

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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)

Vom 15. August 2019

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rucaparib (Rubraca®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	9
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung	10
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Rucaparib ist der 1. März 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. Februar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Rucaparib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rucaparib (Rubraca®) gemäß Fachinformation

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).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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)

Olaparib *oder* Beobachtendes Abwarten

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

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

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

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

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen die Wirkstoffe Bevacizumab, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, liposomales Doxorubicin (PLD),

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 7. Juni 2018
- zu 4. Es wird davon ausgegangen, dass bei einem platin sensitiven, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens sechs Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind partiell platin sensitive Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen sechs und zwölf Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie mit umfasst.

Gemäß aktueller Leitlinien kann für Patientinnen mit einem Rezidiv eines *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine systemische Erhaltungstherapie mit einem Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (PARP)-Inhibitor in Betracht gezogen werden. Eine entsprechende Zulassung weisen neben dem vorliegend zu bewertenden PARP-Inhibitor Rucaparib die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib auf.

Der PARP-Inhibitor Niraparib wurde am 16. November 2017 zugelassen für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platin sensitiven, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission befinden. Die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis einer limitierten Evidenz, die keine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichte. Der Zusatznutzen für Niraparib wurde auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar eingestuft (Beschluss vom 7. Juni 2018). Der Beschluss wurde bis zum 1. Oktober 2020 befristet aufgrund unreifer Daten zum Gesamtüberleben. Insgesamt ist der Stellenwert des Wirkstoffs Niraparib derzeit nicht abschließend beurteilbar. Niraparib wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

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

Laut deutscher S3-Leitlinie, erschienen im Januar 2019, sollte Patientinnen eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden (Empfehlungsgrad B). Im gleichen Kontext wird darüber hinaus die Empfehlung abgeschwächt zu „kann angeboten“ werden. Demgemäß kann nicht abgeleitet werden, dass der PARP-Inhibitor Olaparib den bisherigen Therapiestandard beobachtendes Abwarten komplett ersetzt.

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 in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet (Erhaltungstherapie). Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab konnte in zwei Phase-III-Studien das Gesamtüberleben nicht signifikant verlängern, war mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen verbunden und wird von relevanten Leitlinien nicht als eine Standardtherapie definiert. Bevacizumab ist deshalb nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

In der Gesamtschau hat der G-BA somit Olaparib oder beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 platinsensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), ist

– beobachtendes Abwarten.

Unter Berücksichtigung des Beschlusses der Nutzenbewertung zu Olaparib vom 6. Dezember 2018, aktueller Leitlinien und des in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten im vorliegenden Verfahren eingeräumten Stellenwerts von Olaparib wird dieses neben beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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:

Für Rucaparib als Monotherapie in der 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) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der doppelblinden randomisierten kontrollierten Parallelstudie ARIEL3 zugrunde. In der noch laufenden Studie wird Rucaparib gegenüber Placebo verglichen.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven *high-grade* (Grad 2 / 3) serösen oder endometrioiden epithelialen Ovarial-, Eileiter oder primärem Peritonealkarzinom. Die Patientinnen mussten bereits mindestens 2 vorherige platinhaltige Therapien erhalten haben, die letzte unmittelbar vor Beginn der Erhaltungstherapie mit Rucaparib. Das Ansprechen auf die vorletzte platinhaltige Therapie ist dabei maßgebend für

die Definition „platinsensitiv“, wobei die Krankheit in diesem Falle frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis progrediert sein durfte. Auf die letzte platinhaltige Therapie vor der Erhaltungstherapie mussten die Patientinnen ein partielles oder vollständiges Ansprechen gezeigt haben. Die letzte Dosis durfte dabei nicht länger als 8 Wochen vor Studieneinschluss verabreicht worden sein. Eine vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor, einschließlich Rucaparib, war zudem nicht erlaubt.

Die 564 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 in den Rucaparib-Arm (N = 375) oder den Placebo-Arm (N = 189) randomisiert. Stratifiziert wurde nach Art der homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) des Tumors (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen [BRCA]-Mutation nachgewiesen [tBRCA] / Patientinnen mit negativer Testung auf eine BRCA-Mutation bei positiver Testung auf andersartige Mutationen im Tumor [non-tBRCA] / Biomarker-neaktiv), der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (6 bis 12 Monate / > 12 Monate) und dem besten Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (vollständig oder partiell). Es wurden ausschließlich Patientinnen in die Studie eingeschlossen, welche einen ECOG-Status von 0 oder 1 aufwiesen. Im Mittel waren die Patientinnen bei Einschluss circa 61 Jahre alt. Bei mehr als 80 % der Patientinnen war der Tumor in den Ovarien lokalisiert und bei ca. 95 % der Patientinnen war die Tumorphistologie serös. Mehr als 60 % der Patientinnen hatten 2 vorherige platinhaltige Chemotherapien erhalten.

