality using the GRADE approach.
- The included studies were not powered for OS.

##### PARP inhibitor versus conventional chemotherapy

- One study (Kaye 2012) compared olaparib to conventional chemotherapy (pegylated liposomal doxorubicin (PLD))

- Ninety-seven women with EOC who had relapsed within 12 months of platinum-based chemotherapy (i.e. platinum-resistant and partially platinum-sensitive disease) were randomised to one of three treatment arms (olaparib 200mg, olaparib 400mg, PLD50mg) in a ratio of 1:1:1. HR 0.82 (80%CI 0.52 to 1.31) (in favour of olaparib).

#### Adverse events/QoL

- Olaparib was associated with more severe adverse events (G3/4) during the maintenance phase compared with controls (risk ratio (RR) 1.74, 95% CI 1.22 to 2.49; 385 participants, two studies; high quality evidence).

#### Quality of life

- Quality of life was reported as not different between treatment groups in Ledermann 2012 and Kaye 2012 (using FACT-O and TrialOutcome Index) Quality of life data were insufficient for meta-analysis.

Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang J E, Gourley C, Karlan BY, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(4):372-9.

Kummar S, Fleming GF, Oza AM, Sullivan DM, Gandara DR, Naughton M, et al. Randomized trial of oral cyclophosphamide and veliparib in high-grade serous ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers, or BRCA-mutant ovarian cancer. *Clinical Cancer Research* 2015;14:2562. [DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2565](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2565)]CENTRAL

Kummar S, Oza A, Fleming G, Sullivan D, Gandara D, Erlichman C, et al. Randomized trial of oral cyclophosphamide with or without veliparib (V), an oral poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in patients with recurrent BRCA-positive ovarian, or primary peritoneal or high-grade serous ovarian carcinoma. 2012 ASCO Annual Meeting. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(15 Suppl):5020. [<http://meetinglibrary.asco.org/content/98169-114>]CENTRAL

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Phase 2 randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *International journal of gynecological cancer*. 2011; Vol. 21 (S13). CENTRAL

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. 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 oncology* 2014;15(8):852-861

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *New England Journal of Medicine* 2012;366(15):1382-92.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. 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. *Obstetrical & gynecological survey* 2015;69((10)):594-596. CENTRAL

Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote IB, Rustin GJS, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Phase II randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Journal of clinical oncology*. 2011; Vol. 29. CENTRAL

Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote IB, Rustin GJS, Fielding A, Spencer S, Ho TW, Ledermann JA. Analysis of intermediate clinical endpoints from a Phase II trial of olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Gynecologic oncology* 2014;Conference: 45th Annual Meeting on Women's Cancer of the Society of Gynecologic Oncology, SGO 2014 Tampa, FL United States. Conference Start: 20140322 Conference End: 20140325. Conference Publication:(var.pagings):54-55. 2014. CENTRAL

Oza A, Cibula D, Oaknin Benzaquen A, Poole C, Mathijssen RHJ, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase II trial. *Lancet Oncology* 2015; Vol. 16, issue 1:87-97. CENTRAL

Oza AM, Cibula D, Oaknin A, Poole CJ, Mathijssen RHJ, Sonke GS, et al. Olaparib plus paclitaxel plus carboplatin (P/C) followed by olaparib maintenance treatment in patients (pts) with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer (PSR SOC): A randomized, open-label phase II study. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(15 Suppl):5001. [[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/5001](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/5001)]

Oza AM, Cibula D, Oaknin Benzaquen A, Poole CJ, Mathijssen RHJ, et al. Olaparib plus chemotherapy, followed by maintenance monotherapy, in women with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer (PSR SOC): BRCA1/2 mutation (BRCAm) and interim overall survival analyses. *European Journal of Cancer* 2013;49 Suppl 2:S712-S3.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

PARP inhibitors appear to improve PFS in women with recurrent platinum-sensitive disease. Ongoing studies are likely to provide more information about whether the improvement in PFS leads to any change in OS in this subgroup of women with EOC. More research is needed to determine whether PARP inhibitors have any role to play in platinum-resistant disease.

### *Kommentare zum Review*

- In Kaye 2012 auch platinresistente Frauen eingeschlossen
- Eine weitere Studien zu Veliparib hier nicht dargestellt wegen fehlender Zulassung

## 3.3 Systematische Reviews

### Studien zu Bevacizumab

---

**Ruan G et al., 2018 [11].**

The role of bevacizumab in targeted vascular endothelial growth factor therapy for epithelial ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

We systematically review published data and comprehensively analyze and integrate all published Phase III RCTs to evaluate the efficacy of bevacizumab combinations with different regimens, regardless of first-line treatment or recurrent disease, in patients with EOC.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with epithelial ovarian cancer (EOC)

##### Intervention/Komparator:

- bevacizumab added as maintenance therapy after chemotherapy, or concurrently with chemotherapy followed by a maintenance period

##### Endpunkt:

- PFS and OS, toxicity or adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Chinese Knowledge Infrastructure (CNKI), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) on or before June 26, 2017 in English or Chinese

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

##### Heterogenitätsmaß:

$I^2$  ( $I^2 < 50\%$ : fixed effect model)

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies (n=4994)

**Charakteristika der Population:**

**Table I** Characteristics of included studies

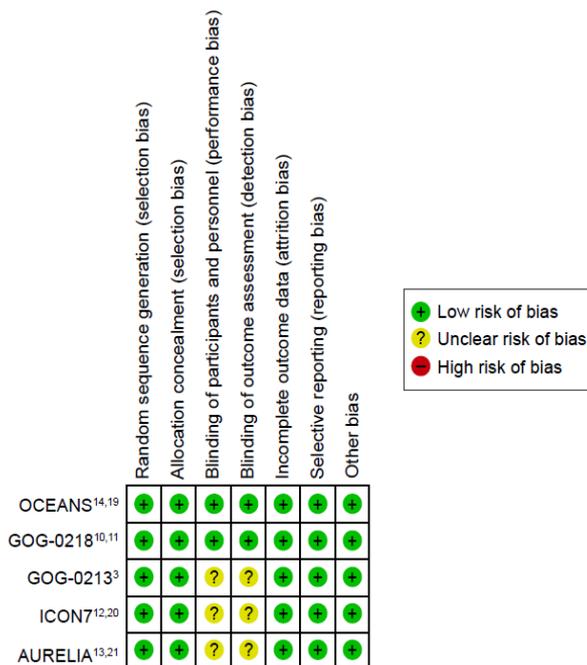
Study	Diagnostic criteria	GOG/ECOG PS	Setting	n	Treating arm	Median age (range)
GOG-0218 <sup>10,11</sup>	GOG	GOG PS 0–2	First-line and maintenance	625	P + C + PL; PL maintenance	60 (25–86)
				625	P + C + Bev; PL maintenance	60 (24–88)
				623	P + C + Bev; Bev maintenance	60 (22–89)
ICON7 <sup>12,20</sup>	Local histopathological findings	ECOG PS 0–2	First-line and maintenance	764	P + C	57 (18–81)
				764	P + C + Bev; Bev maintenance	57 (24–82)
OCEANS <sup>14,19</sup>	NR	ECOG PS 0–1	Recurrent, platinum-sensitive	242	G + C + P (combination and maintenance)	61 (28–86)
				242	G + C + Bev (combination and maintenance)	60 (38–87)
AURELIA <sup>13,21</sup>	NR	ECOG PS 0–2	Recurrent, platinum-resistant	182	PAC or T or PLD	61 (25–84)
GOG-0213 <sup>3</sup>	NR	GOG PS 0–2	Recurrent, platinum-sensitive	179	PAC or T or PLD + Bev	61 (25–80)
				374	P + C	60
				374	P + C + Bev; Bev maintenance	

**Abbreviations:** P, paclitaxel; C, carboplatin; Bev, bevacizumab; G, gemcitabine; T, topotecan; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PAC, weekly paclitaxel; PL, placebo; GOG, Gynaecologic Oncology Group; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AUC, area under curve; PS, performance status; NR, not reported.