Die Patientinnen werden mit Rucaparib in Übereinstimmung mit dem deutschen Zulassungsstatus behandelt.

In der Studie ARIEL3 sind regelmäßige Untersuchungen anhand bildgebender Verfahren zur Diagnose einer Progression vorgesehen. Unter Berücksichtigung von Leitlinienempfehlungen, welche bei Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet primär eine symptomorientierte Herangehensweise mit körperlichen und gynäkologischen Untersuchungen anstelle von apparativer Diagnostik und Markerbestimmung vorsieht und welche der Umsetzung des beobachtenden Abwartens zugrunde gelegt wird, lassen sich somit Abweichungen bei der Umsetzung des beobachtenden Abwartens feststellen. Jedoch liegen in der Studie zwischen Diagnosestellung einer Krankheitsprogression in beiden Behandlungsarmen jeweils ungefähr 2 Monate, was darauf hinweist, dass nicht alleine die Diagnose eines Progresses mittels bildgebender Verfahren ausschlaggebend für die weitere Therapie der Patientinnen ist. Somit wird das Vorgehen in der Studie ARIEL3 als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten gewertet.

Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Nach Krankheitsprogression basierend auf RECIST können individuell auf Anfrage beim Sponsor Patientin und Arzt entblindet werden. Ein Wechsel von Vergleichs- zu Prüfarm kann nicht erfolgen.

Primärer Endpunkt der Studie ARIEL3 ist das progressionsfreie Überleben.

Es wurden 2 Datenschnitte ausgewertet. Bei dem 1. Datenschnitt vom 15. April 2017 handelt es sich um die a priori geplante Primäranalyse zum Zeitpunkt, an dem 70 % der Patientinnen aus der tBRCA-Subgruppe ein Progressionsereignis basierend auf RECIST aufwiesen. Der 2. Datenschnitt vom 31. Dezember 2017 bildet eine Zwischenanalyse im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses für die Endpunkte PFS2 und Nebenwirkungen ab. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird dementsprechend für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen der 2. Datenschnitt, für alle weiteren Endpunkte der 1. Datenschnitt zugrunde gelegt.

Die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben ist vorgesehen, wenn 70 % der eingeschlossenen Patientinnen verstorben sind. Aus dem EPAR ist zu entnehmen, dass dieser Zeitpunkt voraussichtlich im Jahr 2022 erreicht wird. Der pU erhielt im Rahmen der Zulassung die Auflage, die Daten aus dieser finalen Analyse bis Ende 2022 vorzulegen.

Abgesehen vom Endpunkt Gesamtüberleben erfolgt die Nachbeobachtung der Endpunkte bis 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation. Im Rucaparib-Arm beträgt die Behandlungsdauer 8,3 Monate im Median, im Placebo-Arm 5,5 Monate.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rucaparib und beobachtendem Abwarten. Aufgrund der unreifen Datenlage ist das Ergebnis für diesen Endpunkt jedoch nicht abschließend zu bewerten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das Progressionsfreie Überleben erhoben durch den Prüfarzt (invPFS1) bildet den primären Endpunkt der Studie ARIEL3 ab. Dieser 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 eintritt.

Hinsichtlich des invPFS1 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (Hazard Ratio (HR): 0,365; [95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,295; 0,451]; p-Wert < 0,0001). Im Median trat dieses Ereignis unter Rucaparib-Behandlung nach 10,8 Monaten auf gegenüber 5,4 Monaten im Vergleichsarm.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wird in der Studie ARIEL3 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer zum einen Auswertungen zur mittleren Änderung des Gesundheitszustands des jeweiligen Messzeitpunktes im Vergleich zum Studienbeginn dar. Zudem legt er post hoc definierte Responderanalysen basierend auf einer Verschlechterung um 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen. Begründet wird dies damit, dass aus der zitierten Arbeit keine MID abgeleitet werden kann. Stattdessen wurden die Auswertungen zur mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn herangezogen. Dabei hat das IQWiG die mittlere Änderung zu Zyklus 3 betrachtet, da die Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen (> 30 %) nicht herangezogen werden können.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

In der Responderanalyse mit der zugrundeliegenden MID von 7 Punkten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rucaparib und beobachtendem Abwarten (HR: 1,26; [95 %-KI 0,99; 1,60]; p = 0,056).

Symptomatik

Die mittels FOSI-18 DRS-P Subskala (Disease-related Symptoms Subscale – physical des Functional Analysis of Cancer Therapy Ovarian Symptom Index-18) erhobenen Daten werden im Gegensatz zur Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers nicht der Kategorie Lebensqualität, sondern dem Endpunkt Symptomatik zugeordnet.

Neben Auswertungen der mittleren Änderung von Studienbeginn zum jeweiligen Messzeitpunkt legte der pharmazeutische Unternehmer auch Responderanalysen bzgl. einer erstmaligen Verschlechterung um 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor. Dabei war die MID von 4 Punkten a priori festgelegt worden. Das Kriterium, welches der Herleitung der MID zugrunde gelegt worden war (10 % der Gesamtbreite der Skala), ist jedoch nicht geeignet, eine adäquate MID abzuleiten, wie dies durch primär ankerbasierte Verfahren möglich wäre.

Dementsprechend werden die Auswertungen zur Mittelwertsdifferenz herangezogen. Hierbei wird die mittlere Änderung zum Ende des Behandlungszyklus 3 im Vergleich zum Studienbeginn betrachtet, da in Auswertungen nach Behandlungszyklus 3 ein hoher Anteil von Patientinnen unberücksichtigt blieb.

In den Auswertungen zur Mittelwertsdifferenz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Rucaparib, wobei das Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt (Mittelwertsdifferenz -2,3 [3,1; -1,5]; p < 0,001; Hedges'g: -0,57 [-0,78; -0,37]).

Insgesamt liegt für die Kategorie Morbidität somit ein Nachteil von Rucaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

Lebensqualität

In der Studie ARIEL3 werden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Im Rucaparib-Arm erlitt jeder Patient ein unerwünschtes Ereignis, im Placebo-Arm sind 96,3 % von einem unerwünschten Ereignis betroffen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Hinsichtlich des Endpunktes SUEs besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Im Prüfarm erlitten 22,3 % und im Kontrollarm 10,6 % der Patientinnen ein SUE.

Schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Rucaparib vor (HR: 4,33; [95 %-KI: 2,93; 6,40]; p < 0,001). Die Patientinnen im Rucaparib-Arm erlitten hierbei im Median 36,9 Monate früher ein schweres UE.

Abbruch wegen UEs

Im Rucaparib-Arm zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil (HR: 5,55; [95 %-KI: 2,00; 15,40]; p = 0,001) hinsichtlich der Therapieabbrüche wegen UEs.

Spezifische UEs

Hinsichtlich der Endpunkte „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE, SOC)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, SOC)“, „Lichtempfindlichkeitsreaktion (UE, PT)“, „Geschmacksstörung (UE, PT)“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Rucaparib vor. In Bezug auf die Endpunkte „Myelodysplastisches Syndrom (UE, PT)“ und „Akute myeloische Leukämie (UE, PT)“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Für den Endpunkt „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (UE, SOC)“ stellt sich ein signifikanter Vorteil unter Rucaparib-Therapie dar.

Zusammengefasst lassen sich somit weit überwiegend Nachteile zuungunsten von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten in der Kategorie Nebenwirkungen feststellen. Diese finden sich insbesondere in der Kategorie schwere UEs sowie Abbruch wegen UEs wieder.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib als 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), liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich des Endpunktes Mortalität besteht kein Unterschied zwischen Rucaparib und beobachtendem Abwarten, jedoch ist dieser Endpunkt auf Basis der vorliegenden, noch als unreif einzustufenden Daten, nicht abschließend bewertbar.

In Bezug auf die Kategorie Morbidität zeigte sich kein Unterschied im Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zwischen den Behandlungsarmen. Jedoch wurde ein statistisch signifikanter, relevanter Nachteil in der Symptomatik ausgewertet als Mittelwertsdifferenzen der FOSI-18 DRS-P Subskala festgestellt, sodass insgesamt ein Nachteil von Rucaparib in der Kategorie Morbidität vorliegt.

Es bestehen Nachteile hinsichtlich schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie des Abbruchs wegen UEs. Abgesehen vom Endpunkt „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (UE, SOC)“ liegen auch im Detail ausschließlich Nachteile zuungunsten von Rucaparib in der Kategorie Nebenwirkungen vor.