**Qualität der Studien:**

Five published studies<sup>3,11–14</sup> showed a low risk of bias in randomized sequence generation, allocation concealment, incomplete outcome data, selective reporting, and other biases; meanwhile, blinding exhibited a low risk of bias in two published studies<sup>11,14</sup> and was unclear in three open-label published studies.<sup>3,12,13</sup>

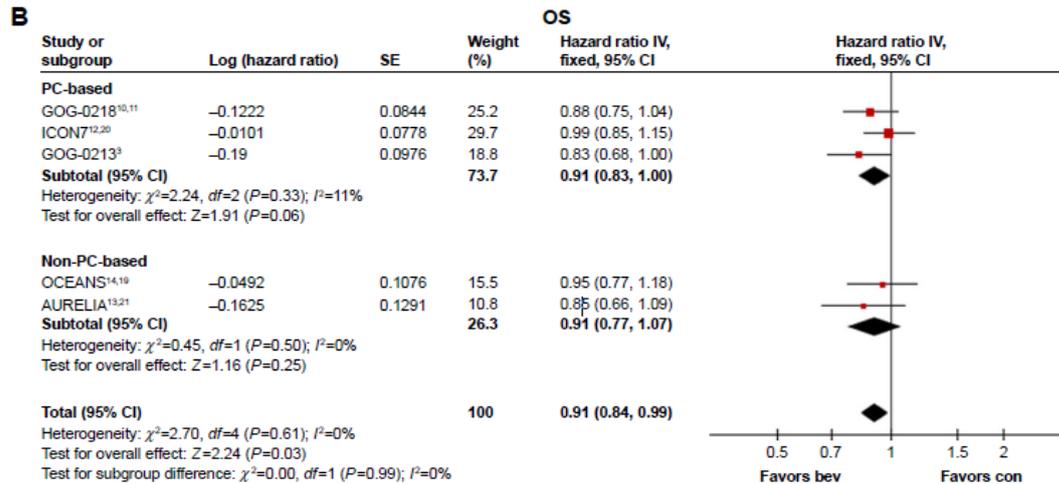
**B**



## Studienergebnisse:

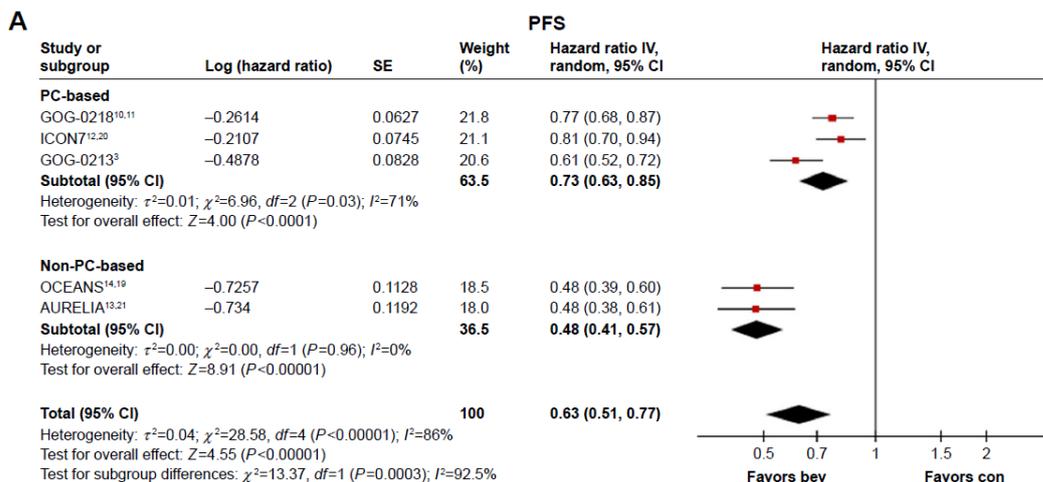
### OS

- PC-based: The other trial, GOG-0213, in which the primary endpoint was OS, showed results that were close to statistical significance for OS (adjusted HR =0.829; 95% CI, 0.683–1.005; P=0.056).
- Non-PC based: OCEANS: HR [95% CI]: 0,95 [0,77; 1,18]



### PFS

- PC-Based: GOG-0213: HR [95% CI]: 0,61 [0,52; 0,72]
- Non-PC-Based: OCEANS: HR [95% CI]: 0,48 [0,39; 0,60]



### Referenzen (recurrent setting)

3. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:779–791.

14. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2039–2045.

19. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139:10–16.

13. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1302–1308.

21. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et al. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:3836–3838.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The combination of bevacizumab with a PC-based regimen offers a new treatment option for patients with EOC, especially in those with a high risk of progression.

#### *Kommentare zum Review*

- Darstellung aktueller Daten zu den Studien GOG-0213 und OCEANS

---

### **Wang H et al., 2018 [13].**

Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

#### **Fragestellung**

We did a systematic review and meta-analysis of RCTs comparing angiogenesis inhibitors containing therapy with conventional chemotherapy alone or no further treatment for ovarian cancer to reassess the efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in different clinical setting, including newly diagnosed ovarian cancer, recurrent patients, and pure maintenance setting.

#### **Methodik**

##### Population:

- women with histologically proven epithelial ovarian cancer of any stage (age, Q18 years),

##### Intervention und Komparator:

- angiogenesis inhibitors plus conventional chemotherapy to conventional chemotherapy alone
- angiogenesis inhibitors to no further treatment

##### Endpunkt:

- OS, PFS, and incidence of adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed, EMBASE, Central (Cochrane clinical trials database) database, and clinicaltrial.gov. We searched the database from 1994 to March 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Heterogenität:

- I2 (I2 9 50%indicated a moderate to-high heterogeneity), Cochrane Q-test.
- PFS, toxicity: random effect model; OS: fixed effect model

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 trials (with data for 8721 participants)

Qualität der Studien:

- The risk of bias was unclear in the 2 studies that were published in an abstract form.
- Other RCTs reported sufficient information for randomization excluding 2 trials,28,29 for which “Randomize” was used in abstract and text, but further details were not reported, and none was stopped early.
- Moreover, 3 studies22,23,27 lacked blinding to participants and personnel, the other 2 trials25,29 did not specify whether data collectors and outcome assessors were masked to treatment allocation, and only 43,22,27,30 were not funded by industry.

(A)

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aghajanian 2012(OCEANS)	+	+	+	+	+	+	?
Bols 2016(NCT01015118)	+	+	+	+	+	+	?
Burger 2011(GOG-0218)	+	+	+	+	+	+	?
Coleman 2015(GOG-0213)	?	?	?	?	?	?	?
Dubois A 2014(NCT00866697)	?	?	+	+	+	+	?
Gottlieb 2012(NCT00327444)	+	+	+	+	+	+	?
Herzog 2013(NCT00791778)	?	?	+	+	+	+	?
Karlan 2012(NCT00479817)	+	+	+	+	+	+	?
Ledermann 2011(NCT00710762)	+	+	+	?	+	+	?
Ledermann 2016(NCT00532194)	+	+	+	+	+	+	?
Monk 2016 (NCT01204749)	+	+	+	+	+	+	?
Oza 2015 (ICON 7)	+	+	+	+	+	+	?
Pignata 2015 (NCT01644825)	+	+	+	+	+	+	?
Pujade-Lauraine 2016(AURELIA)	+	+	+	+	+	+	?
Senoulli 2016(NCT01047891)	?	?	+	+	+	+	?

Studienergebnisse:

- Auswahl an Studien mit zugelassenen AM (Bevacizumab)

References	Arms	Size	Patients Enrolled	Primary Endpoint	PFS			OS		
					Median (mo)	HR	HR, 95%CI	Median (mo)	HR	HR, 95%CI
Burger et al, 2011 (GOG-0218) <sup>3</sup>	TC + PL	625	Newly diagnosed	PFS	10.3	0.717	0.625–0.824	39.3	0.885	0.750–1.040
	TC + Bev + Bev(m)	623			14.1			39.7		
Aghajaniann et al, 2012 (OCEANS) <sup>21</sup>	GC + PL + PL(m)	242	Platinum-sensitive	PFS	8.4	0.484	0.388–0.605	32.9	0.952	0.771–1.176
	GC + Bev + Bev(m)	242	recurrent		12.4			33.6		
Oza et al, 2015 (ICON 7) <sup>22</sup>	TC	764	Newly diagnosed	PFS	17.5	0.93	0.83–1.05	58.6	0.99	0.85–1.14
	TC + Bev + Bev(m)	764			19.9			58		
Pujade-Lauraine et al, 2014 (AURELIA) <sup>23</sup>	PLD/PAC/TOP	182	Platinum-resistant	PFS	3.4	0.48	0.380–0.600	13.3	0.85	0.66–1.080
	PLD/PAC/TOP + Bev	179	recurrent		6.7			16.6		
Coleman et al, 2015 (GOG-0213) <sup>16</sup>	TC	374	Platinum-sensitive	OS	10.4	0.614	0.522–0.722	37.3	0.827	0.683–1.005
	TC + Bev + Bev(m)	374	recurrent		13.8			42.2		
Bois et al, 2016 (AGO-OVAR 12) <sup>24</sup>	TC + nintedanib + nintedanib(m)	911	Newly diagnosed,	PFS	17.2	0.84	0.72–0.98	34	0.99	0.77–1.27

21. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2039Y2045.

16. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. A phase II randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 0213). *Gynecol Oncol.* 2015;137:3Y4.

23. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1302Y1308.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings clearly lend support to the use of angiogenesis inhibitors in combination with chemotherapy in the clinical management of patients with newly diagnosed (especially for high-risk patients) or recurrent ovarian cancer. However, no statistically significant clinical benefit was identified in the pure maintenance settings.

### Kommentare zum Review

Update zum Review von Li X et al., 2016 [8], allerdings mit anderer Fragestellung. Li X et al.: Analyse in Abhängigkeit der WS-Klasse bzw. Wirkstoff. Aktueller Review: Analyse in Abhängigkeit der Therapielinie.

---

### Li X et al., 2016 [8].

Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials

Siehe auch:

**Ding SS et al., 2014 [1].** Systematic evaluation of bevacizumab in recurrent ovarian cancer treatment

**Zhou et al., 2013 [17].** Phase III Trials of Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Ovarian Cancer: A Meta-Analysis

**Li J et al., 2015 [7].** Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials

**Miao H et al., 2017 [9].** Does the age affect the efficacy of angiogenesis inhibitors in ovarian cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials

## Fragestellung

This meta-analysis aimed to evaluate the efficacy of angiogenesis inhibitors, concurrent with chemotherapy and continued for a maintenance period (the throughout strategy) or maintenance after chemotherapy (the maintenance strategy), in patients with advanced or recurrent epithelial ovarian cancer.

## Methodik

### Population:

- Advanced ovarian cancer

### Intervention + Komparator:

- anti-angiogenic targeted agents were used as maintenance therapy after chemotherapy, or concurrently with chemotherapy followed by a maintenance period

### Endpunkt:

- progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Embase databases and the Cochrane library published between January 2000 and June 2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

### Heterogenität:

- $I^2$ : An  $I^2$  value >25% was considered to be large. When there was no statistically significant heterogeneity, a pooled effect was calculated with a fixed-effects model; otherwise, a random-effects model was used.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 trials comprising four phase II trials 13–16 and eight phase III trials 4–7,11,12,17,18 met the inclusion criteria of this meta-analysis, and 7775 patients were included in the assessment of OS, PFS, and toxicity

### Charakteristika der Population:

- Four trials with a VEGF inhibitor (the bevacizumab group) 4–7 (throughout treatment)

Table 2. Anti-angiogenic agents in randomized clinical trials.

Drug	Targets	Study	No.	Intervention
Bevacizumab	VEGF	GOG-218	1873	Frontline followed by a maintenance period
		ICON-7	1528	Frontline followed by a maintenance period
		OCEANS	484	Second line followed by a maintenance period
		AURELIA	361	Second line followed by a maintenance period

### Qualität der Studien:

- The quality was high in all the studies (Jadad score  $\geq 3$ ).

### Studienergebnisse:

First Author Year/Phase	Patient Stage	Intervention Group	Control Group	HR (95% CI)	
				PFS	OS
Burger RA <sup>4</sup> 2011/III	III or IV	Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab, every 3 weeks for 6 cycles Followed by bevacizumab for 16 cycles	Carboplatin + paclitaxel, every 3 weeks for 6 cycles	0.72 (0.63–0.82)	0.92 (0.73–1.15)
Perren TJ <sup>5</sup> 2011/III	I–II (9%) III–IV (91%)	Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab, every 3 weeks for 5 or 6 cycles Followed by bevacizumab for 12 cycles	Carboplatin + paclitaxel, every 3 weeks for 6 cycles	0.81 (0.70–0.94)	0.85 (0.69–1.04)
Aghajanian C <sup>6</sup> 2012/III	Recurrent	Carboplatin + gemcitabine + bevacizumab, every 3 weeks for 6 to 10 cycles Followed by bevacizumab until disease progressed	Carboplatin + gemcitabine, every 3 weeks for 6 to 10 cycles	0.48 (0.39–0.61)	1.03 (0.79–1.33)
Pujade-Lauraine E <sup>7</sup> 2014/III	Recurrent	Single-agent chemotherapy + bevacizumab until disease progressed	Single-agent chemotherapy until disease progressed	0.48 (0.38–0.60)	0.85 (0.66–1.08)

### Toxicity

- In group 1, class-specific adverse events (AEs) caused by bevacizumab were hypertension, proteinuria, wound-healing complications, thrombotic events, and gastrointestinal perforations. The relative risk (RR) for the class-specific adverse events was 4.05 (95% CI 1.99 to 8.27,  $P < 0.001$ ;  $I^2 = 88.1\%$ ,  $P = 0.001$ ).
- The most common bevacizumab related grade 3 or higher toxicities were hypertension (RR=58.52, 95% CI 23.84 to 143.65,  $P < 0.001$ ;  $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.525$ ) and proteinuria (RR=4.50, 95% CI 2.00 to 10.12,  $P < 0.001$ ;  $I^2 = 37.5\%$ ,  $P = 0.202$ ).

6. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-45

7. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, angiogenesis inhibitors showed PFS benefit in patients with advanced ovarian cancer. It is important to identify predictive factors to optimize patient selection to obtain OS improvement

---

### **Wu Y et al., 2017 [15]:**

Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

#### **Fragestellung**

In this present study, the final data and a new RCT (GOG-213) were included to reassess the efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in ovarian cancer.

#### **Methodik**

##### Population:

Patients with ovarian cancer

Intervention

bevacizumab plus chemotherapy

Komparator:

chemotherapy

Endpunkt:

- OS, PFS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

May 2016 (Pubmed, EMBASE, Web of Science and Central)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Heterogenität:

I<sup>2</sup> (large heterogeneity: I<sup>2</sup>≤75%; random effect model for meta-analysis)

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

5 RCTs (n=4994)

Charakteristika der Population:

Table 1: Characteristics of 5 RCTs

	GOG218	ICON7	OCEANS	AURELIA	GOG213
Primary endpoint	PFS	PFS	PFS	PFS	OS
Patients enrolled	Stage III (incompletely resectable) or stage IV	Stage I-III or Stage IV or Inoperable Stage III	Platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (recurrence ≥6 months after completing platinum-based therapy)	Platinum-resistant recurrent ovarian cancer that had progressed ≤6 months after completing platinum-based therapy	Platinum-sensitive recurrent ovarian cancer
GOC/ECOG PS	GOG PS 0-2	ECOG PS 0-2	ECOG PS 0-1	ECOG PS 0-2	GOG PS 0-2
Sample size	1248	1528	484	361	748
Average age (year)	60	57	61	61	60
Histology	Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer	Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer	Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer	Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer	Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer
Control arm	Cycles 1-6: C (AUC 6) + P (175 mg/m <sup>2</sup> ) + PL, q3w Cycles 7-22: PL, q3w	Cycles 1-6: C (AUC 5 or 6) + P (175 mg/m <sup>2</sup> ), q3w	Cycles 1-10: G (1,000 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 8) + C (AUC 4 on day 1) + PL (15 mg/kg on day 1), q3w	Cycles 1-PD: PAC (80 mg/m <sup>2</sup> days 1, 8, 15, and 22 q4w); or TOP (4 mg/m <sup>2</sup> , days 1, 8, 15 q4w or 1.25 mg/m <sup>2</sup> , days 1-5 q3w); or PLD (40 mg/m <sup>2</sup> day 1 q4w)	Paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> ) + Carboplatin (AUC5)
Experimental arm	Cycles 1-6: C (AUC 6) + P (175 mg/m <sup>2</sup> ) + Bev (15 mg/kg), q3w Cycles 7-22: Bev (15 mg/kg), q3w	Cycles 1-6: C (AUC 5 or 6) + P (175 mg/m <sup>2</sup> ) + Bev (15 mg/kg), q3w Cycles 7-18: Bev (15 mg/kg), q3w	Cycles 1-10: G (1,000 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 8) + C (AUC 4 on day 1) + Bev (15 mg/kg on day 1), q3w	Cycles 1-PD: Chemotherapy + Bev (15 mg/kg q3w or 10 mg/kg), q2w	Bev (15 mg/kg) + P (175 mg/m <sup>2</sup> ) + C (AUC5), followed by Bev maintenance

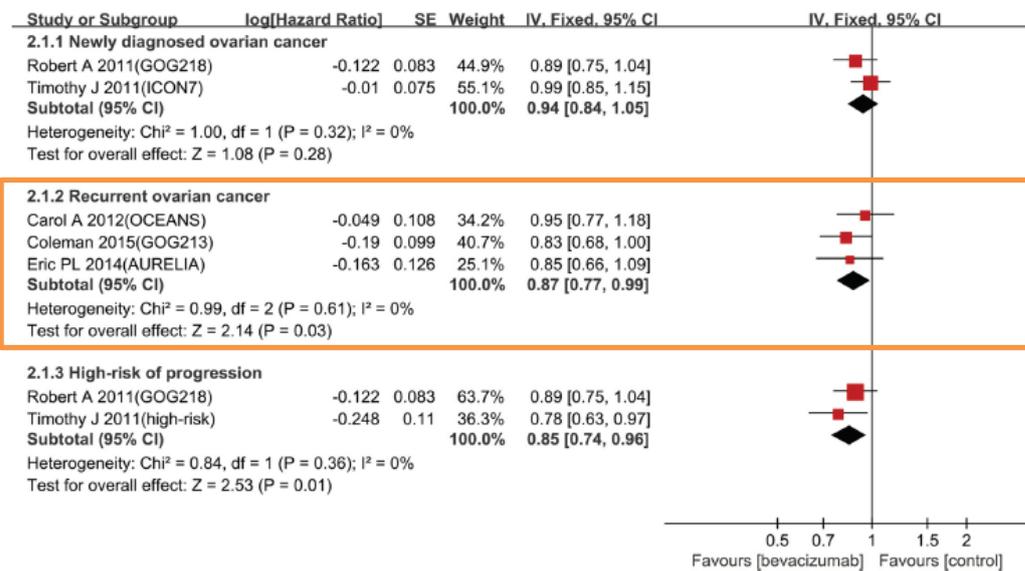
## Qualitätsbeurteilung der Studien

	Timothy J 2011(ICON7)	Robert A 2011(GOG218)	Eric PL 2014 (AURELIA)	Coleman 2015(GOG213)	Carol A 2012(OCEANS)	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	?	+	
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	?	+	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	-	+	-	?	+	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	?	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	?	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	?	+	
Other bias	+	+	+	?	+	

## Studienergebnisse

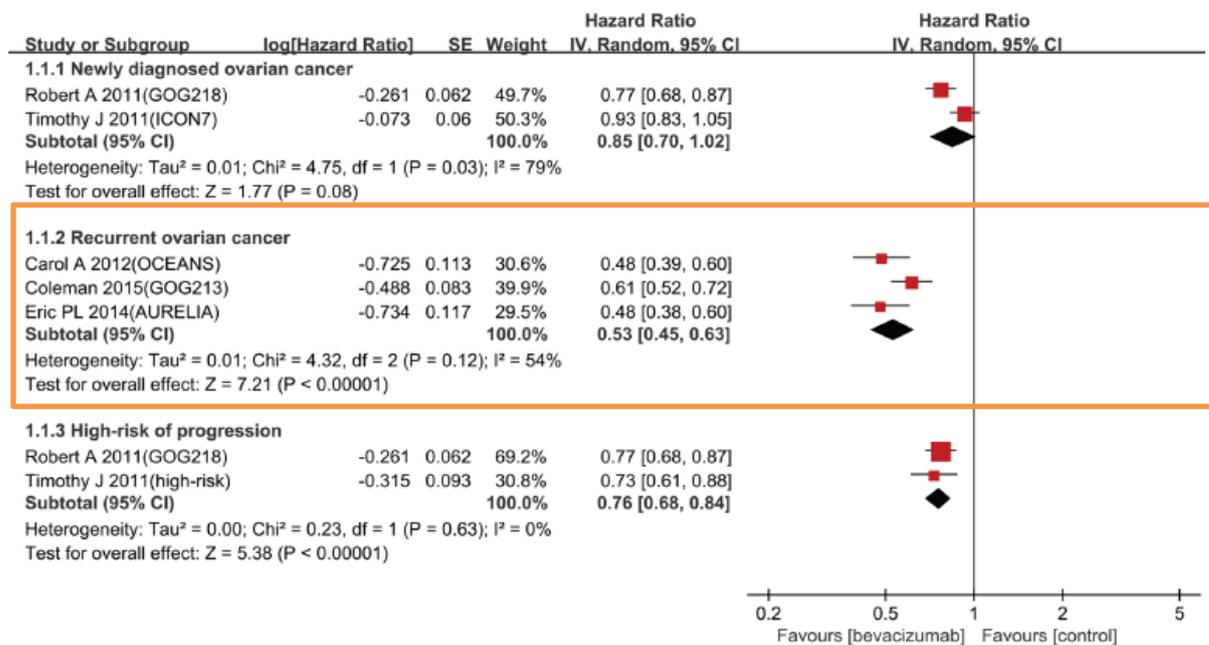
### OS

- 3 RCTs; HR: 0,87 [0,77; 0,99]; p=0,03; I<sup>2</sup>: 0%



### PFS

- 3 RCTs, HR [95% CI]: 0,53 [0,45; 0,63], p<0,00001; I<sup>2</sup>: 54%



### Adverse events

Among this updated analysis, the risks of hypertension, proteinuria, bleeding, wound healing disruption, GI perforations, arterial thrombosis events and venous thrombosis events were significantly increased as follows:

- hypertension (risk ratio (RR) 21.27, 95% CI 9.42-48.02, I<sup>2</sup> = 0%),
- proteinuria (RR 4.77, 95% CI 2.15-10.61, I<sup>2</sup> = 0%),
- wound healing disruption (RR 3.55, 95% CI 1.09-11.59, I<sup>2</sup> = 0%),
- bleeding (RR 3.16, 95% CI 1.59-6.30, I<sup>2</sup> = 0%),
- GI perforations (RR 2.76, 95% CI 1.51-5.03, I<sup>2</sup> = 0%),
- arterial thrombosis events (RR 2.39, 95% CI 1.39-4.10, I<sup>2</sup> = 14%),
- venous thrombosis events (RR 1.43, 95% CI 1.04-1.96, I<sup>2</sup> = 39%)

5. R.L. Colemana MFB, M.F. Brady, T.J. Herzog, P. Sabbatini, D.K. Armstrong, J.L. Walker, B.G. Kim, K. Fujiwara, K.S.Tewari, D.M. O'Malley. A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 0213). Presented at: Society of Gynecologic Oncology 2015 Annual Meeting on Women's Cancer; March 28–31, 2015; Chicago, Illinois. Abstract 3. doi:10.1016/j.ygyno.2015.01.005.

6. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32: 1302-8. doi: 10.1200/JCO.2013.51.4489.

7. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology*. 2012; 30: 2039-45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This updated meta-analysis indicates that bevacizumab combined with chemotherapy significantly improved PFS and OS in both patients with high-risk of progression and patients with recurrent OC, with an increased incidence of common adverse events.

#### *Kommentar zum Review:*

- Poolen von Studien zu platin-sensitivem (2 RCT) und platin-resistenten Karzinom (1 RCT)
- Ergebnisse zur Studie von Coleman et al., 2015 in Abstrakt-Form
- Studien zu platinsensitivem Karzinom: Zweitlinien-Therapie

---

### **Yi Y et al., 2017 [16].**

Antiangiogenic drugs used with chemotherapy for patients with recurrent ovarian cancer: a meta-analysis

#### **Fragestellung**

This meta-analysis aimed to estimate the efficacy and toxicity of various antiangiogenic drugs for the treatment of patients with recurrent ovarian cancer.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with recurrent ovarian cancer, including platinum-sensitive and platinum-resistant patients

##### Intervention + Intervention:

- chemotherapy interventions with or without antiangiogenic drugs

##### Endpunkt:

- PFS, OS, AE

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were comprehensively searched from January 2000 to May 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

##### Heterogenität:

$I^2$  (fixed effect model when  $I^2 \leq 50\%$ )

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 3 RCTs with bevacizumab

- One RCT applied antiangiogenic drugs during the maintenance phase,4 but the other drugs were fully employed from the beginning of therapy to disease progression in the other 7 RCTs.

Charakteristika der Population:

Table I The basic characteristics of the included randomized controlled trials

Reference	Agent type	Median age (years)	Sample size (n)	Platinum (sensitive/resistant) (n)		Histologic type (n)	Intervention group	Control group
		Exp/Con	Exp/Con	Exp	Con	Exp/Con		
Pujade-Lauraine et al <sup>7</sup>	VEGF inhibitor	62/61	179/182	0/179	0/182	Serous (156/152) Endometrioid (8/9) Clear cell (4/12)	Single-agent chemotherapy + bevacizumab until disease progressed	Single-agent chemotherapy until disease progressed
Aghajanian et al <sup>8</sup>	VEGF inhibitor	60.5/61.5	242/242	242/0	242/0	Serous (189/202) Mucinous (3/1) Endometrioid (13/16) Transitional cell (2/2) Clear cell (9/6) Mixed (6/5) Others (20/10)	Carboplatin + gemcitabine + bevacizumab for 6–10 cycles followed by bevacizumab maintenance	Carboplatin + gemcitabine for 6–10 cycles
Coleman et al <sup>9</sup>	VEGF inhibitor	60/60	335/339	335/0	339/0	Unclear	Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab followed by bevacizumab maintenance	Paclitaxel + carboplatin

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aghajanian et al <sup>8</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Coleman et al <sup>9</sup>	+	?	?	?	+	+	+
Karian et al <sup>10</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Ledermann et al <sup>4</sup>	+	+	?	+	+	+	+
Ledermann et al <sup>6</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Monk et al <sup>11</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Pignata et al <sup>5</sup>	+	+	-	+	+	+	+
Pujade-Lauraine et al <sup>7</sup>	+	?	-	?	?	+	+

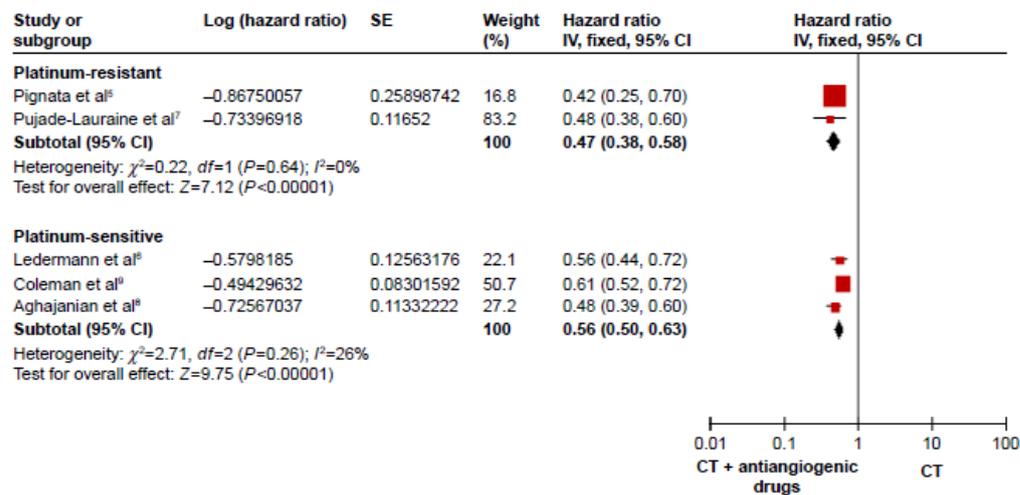
Heterogenität:

I<sup>2</sup> (fixed-effects model if I<sup>2</sup> ≤ 50%)

## Studienergebnisse:

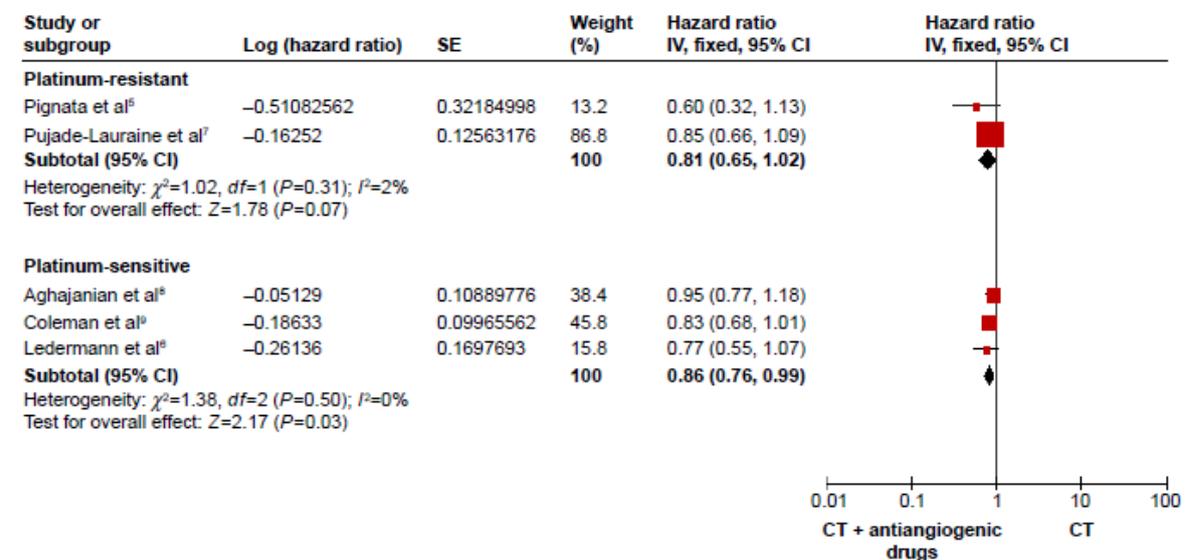
### PFS

HR: 0.47, 95% CI: 0.38–0.58, I<sup>2</sup>=0%, P,0.00001



### OS

HR: 0.86, 95% CI: 0.76–0.99, P=0.03



### Toxicity (adverse effect grade $\geq 3$ , except gastrointestinal perforation [GI P] grade $\geq 1$ )

The incidences of grade 3/4 toxicity were higher when compared with chemotherapy alone but were manageable.

The proteinuria (RR: 15.64, 95% CI: 4.87–50.23, I<sup>2</sup>=0%, P,0.00001), hypertension (RR: 12.44, 95% CI: 3.62–42.79, I<sup>2</sup>=32%, P,0.0001), arterial thromboemboli (RR: 4.84, 95% CI: 1.24–18.91, I<sup>2</sup>=0%, P=0.02), and GIP (RR: 3.62, 95% CI: 2.09–6.26, I<sup>2</sup>=0%, P,0.00001) were significantly different.

#### Platin-sensitiv

8. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139(1):10–16.

9. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Gynecologic oncology. Presented at: Society of Gynecologic Oncology 2015 Annual Meeting on Women's Cancer; March 28–31, 2015; Chicago, IL, USA. Abstract 3.
6. Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1066–1074.

#### Platin-resistent

5. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomized, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):561–568.
7. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(13):1302–1308.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The antiangiogenic therapy showed a clear improvement in the PFS in the treatment of relapsed ovarian cancer patients. In addition, the bevacizumab and trebananib groups showed prolonged OS. Antiangiogenesis as a targeted therapy seems to be promising, despite the many uncertainties put forth in our study.

#### *Kommentar zum Review:*

- Poolen von Studien mit Cediranib (nicht zugelassenes AM)
- Ergebnisse zur Zweitlinien-Therapie für Bevacizumab

---

### **Staropoli N et al., 2016 [12].**

Is ovarian cancer a targetable disease? A systematic review and meta-analysis and genomic data investigation

#### **Fragestellung**

The aim of this work is to provide answer to the basic question if available literature actually supports the concept that molecular targeted agents indeed represent valuable tools for the treatment of EOC. In this light, we attempted to identify the relevance of single targeted pathway in molecularly unselected EOC patients and in several subgroups recognized by clinical criteria.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with diagnosis of EOC

##### Intervention:

- targeted therapy-based schedule

##### Komparator:

- conventional schedule for disease stage

##### Endpunkt:

- OS, PFS, RR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library, major meeting proceeding databases. January 2004 and June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 studies (n=10530 patients)

Charakteristika der Population:

- 19 were eligible for OS analysis (among them, we underlined, that: 10 were included in anti-angiogenetic analysis; 3 studies were included in anti-EGFR analysis; 3 studies were included in anti-PARP/DNA repair analysis
- 3 trials were included in miscellaneous analysis); 27 were eligible for PFS analysis (among them, we underlined, that: 13 were included in anti-angiogenetic analysis; 4 studies were included in anti-EGFR analysis; 2 studies were included in anti-PARP/DNA repair; 8 trials were included in miscellaneous analysis)

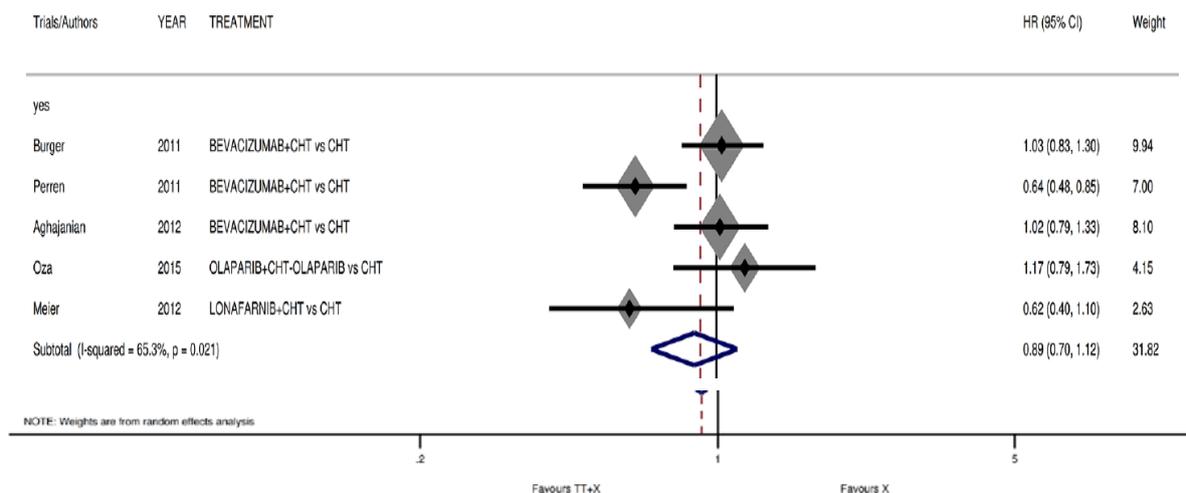
Qualität der Studien:

- Twenty trials were scored A (low risk of bias), 9 trials was scored B (intermediate risk of bias), and 1 trial was scored C (high risk of bias)

**Studienergebnisse:**

Comparison of OS according to maintenance phase.

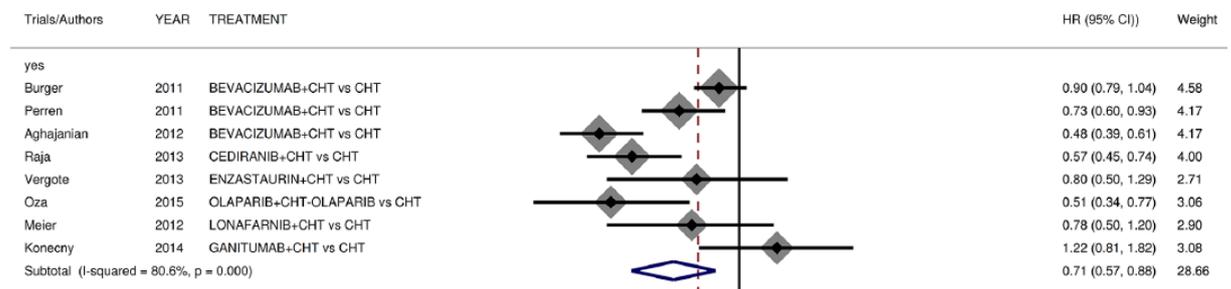
Subtotal: HR [95% CI]: 0,89 [0,70; 1,12] (I2: 65,3%)



Comparison of PFS according to maintenance phase.

- HR [95% CI]: 0,71 [0,57; 0,88] (I2: 80,6%)
- Finally, in subgroup with a maintenance (post-combination) phase, we reported a limited but statistically significant benefit in studies with or without maintenance (HR 0.709 [0,57;

0,88] in maintenance group versus 0.850 in no maintenance group; p=0.002 versus 0.021, respectively)



### Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and meta-analysis provide the first evidence that targeted therapy is potentially able to translate into improved survival of EOC patients, with a major role played by anti-angiogenic drugs.

### Kommentare zum Review

- Poolen von unterschiedlichen Studien mit z.T. nicht zugelassenen AM und unterschiedlichen Therapielinien

### 3.4 Leitlinien

---

#### National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018 [10].

Version 2.2018

Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

##### Grundlage der Leitlinie

- Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen -

##### Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Literatursuche

##### LoE und GoR

#### **NCCN Categories of Evidence and Consensus**

**Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

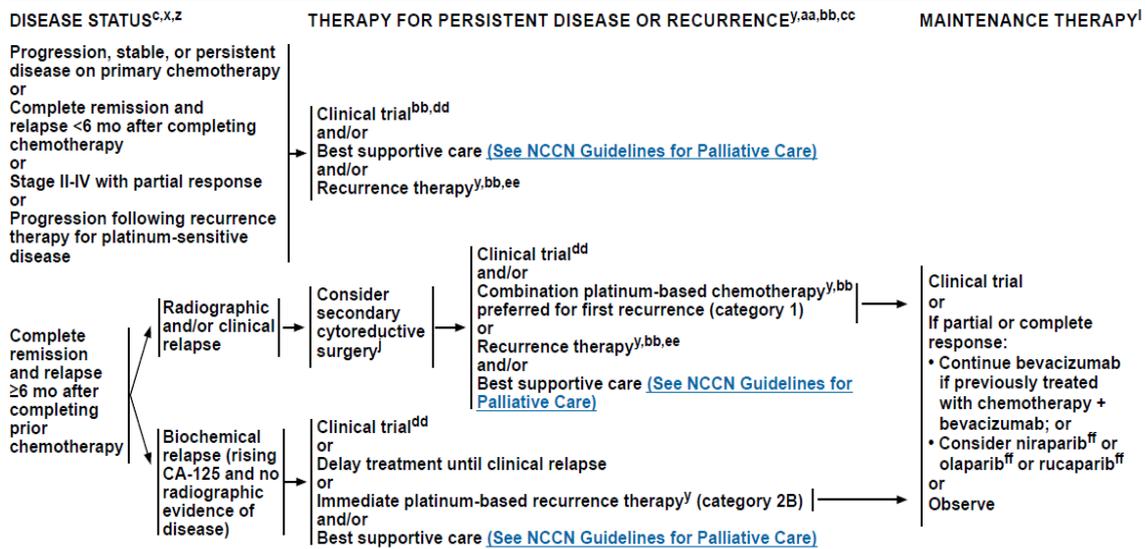
**Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

**All recommendations are category 2A unless otherwise noted.**

##### Sonstige methodische Hinweise

- Repräsentativität der Leitliniengruppe unklar
- Systematik der Auswahl und Bewertung der Literatur unklar
- Ableitung der Empfehlungen unklar
- finanzielle Unabhängigkeit unklar
- Interessenkonflikterklärungen liegen vor

# Empfehlungen



<sup>c</sup>See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian and NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal.  
<sup>x</sup>See Principles of Surgery (OV-A).  
<sup>z</sup>See Principles of Chemotherapy (OV-B) and Management of Drug Reactions (OV-C).

<sup>l</sup>Validated molecular testing should be performed in a CLIA-approved facility using the most recent available tumor tissue. Testing should include at least: *BRCA1/2*, homologous recombination pathway genes, and microsatellite instability or DNA mismatch repair.  
<sup>y</sup>See Acceptable Recurrence Therapies (OV-B, 5 of 10).

<sup>aa</sup>Tumor molecular testing prior to initiation of therapy for persistent/recurrent disease, if not previously done.

<sup>ab</sup>During and after treatment for recurrence, patients should be evaluated regularly with tumor markers and repeat imaging (with modalities previously used) to document response and/or disease status.

<sup>bb</sup>Patients who progress on 2 consecutive therapy regimens without evidence of clinical benefits have diminished likelihood of benefiting from additional therapy. Decisions to offer clinical trials, supportive care only, or additional therapy should be made on a highly individual basis.

<sup>cc</sup>See Ancillary Palliative Surgical Procedures (OV-A 4 of 4).  
<sup>dd</sup>Clinical trials with newer agents should be strongly considered.

<sup>ee</sup>There are limited data on the efficacy of bevacizumab in the recurrence therapy setting for patients with platinum-sensitive or platinum-resistant disease previously treated with bevacizumab.

<sup>ff</sup>For those with platinum-sensitive disease who have completed two or more lines of platinum-based therapy. Discontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARP inhibitor.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2018, 03/09/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

OV-6

## PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Acceptable Maintenance Therapies for Epithelial (including LCOH)/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer

	Regimens <sup>a</sup>	Recommended Use
Useful in certain circumstances	Pazopanib <sup>y</sup> (category 3)	Single-agent maintenance therapy if complete clinical remission following primary therapy for stage II-IV disease, if no prior bevacizumab
	Bevacizumab <sup>n,o</sup>	May be continued as a single-agent maintenance therapy if used previously as part of a combination therapy, if partial or complete remission following: • Primary therapy for stage II-IV disease; or • Recurrence therapy for platinum-sensitive disease
	Niraparib <sup>x</sup>	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy
	Olaparib <sup>x</sup>	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy
	Rucaparib <sup>x</sup>	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy

<sup>a</sup>See Discussion for references.

<sup>i</sup>Chemotherapy has not been shown to be beneficial in ovarian borderline epithelial tumors (LMP).

<sup>n</sup>There are limited data on the efficacy of bevacizumab in the recurrence therapy setting for patients with platinum-sensitive or platinum-resistant disease previously treated with bevacizumab.

<sup>o</sup>Contraindicated for patients at increased risk of GI perforation.

<sup>x</sup>Discontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARP inhibitor.

<sup>y</sup>There is limited evidence that postremission pazopanib may be less effective in east Asian women with ovarian cancer. (Kim JW, Mahner S, Wu LY, et al. Pazopanib maintenance therapy in East Asian women with advanced epithelial ovarian cancer: results from AGO-OVAR16 and an East Asian study. Int J Gynecol Cancer 2018;28:2-10.)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2018, 03/09/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

Continued

OV-B  
9 OF 10

---

## Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [5,6].

DGGG, DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren Version 2.1 – November 2017 (erste Version von 2013)

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Zielorientierung der Leitlinie umfasst die Beratung von Hochrisikogruppen, die Diagnostik, die operative und systemische Therapie der frühen und fortgeschrittenen Stadien sowie die Behandlung seltener histologischer Subtypen.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben
- Strukturierte Konsensfindung
- Gültigkeit der Leitlinie: ca. 3 Jahre

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche für Version 2.1. Aktualisierungsrecherchen von 1.3.2016 – 30.06.2017; auf RCT beschränkt; Version 2.: Recherche von Primärstudien bis 03.2016; Version 1: Leitlinienadaptionen und syst. Literaturrecherche bis 2010

#### Änderungen bzw. Neuerungen in der Version 2.1.

- Neue Daten zur Genetik des Ovarialkarzinoms
- Langzeitdaten zum Screening
- Lymphonodenektomie
- Rezidivtherapie mit PARP Inhibitoren

#### LoE nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen

	(Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

### GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

## Empfehlungen

8.1.	Alte Kalendarische Einteilung der Rezidive	2013
Level of Evidence <b>1+</b>	<p>Platinsensitives Ovarialkarzinom: Erkrankung spricht primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an und zeigt ein Rezidiv frühestens 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe der partiell platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidive. Hier spricht die Erkrankung auch primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an, zeigt aber ein Rezidiv zwischen 6 und 12 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p>Platinresistentes Ovarialkarzinom: Erkrankung zeigt ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe mit platinrefraktärem Ovarialkarzinomrezidiv. Hierbei spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progredient.</p>	
	<p><u>Leitlinien:</u> SIGN [2], NHS TA91 [357]  <u>Primärstudien:</u> [52, 422-430]</p>	

Eine alleinige Definition der Rezidivpopulationen ausschließlich über das platin-freie Therapieintervall ist unzureichend. Die Art der Rezidivbehandlung wird von verschiedenen Faktoren bestimmt. Neben Patientinnenpräferenz, Alter und Belastbarkeit spielen auch genetische Faktoren, wie BRCA-Mutationsstatus, zurückliegende Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren und tumorbiologische Aspekte neben dem therapiefreien Intervall eine Rolle. Die alte kalendarische Einteilung mit einem fixen cut-off von 6 Monaten und ausschließlicher Berücksichtigung des Platin-freien Intervalls ist für zukünftige Therapieentscheidungen nicht mehr ausreichend und dient vor allem noch der retrospektiven Vergleichbarkeit von Daten.

Die Rezidiv- bzw. Progressionsdiagnose kann anhand klinischer, sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde gestellt werden [429, 431]. Unter Berücksichtigung der oben aufgezählten Faktoren, muss entschieden werden, ob eine erneute platinhaltige Therapie sinnvoll erscheint (Platingeeignetes Rezidiv) oder eine nicht-platinhaltige Therapie zu bevorzugen ist (Nicht-platingeeignetes Rezidiv). Patientinnen, welche nicht im Rahmen der Primärtherapie mit Platin behandelt wurden, gelten stets als platinsensitiv.

429. Rustin, G.J., et al., Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). Int J Gynecol Cancer, 2011. 21(2): p. 419-23.

431. Eisenhauer, E.A., et al., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 2009. 45(2): p. 228-47.

## 9.4. Vorgehen bei high grade serösem platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv mit BRCA-Mutation

8.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high grade serösen Ovarialkarzinoms und Nachweis einer deletären BRCA1/2 Mutation sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor nach Ansprechen auf eine vorherige platinhaltige Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2+</b>	<u>Primärstudien:</u> [466-468]	

Patientinnen mit einem high-grade serösen Ovarialkarzinomrezidiv, die auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, kann eine Erhaltungstherapie mit Olaparib angeboten werden. Eine weitere Voraussetzung hierfür ist eine vorangegangene positive Testung bezüglich einer deletären BRCA1/2-Mutation.

Die Effektivität von Olaparib, einem oralen PARP-Inhibitor, als Erhaltungstherapie wurde in der Studie 19 überprüft [467]. Hier wurden Patientinnen mit einem high-grade serösen Rezidiv in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie eingeschlossen, die zwei oder mehr platinhaltige Vortherapien erhalten hatten und eine Partial- oder Komplett-Remission nach der letzten platinhaltigen Therapie erreicht hatten. Die Patientinnen wurden 1:1 randomisiert und erhielten bis zum Erkrankungsprogress entweder Olaparib (400mg zweimal täglich) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), welches bei Patientinnen unter Olaparib-Therapie im Vergleich zu Patientinnen im Placeboarm signifikant länger war (PFS median 8,4 Monate vs. 4,8 Monate; HR 0,35; 95% CI, 0,25-0,49; P<0,001) [468].

Bei 51,3 % der Patientinnen zeigte sich eine deletären BRCA 1/2 Mutation in der Keimbahn und/ oder im Tumor. Für die retrospektiv definierte Subgruppe mit einer BRCA1/2 Mutation zeigte sich ein noch größerer Benefit durch eine Erhaltungstherapie (PFS median 11,2 Monate vs. 4,3 Monate; HR 0,18; 95% CI 0,11-0,31; P<0,00001).

Schwere Nebenwirkungen traten unter Olaparib bei 18 % der Patienten (vs. 9 % unter Placebo) auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (> Grad 3) unter Olaparib waren Fatigue (7 % vs. 3 %) und Anämie (5 % vs. <1 %).[467].

Für das Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied [469].

Aufgrund der retrospektiv durchgeführten Subgruppenanalyse wurde die Studie 19 für die Population der Frauen mit BRCA1/2 Mutation mit einem LoE von 2+ bewertet. Wegen der fehlenden Belege für einen Überlebensvorteil, wurde eine schwache Empfehlung (Empfehlungsgrad B) abgegeben.

Da bei keiner der Patientinnen in dieser Studie eine zusätzliche Gabe von Bevacizumab erfolgte, gibt es keine Daten zu einer gleichzeitigen Erhaltungstherapie mit Olaparib und Bevacizumab [466-468].

466. Oza, A.M., et al., Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(1): p. 87-97.

467. Ledermann, J., 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): p. 852-61.

468. Ledermann, J., et al., Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(15): p. 1382-92.

---

### Francis J et al., 2017 [2].

*Cancer Care Ontario (CCO)*

Systemic Therapy for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer

Guideline 4-3 Version 4

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

To recommend systemic therapy options for women with recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) including fallopian tube and primary peritoneal cancers.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

systematische Evidenzaufbereitung (inklusive Leitlinien) - Evidenzklassifizierung und Empfehlungsgraduierung mit verschiedenen Systemen (in Evidenztabellen dargestellt) - formale Konsensusprozesse nicht regelhaft - standardisiertes Reviewverfahren (intern und extern) - Interessenkonflikterklärungen dargelegt

### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Database of Systematic Reviews were searched from April 1, 2011 to May 30, 2017

### LoE/ GoR:

GRADE strategy was used as an overall critical appraisal guide + Cochrane risk of bias tool

## Empfehlungen

### For patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer:

- Women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer should be offered chemotherapy with biologics after a discussion concerning the safety profile
- Targeted agents:
  - Bevacizumab combined with combination chemotherapy and as maintenance therapy can be considered.
  - Cediranib administered during the chemotherapy and maintenance therapy can be considered.
  - PolyADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors are recommended for patients with known *BRCA* 1 or 2 mutation (somatic and germline) as maintenance treatment post platinum-based chemotherapy for recurrent disease.
  - Niraparib can be considered for patients who are *BRCA* wild-type as maintenance post-platinum-based chemotherapy for recurrent disease.

It was shown that in the platinum-sensitive population of the OCEANS phase III randomized controlled trial (RCT), PFS for bevacizumab with gemcitabine and carboplatin (BEV+CT) was superior compared with carboplatin with gemcitabine plus placebo (CT) (hazard ratio [HR], 0.48; 95% confidence interval [CI], 0.39 to 0.61). Median PFS of 12.4 months in the BEV+CT arm versus 8.4 months in the CT arm [11].

It was shown that in the platinum-sensitive population of the moderate quality ICON6 phase III RCT, PFS for Arm C with cediranib was superior compared with the reference Arm A of platinum-based therapy plus placebo (HR, 0.56; 95% CI, 0.44 to 0.72). Median PFS was 11.0 months in the experimental arm versus 8.7 months in the nonexperimental arm [12].

Niraparib significantly prolonged PFS in platinum-sensitive patients when compared with a placebo, in patients with no germline *BRCA* mutations (HR, 0.45; 95% CI, 0.34 to 0.61;  $p < 0.001$ ) [13].

### Qualifying Statements for Recommendation 4

PARP inhibitors have demonstrated an increase in PFS in patients with *BRCA* mutations without a significant improvement in OS.

Women with wild-type *BRCA* also showed a minor improvement in PFS.

### Interpretation of Evidence for Recommendation

- The above listed recommendations are conditional in nature (i.e., "can be considered") considering the trade-off between the benefits (i.e., PFS) weighed against the harms (i.e., adverse effects).
- Based on moderate quality of evidence in the OCEANS trial [11,14], statistically significantly increased risks for BEV+CT vs. CT were shown for the following adverse events:

- Serious adverse events (grade 3 to 5): relative risks [RR], 1.53; 95% CI, 1.11 to 2.09
- Grade  $\geq 3$  hypertension: RR, 21.22; 95% CI, 5.21 to 86.51
- Grade  $\geq 3$  proteinuria: RR, 12.73; 95% CI, 3.06 to 52.96
- Notably, very wide confidence intervals were shown for both grade  $\geq 3$  hypertension and proteinuria due to few events in the CT arm (<5 events).
- In the ICON6 trial [12], statistically significantly increased risks during the chemotherapy phase for Arms B+C of platinum-based chemotherapy plus cediranib vs. the reference Arm A of platinum-based chemotherapy plus placebo were shown for the following adverse events:
  - Grade  $\geq 3$  fatigue: RR, 2.11; 95% CI, 1.07 to 4.11
  - Grade 3 to 4 diarrhea: RR, 5.94; 95% CI, 1.45 to 24.34
  - Grade 3 to 5 hypertension: RR, 3.32; 95% CI, 1.21 to 9.10
  - Notably, very wide confidence intervals were shown for grade 3 to 5 diarrhoea due to few events in the CT arm (<5 events).

11. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-45.

12. Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, Perren TJ, Jayson GC, Rustin GJS, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10023):1066-74.

13. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt AM, Oza A, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:2154-64.

14. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139(1):10-6.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 25.04.2018**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees
4	(ovar*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5	("fallopian tube" or tubal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6	((primary and peritone*) or "serous surface papillary"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7	(tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8	#4 or #5 or #6
9	#7 and #8
10	#1 or #2 or #3 or #9
11	#10 Publication Year from 2013 to 2018
12	#11 in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 25.04.2018

#	Suchfrage
1	(("ovarian neoplasms/therapy"[MeSH Terms]) OR "fallopian tube neoplasms/therapy"[MeSH Terms]) OR "peritoneal neoplasms/therapy"[MeSH Terms]
2	"ovarian epithelial cancer"[Supplementary Concept]
3	ovar*[Title/Abstract]
4	("fallopian tube"[Title/Abstract] OR tubal[Title/Abstract])
5	((primary[Title/Abstract] AND peritone*[Title/Abstract])) OR "serous surface papillary"[Title/Abstract]
6	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
7	((#3 OR #4 OR #5)) AND #6
8	(#7) AND (((((((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract])) OR drug*[Title/Abstract])
9	(#1 OR #2 OR #8)
10	(#9) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND

	systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
11	((#10) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]))
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT retracted publication[ptyp]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.04.2018

#	Suchfrage
1	((ovarian neoplasms[MeSH Terms] OR fallopian tube neoplasms[MeSH Terms] OR peritoneal neoplasms[MeSH Terms] OR "ovarian epithelial cancer"[Supplementary Concept]
2	ovar*[Title/Abstract]
3	("fallopian tube"[Title/Abstract] OR tubal[Title/Abstract])
4	((primary[Title/Abstract] AND peritone*[Title/Abstract])) OR "serous surface papillary"[Title/Abstract]
5	(((((tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]
6	((#2 OR #3 OR #4)) AND #5
7	(#1 OR #6)
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
9	(#8) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp])
11	(#10) NOT retracted publication[ptyp]

## Referenzen

1. **Ding SS, Li L, Yu CX.** Systematic evaluation of bevacizumab in recurrent ovarian cancer treatment. J BUON 2014;19(4):965-972.
2. **Francis J, Coakley N, Elit L, Kennedy EB, Mackay H, Gynecology Cancer Disease Site Group.** Systemic therapy for recurrent epithelial ovarian cancer [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2017. [Zugriff: 02.08.2018]. (Program in Evidence-based Care Guideline; Band 4-3 Version 4). URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/file/34796/download?token=VMMo6sf3>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Niraparib vom 7. Juni 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3361/2018-06-07\\_AM-RL-XII\\_Niraparib\\_D-331.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3361/2018-06-07_AM-RL-XII_Niraparib_D-331.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Olaparib vom 27. November 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 26.04.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2383/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_2015-06-01-D-166\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2383/2015-11-27_AM-RL-XII_Olaparib_2015-06-01-D-166_BAnz.pdf).
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** Leitlinienreport der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Version 2.1 [online]. AWMF-Registernr. 032/035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 27.04.2018]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL\\_OvCA\\_OL\\_Leitlinienreport\\_2.1.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL_OvCA_OL_Leitlinienreport_2.1.pdf).
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Version 2.1; Langversion [online]. AWMF-Registernr. 032/035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 27.04.2018]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL\\_OvCA\\_OL\\_Langversion\\_2.1.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL_OvCA_OL_Langversion_2.1.pdf).
7. **Li J, Zhou L, Chen X, Ba Y.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Clin Transl Oncol 2015;17(9):673-683.
8. **Li X, Zhu S, Hong C, Cai H.** Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2016;32(3):555-562.

9. **Miao H, Miao CX, Han J, Li N.** Does the age affect the efficacy of angiogenesis inhibitors in ovarian cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(13):3047-3053.
10. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer; Version 2.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 09.03.2018. [Zugriff: 27.04.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).
11. **Ruan G, Ye L, Liu G, An J, Sehouli J, Sun P.** The role of bevacizumab in targeted vascular endothelial growth factor therapy for epithelial ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:521-528.
12. **Staropoli N, Ciliberto D, Chiellino S, Caglioti F, Giudice TD, Gualtieri S, et al.** Is ovarian cancer a targetable disease? A systematic review and meta-analysis and genomic data investigation. *Oncotarget* 2016;7(50):82741-82756.
13. **Wang H, Xu T, Zheng L, Li G.** Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(5):903-914.
14. **Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J.** Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(5):Cd007929. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007929.pub3/abstract>.
15. **Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X.** Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017;8(6):10703-10713.
16. **Yi S, Zeng L, Kuang Y, Cao Z, Zheng C, Zhang Y, et al.** Antiangiogenic drugs used with chemotherapy for patients with recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;10:973-984.
17. **Zhou M, Yu P, Qu X, Liu Y, Zhang J.** Phase III trials of standard chemotherapy with or without bevacizumab for ovarian cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(12):e81858.