In der Gesamtschau liegen somit bei gleichzeitig fehlenden Daten zur Lebensqualität in den Kategorien Morbidität ausschließlich und bei den Nebenwirkungen weit überwiegend Nachteile vor, welche jedoch in Hinblick auf die unreifen Daten des Endpunktes Gesamtüberleben nicht abschließend bewertbar sind.

Insgesamt ist für Rucaparib als 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), ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Rucaparib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Dem Beschluss liegen der Datenschnitt vom 15. April 2017 sowie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen der Datenschnitt vom 31. Dezember 2017 zugrunde. Hinsichtlich

des Endpunktes Gesamtüberleben werden die Daten zu diesem Zeitpunkt noch nicht als abschließend bewertbar eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA Daten der finalen Analyse zum Gesamtüberleben bis zum 31. Dezember 2022 vorzulegen.

Vor dem Hintergrund, dass somit weitere klinische Daten erwartet werden, welche für die Nutzenbewertung von Rucaparib in der vorliegenden Indikation relevant sein können, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie ARIEL3 vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. April 2023 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Rucaparib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Rucaparib einzureichen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Rucaparib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rubraca mit dem Wirkstoff Rucaparib.

Rubraca wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

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 bestimmte der G-BA Olaparib oder beobachtendes Abwarten.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studie ARIEL3 vor, in welcher Rucaparib gegenüber Placebo verglichen wird. Der Vergleichsarm wird als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten gewertet.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die vorliegenden Daten sind jedoch als unreif einzustufen.

Ein relevanter Nachteil liegt in Bezug auf die Symptomatik erhoben mittels FOSI-18 DRS-P Subskala vor. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes basierend auf dem EQ-5D VAS zeigen sich keine Unterschiede.

Daten zur Lebensqualität werden in der Studie ARIEL3 nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich weit überwiegend Nachteile zuungunsten von Rucaparib, insbesondere schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbruch wegen UEs betreffend.

Insgesamt liegen somit ausschließlich Nachteile zuungunsten von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten vor. In Anbetracht der derzeit unreifen Daten zum Gesamtüberleben können die Ergebnisse nicht abschließend bewertet werden.

Der Beschluss ist bis zum 1. April 2023 befristet.

Für die erneute Bewertung sollen die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten der finalen Analyse des Gesamtüberlebens der Studie ARIEL3 vorgelegt werden.

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

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

Das IQWiG erachtet die Herleitung der Patientenzahlen durch den pharmazeutischen Unternehmer als nachvollziehbar, stuft sie jedoch durch mit Unsicherheiten behaftet ein. Dies ist zurückzuführen auf eine teils schwache Datenlage und nicht nachvollziehbare methodische Vorgehensweise.

In Ermangelung einer besseren Datenlage und um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen, sieht der G-BA es als sachgerecht an, die im Beschluss zu Niraparib (Beschluss vom 7. Juni 2018) angeführten Patientenzahlen heranzuziehen. Diese liegen auch der Nutzenbewertung von Olaparib (Beschluss vom 6. Dezember 2018) zugrunde.

Diese sind zwar mit Unsicherheiten behaftet, da aufgrund der Vielzahl der angesetzten Anteilswerte und kombinierten Rechenschritte Ausmaß und Richtung der Unsicherheit nicht bestimmt werden konnten. Eine Neuberechnung des IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren zu Niraparib stützt jedoch die Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers von Niraparib in ihrer Größenordnung bei Annahme einer mittleren Überlebensdauer von 2-3 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Des Weiteren wurde bei der vorliegenden Feststellung zur Patientenzahl beachtet, dass Patienten mit nicht-seröser Histologie von dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Rucaparib jedoch nicht vom Anwendungsgebiet von Niraparib umfasst sind. Angesichts dessen, dass diese Teilpopulation nur einen geringen Anteil im vorliegenden Anwendungsgebiet ausmacht, wird diese Unsicherheit als annehmbar erachtet.

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: 5. Juli 2019):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rucaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
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/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rucaparib	600 mg	1200 mg	4 x 300 mg	365	1460 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1460 x 150 mg
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rucaparib	60 FTA	4.647,57 €	1,77 €	262,15 €	4.383,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Olaparib	112 FTA	6.730,08 €	1,77 €	381,08 €	6.347,23 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. Februar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Rucaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Februar 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Rucaparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Mai 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juni 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Juli 2019 statt.

Am 7. August 2019 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 7. August 2019 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29. Mai 2019. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juli 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	17. Juli 2019 31. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken