Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Rucaparib

Vom 15. August 2019

Inhalt

Α.	ıra	agende Grunde und Beschluss	3
	1.	Rechtsgrundlage	3
	2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
	3.	Bürokratiekosten	15
	4.	Verfahrensablauf	15
	5.	Beschluss	17
	6.	Anhang	24
	6.1 V	eröffentlichung im Bundesanzeiger	24
В.	Ве	wertungsverfahren	29
	1.	Bewertungsgrundlagen	29
	2.	Bewertungsentscheidung	29
	2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
	2.2	Nutzenbewertung	29
	2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
	2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	29
	2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
	2.2.4	Therapiekosten	29
C.	Do	kumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
	1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
	2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
	3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
	4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
	5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	37
	5.1	Stellungnahme der Clovis Oncology Germany GmbH	37
	5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG	83

	5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	89
	5.4	Stellungnahme der DGGG, DGHO, NOGGO	96
	5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	114
	5.6	Stellungnahme der TESARO Bio Germany GmbH	121
D.	Ar	nlagen	127
	1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	127
	2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	147

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 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 platinsensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiteroder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

<u>Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, highgrade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)</u>

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 nichtmedikamentöse 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 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.

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

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, *highgrade* epithelialem 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* epithelialem 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 Ovrial-, 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 Rekombinationsdeffizienz (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-neagtiv), 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 Tumorhistologie 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 Progression vorgesehen. Berücksichtigung Diagnose einer Unter 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 aewertet.

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 siginifikanter 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. Endpunktkomponente "Mortalität" wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt "Gesamtüberleben" als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung 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 ≥ 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 Knochenerkrankungen (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* epithelialem 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 Knochenerkrankungen (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* epithelialem 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 platinsensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiteroder 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	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr				
Zu bewertendes Arzneimittel								
Rucaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365				
Zweckmäßige Vergl	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/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke				
Zu bewertendes Arzne	Zu bewertendes Arzneimittel								
Rucaparib	600 mg	1200 mg	4 x 300 mg	365	1460 x 300 mg				
Zweckmäßige Verglei	Zweckmäßige Vergleichstherapie								
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1460 x 150 mg				
Beobachtendes nicht bezifferbar Abwarten									

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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	
Zu bewertendes Arz	neimittel					
Rucaparib	60 FTA	4.647,57 €	1,77 €	262,15 €	4.383,65 €	
Zweckmäßige Vergle	eichstherapie					
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

5. Beschluss



Beschluss

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

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

Vom 15. August 2019

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

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

Rucaparib

Beschluss vom: 15. August 2019 In Kraft getreten am: 15. August 2019

BAnz AT 08.10.2019 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Mai 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Olaparib oder Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

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

Studie ARIEL3: Rucaparib vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt Rucaparib Placebo^a Rucaparib vs. Placebo Mediane Zeit bis Ν Mediane Zeit bis Ν HR zum Ereignis in zum Ereignis in [95 %-KI] Monaten Monaten p-Wert^b [95 %-KI] [95 %-KI] Patienten mit Patienten mit Absolute Ereignis n (%) Differenz (AD)c Ereignis n (%) Gesamtüberleben 375 189 29.6 n. e. 0.88 [28,6; n. b.] [27,2; n. b.] [0,60; 1,28] 81 (21,6) 42 (22,2) 0,504

18

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-23) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt		Ruca	parib		Place	ebo ^a	Rucaparib vs. Placebo
	N	zum M	ane Zeit bis Ereignis in Ionaten 95 %-KI]	N	zum M	ane Zeit bis Ereignis in lonaten 5 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^p
			ienten mit ignis n (%)			ienten mit gnis n (%)	Absolute Differenz (AD)°
Progressionsfrei	es Üb	erleben					
invPFS1 (PFS1 erhoben durch den Prüfarzt)	S1 erhoben [8,3; 11,4] ch den		189	_	5,4 5,3; 5,5] 67 (88,4)	0,365 [0,295; 0,451] < 0,0001 AD: + 5,4 Monate	
Gesundheitszust	and						
EQ-5D VAS (MID 7 Punkte)	375	2,3 [1,9; 2,8] 224 (59,7)		189	3,7 [2,8; 4,6] 105 (55,6)		1,26 [0,99; 1,60] 0,056
	N ^d		Änderung zu Behandlungs zyklus 3° MW (SE) ^f	N ^d		Änderung zu Behandlungs zyklus 3 ^e MW (SE) ^f	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS (MD zu Behandlungs- zyklus 3 ggü. Studienbeginn) ⁹	270	79,3 (13,94)	-4,8 (1,05)	148	77,8 (15,41)	1,0 (1,78)	-4,4 [-7,0; -1,8] 0,001 Hedges'g: -0,34 [-0,54; -0,14] ^h

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nicht erhoben

Nebenwirkungen

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

Endpunkt	Rucaparib			Placebo ^a	Rucaparib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	Absolute Differenz (AD) ^c
trakts (UE, SOC)		344 (92,5)		146 (77,2)	AD: -1,7 Monate
Lichtempfindlich-	372	n. e.	189	n. e.	26,32
keitsreaktion (UE, PT)		68 (18,3)		1 (0,5)	[3,64; 190,22] 0,001 AD: n. b.
Geschmacks-	372	n. e.	189	n. e.	6,69
störung (UE, PT)		148 (39,8)		13 (6,9)	[3,79; 11,81] < 0,001 AD: n. b.
Erkrankungen des Blutes und des	372	n. e. [n. b.; n. b.]	189	n. e. [21,9; n. b.]	14,87 [4,70; 47,04]
Lymphsystems SOC (CTCAE- Grad ≥ 3)		95 (25,5)		3 (1,6)	< 0,001 AD: n. b.
Myelodysplasti-	372	n. e.	189	n. e.	n. b.
sches Syndrom (UE, PT)		2 (0,5)		0 (0)	
akute myeloische	372	n. e.	189	n. e.	n. b.
Leukämie (UE, PT)		1 (0,3)		0 (0)	

- ^a hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen
- ^b HR, KI, p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach HRD-Klassifikation, bestes Ansprechen auf das letzte platinbasierte Regime vor Beginn der Erhaltungstherapie und Intervall zwischen Beendigung des vorletzten platinbasierten Regimes und Krankheitsprogression.
- ^c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^d Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- ^e Ein Behandlungszyklus umfasste eine Dauer von 28 Tagen.
- f ANCOVA adjustiert für HRD-Klassifikation, bestes Ansprechen auf das letzte platinbasierte Regime vor Beginn der Erhaltungstherapie und Intervall zwischen Beendigung des vorletzten platinbasierten Regimes und Krankheitsprogression.
- g Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.
- h Berechnung des IQWIG basierend auf MD und KI der ANCOVA

Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA = Kovarianzanalyse; AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DRS-P: Diseaserelated symptoms subscale – physical; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen; FOSI: functional assessment of cancer therapy ovarian symptom index; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar;

Endpunkt		Rucaparib		Placebo ^a	Rucaparib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	Absolute Differenz (AD) ^c

n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; VAS = visuelle Analogskala; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

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

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

ca. 1 900 - 2 400 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rubraca® (Wirkstoff: Rucaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Juli 2019):

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

<u>Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)</u>

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

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

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

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

- 6. Anhang
- 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Veröffentlicht am Dienstag, 8. Oktober 2019 BAnz AT 08.10.2019 B4 Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Rucaparib (Erhaltungstherapie)

Vom 15. August 2019

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

1

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rucaparib wie folgt ergänzt:

Rucaparib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Mai 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Olaparib oder Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

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

Studie ARIEL3: Rucaparib vs. Placebo

Mortalität

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

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite



Veröffentlicht am Dienstag, 8. Oktober 2019 BAnz AT 08.10.2019 B4 Seite 2 von 4

Morbidität

Morbidität								
	Rucaparib			Placebo ^a			Rucaparib vs. Placebo	
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-Kl] Patienten mit Ereignis n (%)		HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c	
Progressionsfreies Überleber	1							
invPFS1 (PFS1 erhoben durch den Prüfarzt)	375	5 10,8 [8,3; 11,4] 234 (62,4)		189	5,4 [5,3; 5,5] 167 (88,4)		0,365 [0,295; 0,451] < 0,0001 AD: + 5,4 Monate	
Gesundheitszustand								
EQ-5D VAS (MID 7 Punkte)	375	2,3 [1,9; 2,8] 224 (59,7)		189	3,7 [2,8; 4,6] 105 (55,6)		1,26 [0,99; 1,60] 0,056	
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behand- lungs- zyklus 3° MW (SE) ^f	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behand- lungs- zyklus 3° MW (SE) ^f	MD [95 %-KJ] p-Wert ¹	
Gesundheitszustand								
EQ-5D VAS (MD zu Behandlungszyklus 3 gegenüber Studienbeginn) ⁹	270	79,3 (13,94)	-4,8 (1,05)	148	77,8 (15,41)	1,0 (1,78)	-4,4 [-7,0; -1,8] 0,001 Hedges'g: -0,34 [-0,54; -0,14] ^h	
			•0				Rucaparib vs.	
	Rucaparib Änderung		Placebo ^a Änderung			Placebo		
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	zu Behand- lungs- zyklus 3° MW (SE)	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	zu Behand- lungs- zyklus 3° MW (SE) ^f	MD [95 %-KI] p-Wert ^f	
Symptomatik								
DRS-P Subskala des FOSI-18 (MD zu Behandlungszyklus 3 gegenüber Studienbeginn) ⁹	273	29,3 (4,37)	-2,8 (0,33)	149	29,2 (4,89)	-0,5 (0,39)	-2,3 [-3,1; -1,5] < 0,001 Hedges'g: -0,57 [-0,78; -0,37] ^h	
Gesundheitsbezogene Leber	nsqualit	ät						
Nicht erhoben								
Nebenwirkungen								
	Rucaparib			Placebo ^a			Rucaparib vs. Placebo	
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit N Ereignis n (%)		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI) Patienten mit N Ereignis n (%)			HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD)°	
Unerwünschte Ereignisse (UE								
	372	372 0,1 [0,07; 0,10]		189	0,3 [0,16; 0,46]		-	
		372 (100)			182			

Veröffentlicht am Dienstag, 8. Oktober 2019 BAnz AT 08.10.2019 B4 Seite 3 von 4

		Rucaparib		Placebo ^a	Rucaparib vs. Placebo	
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c	
Schwerwiegende unerwünsc	hte Erei	gnisse (SUEs)				
	372	n. e. 83 (22,3)	189	n. e. 20 (10,6)	1,45 [0,88; 2,40] 0,143	
Schwere unerwünschte Ereig	nisse (C			20 (10,0)	0,140	
	372	5,1	189	42,0	4,33	
	0,2	[3,71; 7,79]		[21,98; n. b.]	[2,93; 6,40] < 0,001	
		222 (59,7)		30 (15,9)	AD: -36,9 Monate	
Abbruch wegen UEs						
	372	n. e. [38,1; n. b.]	189	n. e.	5,55 [2,00; 15,40] 0.001	
		61 (16,4)		4 (2,1)	AD: n. b.	
Spezifische unerwünschte Er	eignisse					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	372	13,8 [8,8; 19,2]	189	7,3 [5,9; 10,9]	0,74 [0,57; 0,96] 0,026	
(UE, SOC)		172 (46,2)		86 (45,5)	AD: +6,5 Monate	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	372	0,9 [0,7; 1,1]	189	3,8 [2,4; 5,7]	1,70 [1,36; 2,12] < 0,001	
(UE, SOC)		296 (79,6)		108 (57,1)	AD: -2,9 Monate	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, SOC)	372	0,1 [0,1; 0,2] 344 (92,5)	189	1,8 [1,1; 2,8] 146 (77,2)	2,22 [1,81; 2,72] < 0,001 AD: –1,7 Monate	
Lichtempfindlichkeits-	372	n. e.	189	n. e.	26.32	
reaktion (UE, PT)	512	68 (18,3)	103	1 (0,5)	[3,64; 190,22] 0,001 AD: n. b.	
Geschmacksstörung (UE, PT)	372	n. e.	189	n. e.	6,69 [3,79; 11,81]	
		148 (39,8)		13 (6,9)	< 0,001 AD: n. b.	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC (CTCAE-Grad ≥ 3)	372	n. e. [n. b.; n. b.]	189	n. e. [21,9; n. b.]	14,87 [4,70; 47,04]	
COO (OTOAL-GIAG 2 3)		95 (25,5)		3 (1,6)	< 0,001 AD: n. b.	
Myelodysplastisches Syndrom	372	n. e.	189	n. e.	n. b.	
(UE, PT)	070	2 (0,5)	100	0 (0)		
akute myeloische Leukämie (UE, PT)	372	n. e. 1 (0,3)	189	n. e. <i>0 (0)</i>	n. b.	
		1 (0,3)	1	0 (0)		

Hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen.
HR, KI, p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach HRD-Klassifikation, bestes Ansprechen auf das letzte platinbasierte Regime vor Beginn der Erhaltungstherapie und Intervall zwischen Beendigung des vorletzten platinbasierten Regimes und Krankheitsprogression.

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

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



Veröffentlicht am Dienstag, 8. Oktober 2019 BAnz AT 08.10.2019 B4 Seite 4 von 4

- e Ein Behandlungszyklus umfasste eine Dauer von 28 Tagen.
- ANCOVA adjustiert für HRD-Klassifikation, bestes Ansprechen auf das letzte platinbasierte Regime vor Beginn der Erhaltungstherapie und Intervall zwischen Beendigung des vorletzten platinbasierten Regimes und Krankheitsprogression.
- Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.
- b Berechnung des IQWIG basierend auf MD und KI der ANCOVA.

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 1 900 bis 2 400 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rubraca[®] (Wirkstoff: Rucaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Juli 2019):

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient			
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Rucaparib	106 668,82 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	·			
Olaparib	82 740,68 €			
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

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

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

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Februar 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Rucaparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter 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 Patienten-gruppen"

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 Ärztegesellschaften 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 (Erhaltungstherapie) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (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: 01.03.2019
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 03.06.2019
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.06.2019
- Beschlussfassung: Mitte August 2019
- · Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-03-01-D-444)

Modul 1

(PDF 420,0 kB)

Modul 2

(PDF 456,0 kB)

Modul 3

(PDF 1.002,3 kB)

Modul 4

(PDF 4,0 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,4 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Rucaparib (Rubraca®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), ist

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/446/

03.06.2019 - Seite 1 von 4

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 (Verf0) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verf0 des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.06.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 960,6 kB)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.06.2019
- Mündliche Anhörung: 09.07.2019
 Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2019 per E-Mail 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:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (Word 155,5 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 Ärztegesellschaften 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 24.06.2019 elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile Stellungnahme - Rucaparib - 2019-03-01-D-444). 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 RISFormat 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 wird am 09.07.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.03.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/446/

03.06.2019 - Seite 3 von 4



2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Juli 2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

<u>Ablauf</u>

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

35

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Clovis Oncology Germany GmbH	24.06.2019
Roche Pharma AG	19.06.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.06.2019
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie	
(NOGGO)	24.06.2019
AstraZeneca GmbH	24.06.2019
TESARO Bio Germany GmbH	24.06.2019

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			
Clovis Oncology Germany GmbH									
Friedmann, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja			
Schönermark, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein			
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein			
Lipus, Fr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein			
Roche Pharma AG									
Julian, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja			
Buhck, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja			
vfa - Verband Forschender A	vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.								
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			
Kumpf, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			
Deutsche Gesellschaft für Hä	imatologie ι	und Medizi	nische On	kologie (D	GHO)				
Lüftner, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein			
AstraZeneca GmbH									
Merens, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			
Specht, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein			
TESARO Bio Germany GmbH									
Haddad, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			
Borchardt-Wagner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein			

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

Datum	24.06.2019
Stellungnahme zu	Rucaparib, Rubraca®
Stellungnahme von	Clovis Oncology Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Stellungnahme von Clovis Oncology Germany GmbH (von nun an Clovis Oncology) bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®) zur Behandlung von Ovarialkarzinomen, die am 3. Juni 2019 auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht wurde.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierung zu den spezifischen Anmerkungen verwiesen.
Einführung	
Im Mai 2018 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) den Poly (ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) - Inhibitor Rucaparib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, unter bedingten Konditionen zugelassen. Im Januar 2019 folgte die Zulassung als Type-II Variation für Rucaparib, indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	
Rucaparib wird von Clovis Oncology, einem in 2009 gegründeten Biotechnologieunternehmen, vermarktet und ist das erste Produkt des Unternehmens mit US FDA und EMA Zulassung. Beide Indikationen wurden gemeinsam im März 2019 beim G-BA zur Nutzenbewertung	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
nach §35a SGB V eingereicht.	
Der therapeutische Wert von PARP-Inhibitoren	
Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung hohen Schweregrades, die aufgrund der anfänglich unspezifischen Symptomatik häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt dabei für die Patientinnen zwischen 20 und 40% (1, 2). Aufgrund der dynamischen Entwicklung im Therapiegebiet des Ovarialkarzinoms kam es innerhalb der letzten zwei Jahre zu Anpassungen des Therapiestandards. Dieser Wandel wird besonders in den deutschen Leitlinienempfehlungen, die erst im Januar 2019 aktualisiert und veröffentlicht wurden, und auf die darin verwiesenen therapeutischen Möglichkeiten für das Ovarialkarzinom ersichtlich (3, 4). Im Anwendungsgebiet stellen (Platin-basierte) Chemotherapien die bisher allgemeingültige Standardbehandlungsoption für Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar, während "beobachtendes Abwarten" in der Erhaltungstherapie, d.h. in den therapiefreien Intervallen, größtenteils indiziert war. Chemotherapien sind allerdings aufgrund ihres unspezifischen Wirkmechanismus mit starken Nebenwirkungen und mit großen Einschränkungen in den alltäglichen Aktivitäten und der Lebensqualität verbunden. Die Behandlungsmöglichkeiten mit Chemotherapien werden aufgrund der (kumulativen) Toxizitäten, Hypersensitivitäten und einem stetigen Wirksamkeitsverlust im Verlauf der Krankheit und der zunehmenden Anzahl an Folgetherapien immer weiter limitiert (5, 6). Folglich besteht sowohl bei der Rezidivtherapie als auch Erhaltungstherapie noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden, zielgerichteten Therapien mit handhabbaren	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Nebenwirkungen und einer hohen Wirksamkeit.	
Erhaltungstherapie (Indikation B):	
Die Durchführung einer Erhaltungstherapie stellt eine elementare Möglichkeit dar, die Zeit bis zum nächsten Progress und damit der nächsten Folgetherapie sowie das Gesamtüberleben der Patientinnen signifikant zu verlängern. In den letzten Jahren wurden für die Patientinnen neue Therapiemöglichkeiten eingeführt. Neue Erkenntnisse in der Pathomechanik der Krankheit und Indikationserweiterungen haben dazu beigetragen einen grundlegenden Wandel der bisher vorherrschenden therapeutischen Logik herbeizuführen. Die bisher geltende Praxis, Patientinnen nach einer Rezidivtherapie in eine palliative Situation des "beobachtenden Abwartens" zu entlassen, wurde abgelöst. Stattdessen wird in den Leitlinien eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren, zu denen auch Rucaparib gehört, empfohlen. Ziel ist, das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur nächsten (Chemo-)therapie und damit das Gesamtüberleben der Patientinnen signifikant zu verlängern. Dieser neue Therapiealgorithmus gibt den Patientinnen die Möglichkeit, das chemotherapiefreie Intervall und damit eine stabile Erkrankung solange wie möglich aufrechtzuerhalten. Daraus entsteht für die Nutzenbewertung ein methodisches Dilemma, da nunmehr eine nicht vorhandene Behandlung ("watchful waiting') mit einer aktiven Therapie verglichen werden muss.	
In der Erhaltungstherapie stand mit der Markteinführung des PARP-Inhibitors Olaparib (EMA Zulassung seit 2014) erstmals eine gerichtete Behandlungsmöglichkeit des Ovarialkarzinoms neben dem "beobachtenden Abwarten" zur Verfügung. Laut der aktuellen S3-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Leitlinie soll "bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie [] eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden." Patientinnen können dabei mittlerweile eine Erhaltungstherapie mit den PARP-Inhibitoren Niraparib (300mg/d) oder Olaparib (Tabletten 600mg/d) oder Rucaparib (1.200mg/d) erhalten. Die Entscheidung zwischen den Medikamenten sollte nach Erwägung des Nebenwirkungsprofils und der Patientinnenpräferenz erfolgen (4). Damit lösen PARP-Inhibitoren laut deutscher Leitlinie offiziell als neuer Therapiestandard in der Erhaltungstherapie das beobachtende Abwarten ab (3).	
Insbesondere für das Gesamtüberleben konnten PARP-Inhibitoren, im Speziellen Olaparib (Lynparza®), zeigen, dass eine aktive Erhaltungstherapie einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber dem beobachtenden Abwarten besitzt. In der Nutzenbewertung von Olaparib geht der G-BA von einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer aus und erkennt den therapeutischen Wert von PARP-Inhibitoren an, mit Verweis auf den positiven Effekt den die Therapie auf das Gesamtüberleben der Betroffenen hat (7, 8).	
Mit Rucaparib steht nun ein neuer PARP-Inhibitor für Patientinnen mit Ovarialkarzinom als Erhaltungstherapie zur Verfügung. Rucaparib weist aufgrund seiner Eigenschaften ein anderes Sicherheits-/Tolerabilitätsprofil als vergleichbare Therapien in der Indikation auf und stellt insbesondere auch vor diesem Hintergrund eine wertvolle Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten dar. Bereits zum jetzigen Zeitpunkt zeigen die intermediären Auswertungen zum progressionsfreien Überleben (PFS) und der Zeit bis zu einer weiteren Folgetherapie (meist platinhaltiger Chemotherapien) (TFST) signifikante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Rucaparib. Die mediane Zeit	

Allerana sina Aramandu va r	Funchair work Duffman
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
bis zu einem ersten Progress betrug für Patientinnen unter Rucaparib 10,8 Monate (95%-KI [8,3; 11,4]) und für mit Placebo behandelte Patientinnen 5,4 Monate (95%-KI [5,3; 5,5]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib (HR 0,365; 95%-KI [0,296; 0,451]; p < 0,0001) und ging mit einer Risikoreduktion für Tod oder eine Krankheitsprogression oder Tod von ca. 63% einher. Ebenso konnte ein medianes Gesamtüberleben von 29,6 Monaten für Rucaparib gezeigt werden, mit einem numerischen Vorteil gegenüber der Placebo-Behandlung im Hazard Ratio. Obwohl eine aktive Therapie verglichen mit einem passiven Abwarten naturgemäß mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein kann, konnte bereits ein Zusatznutzen für PARP-Inhibitoren aufgrund von langfristigen OS-Daten durch den G-BA bestätigt werden (7). Vor diesem Hintergrund leitete das IQWiG noch keinen Zusatznutzen für Rucaparib ab, da die Daten zum Gesamtüberleben noch nicht aussagekräftig sind (9). An den Daten aus der vorliegenden RCT ARIEL 3 lassen sich jedoch bereits statistisch signifikante Vorteile im Bereich des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Folgetherapie ablesen, die, aus Sicht von Clovis Oncology, den positiven Trend im Bereich Gesamtüberleben unterstützen. Zum Zeitpunkt des 3. Juni 2019 ist bekannt, dass 290 Patientinnen, also insgesamt 51,4% der Patientinnen, bereits verstorben sind. Im Vergleich dazu betrug das OS im April 2017 erst 22% und im Dezember 2017 30%. Die finalen OS-Daten bleiben weiterhin verblindet und werden abschließend nach dem Erreichen der 70%-Eventrate ausgelesen und für das finale OS ausgewertet werden.	
Rezidivtherapie (Indikation A):	In Bezug auf die Anmerkungen zu Indikation A – Rezidivtherapie wird

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
Aligenteine Alimerkung	
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Rezidivtherapie ist Rucaparib als erster PARP-Inhibitor und damit als erstes Produkt seiner Klasse seit Mai 2018 zur Behandlung des rezidivierten, platinsensitiven Ovarialkarzinoms bei Patientinnen mit BRCA-Mutation durch die EMA zugelassen. Laut der aktuellen S3-Leitlinie kann "bei Patientinnen mit platin-sensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade Ovarialkarzinoms mit 2 oder mehr platinhaltigen Vortherapien, die nicht mehr für eine platinhaltige Rezidivtherapie geeignet sind, [] eine Mono-Therapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden.", wobei explizit Rucaparib als alleinige Therapie mit Zulassung genannt wird (4).	auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-438 verwiesen.
Rucaparib stellt in dieser Indikation eine zielgerichtete therapeutische Möglichkeit dar, die bei guter Verträglichkeit eine wirksame Reduktion der Tumorlast erlaubt. So deckt Rucaparib speziell den therapeutischen Bedarf von Patientinnen mit rezidiviertem, high-grade Ovarialkarzinom, die aufgrund eines stetigen Wirksamkeitsverlusts Platin-basierter Therapien, Platin-assoziierter Toxizitäten und Überempfindlichkeitsreaktionen keine weitere Platin-basierte Therapie tolerieren oder diese aus persönlichen Gründen ausschließen.	
Der Paradigmenwechsel in der Therapielandschaft des Ovarialkarzinoms verdeutlicht sich also neben publizierten Meinungen (10, 11) ganz konkret anhand der neuen Leitlinie und in dem am 15. Mai 2019 veröffentlichte Konsensus Paper (3, 4). Insbesondere in der Erhaltungstherapie wird eine Therapiepause (beobachtendes Abwarten) als Standard of care bei einem platin-sensitiven high-grade Ovarialkarzinom, das vollständig oder partiell auf eine platinhaltige Chemotherapie anspricht, aufgrund der positiven und weiterhin vielversprechenden Ergebnisse im Bereich Gesamtüberleben abgelöst	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
durch die Empfehlung, allen geeigneten Patientinnen eine aktive Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren, wie bspw. Rucaparib, anzubieten (4).	
Bisherige Datenlage und Ausblick	
Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Erhaltungstherapie (Indikation B) wurde die ARIEL 3, eine fortlaufende, 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, epithelialem Ovarial-, Eierleiter- oder primärem Peritonealkarzinom, herangezogen.	
Ein Datenschnitt erfolgte am 15. April 2017, ein weiterer Datenschnitt für die Evaluierung der Zeit bis zu einem zweiten Progress (PFS2) und für die Evaluierung der Sicherheit/ Verträglichkeit erfolgte am 31. Dezember 2017, die Studie ist weiterhin fortlaufend. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde im Studienprotokoll die Zeit bis zu einem ersten Krankheitsprogress, festgestellt durch den Prüfarzt (invPFS) nach RECIST v1.1, gewählt. Als weitere Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, irrPFS, PFS2, TFST, TSST, CFI, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und Sicherheit/ Verträglichkeit definiert.	
Die erste Patientin wurde am 7. April 2014 und die letzte Patientin am 19. Juli 2016 in die jeweiligen Studienarme der ARIEL 3 randomisiert. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts am 31. Dezember 2017 befanden sich 36,8% der Rucaparib-behandelten Patientinnen und 9% der Placebo-Patientinnen bereits über 12 Monate in Behandlung und	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patientinnen lag bei 40 Monaten, bei einer Gesamtdauer der Studie von 44 Monaten zu diesem Zeitpunkt.	
Im Rahmen unserer Verpflichtungen gegenüber der <i>marketing authority</i> stellen wir als Unternehmer der EMA regelmäßige Periodic Safety Update Reports (PSUR) zur Verfügung, die zuletzt im November 2018 überprüft wurden. Hier ist anzumerken, dass die Erneuerung genehmigt wurde, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Rucaparib weiterhin positiv ist, Rucaparib ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist und keine neuen Bedenken festgestellt wurden. Neben den regelmäßigen Updates für die EMA, sind für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib die finalen Studienergebnisse zum Gesamtüberleben von ARIEL 3 ausstehend, deren Einreichung bei der EMA derzeit für den 31. Dezember 2022 geplant ist (12). Stand Juni 2019 habe sich mehr als 3.500 Patientinnen in eine Rucaparib-Behandlung begeben, seitdem das Medikament im Dezember 2016 in den USA initial gelauncht wurde.	
Betrachtet man die bis dato unreifen Daten für das Gesamtüberleben für die ARIEL 3 Studie im Hinblick auf die bereits erreichten positiven Effekte einer PARP-Inhibitor Erhaltungstherapie (Olaparib, Studie19), ist davon auszugehen, dass auch Rucaparib einen positiven Vorteil für das Gesamtüberleben der Patientinnen erreichen kann (8). Insbesondere, da die ARIEL 3 Studie die insgesamte OS-Beobachtungsdauer der Olaparib Studien erst noch erreichen wird. Wir bestätigen, dass sich von den derzeit noch lebenden und in aktiver Behandlung befindlichen Patientinnen, 38 Patientinnen in Rucaparib-Behandlung befinden und lediglich eine Patientin unter Placebo noch keinen Progress oder eine Toxizität erlitten haben, seitdem sie in die	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie eingeschlossen wurden. Die Gesamtüberlebensdaten bleiben verblindet nach der primären Endpunktanalyse. Derzeit kann man davon ausgehen, dass sich diese Patientinnen bereits mindestens 35 Monate in Behandlung befinden, da die letzte Patientin am 19. Juli 2016 in die Studie aufgenommen wurde. Die ARIEL 3 Studie wird, wie <i>a priori</i> geplant, erst zum Zeitpunkt des Erreichens der 70% Eventrate entblindet und final ausgewertet werden.	
Für die Rezidivtherapie wurden für die Bewertung des Zusatznutzens die pivotalen Zulassungsstudien ARIEL 2 (Datenschnitt vom 29. Februar 2016) und Studie 10 Teil 2A (Datenschnitt vom 30. November 2015) verwendet, sowie eine integrierte Wirksamkeitsanalyse (IEA; Datenschnitt vom 10. April 2017). Zusätzlich wurde im Dossier ein deskriptiver Vergleich von Rucaparib gegenüber der Monotherapie mit Topotecan bzw. PLD basierend auf der IEA und zwei weiteren Studien (Gordon et al. (13) und Kaye et al. (14)) dargestellt.	
Ein neuer Datenschnitt vom 29. April 2016 der ARIEL 2 und Studie 10 wurde nach Einreichung des Dossiers verfügbar und wird im Rahmen dieser Stellungnahme im nachfolgenden Abschnitt eingereicht. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse des neuen Datenschnitts die bereits im Dossier dargestellten Ergebnisse, sodass keine Änderung bei der Ableitung des Zusatznutzens gemäß Dossier erforderlich ist.	
Indikation A: Aktualisierte Datenlage	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Clovis Oncology Inc. hat am 19. Dezember 2016 die US FDA Zulassung für den Wirkstoff Rucaparib für die Behandlung von erwachsenen Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation, die mit zwei oder mehr vorherigen Chemotherapielinien behandelt wurden, erhalten. Die EMA Zulassung folgte am 23. Mai 2018.	auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-438 verwiesen.
Für die Zulassungen wurden Studiendaten der ARIEL 2 und Studie 10 als Evidenzgrundlage eingereicht. Die <i>a priori</i> geplanten Datenschnitte für die zwei Studien erfolgten am 29. Februar 2016 für die ARIEL 2 (Studienbericht vom 3. Juni 2016) und am 30 November 2015 für die Studie 10 Phase 2A (Studienbericht vom 24. Mai 2016). Diese Studienberichte bildeten die Grundlage für die Zulassung bei der FDA.	
Für die Zulassung bei der EMA wurden zwei aktualisierte Datenschnitte als Evidenzgrundlage eingereicht. Diese Datenschnitte erfolgten, um der EMA die neuesten Daten zukommen zu lassen, die zu diesem Zeitpunkt generiert werden konnten. Beide Datenschnitte erfolgten wenige Monate nach den ersten <i>a priori</i> geplanten Datenschnitten. Am 29. April 2016 (Studienbericht vom 11. Oktober 2016) wurde ein Datenschnitt für die ARIEL 2 vorgenommen, für Studie 10 erfolgte ein weiterer Datenschnitt am 29. April 2016 (Studienbericht vom 3. Oktober 2016).	
Clovis Oncology hat für die Nutzenbewertung von Rucaparib in der Indikation A initial die <i>a priori</i> -definierten Datenschnitte für das Dossier herangezogen. Aufgrund der Verfügbarkeit der aktualisierten Studienberichte, reichen wir in Absprache mit dem G-BA die aktualisierten Studienergebnisse zu den im Dossier präsentierten	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkten im Zuge des Stellungnahmeverfahrens in einem separaten Dokument und den Primärquellen ein. Aufgrund des geringen Abstands zwischen dem initialen und dem aktualisierten Datenschnitt von zwei Monaten für die ARIEL 2 und fünf Monaten für die Studie 10, konnten keine nennenswerten Unterschiede bei der Sicherheit und Verträglichkeit oder der Mortalität festgestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
Stellung	gnahme zu spezifischen Aspekten des IQWiG-Berichts Nr. 775 (Au	ftrag A19-23)
Indikati	on B, Erhaltungstherapie	
	Das IQWiG bezieht sich auf die geplante Nachbeobachtung in der Studie ARIEL 3 und die daraus resultierende potenziell hohe informative Zensierung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen aufgrund der limitierten Beobachtungszeiten.	
S.16,	Zitate:	
25-30	"Die Beobachtungszeiten für die in der Studie ARIEL-3 erhobenen Endpunkte sind abgesehen vom Endpunkt Gesamtüberleben und einzelner spezifischer UEs systematisch verkürzt, da die Erhebung lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) vorgesehen war. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es jedoch erforderlich, dass alle Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden."	
S.40, 16-20	"Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen werden lediglich bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben und die meisten Behandlungsabbrüche in der Studie ARIEL-3 erfolgen aufgrund von Krankheitsprogression (ca. 72 % im Rucaparib-Arm und ca. 91 % im Placeboarm), wobei die Krankheitsprogression signifikant früher im Placeboarm auftritt. Dieser Abbruchgrund ist potenziell	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
S.40,	informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte."	
24-27;	"Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und der Endpunkte zu spezifischen UEs aufgrund der potenziell informativen Zensierung als hoch eingestuft. "	
	Anmerkung:	
	Der Einschätzung des IQWiG stimmt Clovis Oncology prinzipiell zu, da aufgrund der informativen Zensierung die Kaplan-Meier Plots nicht interpretiert und auch die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht bestimmt werden können, muss das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft werden. Das Cox-Modell und insbesondere die Schätzung des Hazard Ratio ist davon jedoch nicht betroffen. Das Studiendesign und die darin festgelegte Beobachtungsdauer stellen dabei ein standardisiertes Vorgehen bei onkologischen Erkrankungen dar und weiterführende Informationen wurden in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll und den regulatorischen Anforderungen nicht aufgenommen.	Abgesehen vom Endpunkt Gesamtüberleben erfolgt die Nachbeobachtung der Endpunkte bis 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation. Im Rucaparib-Arm beträgt die
	Vorgeschlagene Änderung: Die Anpassungen des IQWIGs werden angenommen und keine weiteren Änderungen vorgeschlagen.	Behandlungsdauer 8,3 Monate im Median, im Placebo-Arm 5,5 Monate.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Das IQWiG bezieht sich auf die Limitationen bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der ARIEL 3 Studie und die daraus resultierende hohe Verzerrung.	
0.44	Zitate:	
S.14, 33-35	"Die eingeschlossene Studie ARIEL-3 war zwar nicht ausgelegt auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten. Die Studie ist dennoch mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet."	
S.38, 33-35	"Die Studie ARIEL-3 wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Aspekte in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt."	
S.47, 3-8	"Abweichend vom pU wurde die Aussagekraft der Nachweise in der vorliegenden Bewertung insgesamt als ausreichend für einen Anhaltspunkt bewertet. Dies ist dadurch begründet, dass die Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2.2) in der eingeschlossenen Studie ARIEL-3 insgesamt für alle Endpunkte zu einer niedrigen Aussagesicherheit führen."	
		In der Studie ARIEL3 sind regelmäßige Untersuchungen anhand

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Anmerkung: In Anbetracht der Operationalisierung des "beobachtenden Abwartens", wird der Begründung des IQWiG zugestimmt, dass aufgrund der potenziellen Verzerrung durch die limitierte Deckungsgleichheit der Placebo-Kontrolle und des beobachtenden Abwartens eine Anpassung der Aussagesicherheit der ARIEL 3 Studie vorgenommen werden kann und in der Gesamtheit lediglich von einem "Anhaltspunkt" ausgegangen wird. Wie auch das IQWiG sehen wir den Placebo-Arm der ARIEL 3 Studie als repräsentative Kontrolle, im Sinne des beobachtenden Abwartens, um einen Zusatznutzen für Rucaparib in diesem Anwendungsgebiet ableiten zu können.	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
	Vorgeschlagene Änderung:	beobachtendes Abwarten gewertet.
	Die Anpassungen vom IQWIG werden angenommen und keine weiteren Änderungen vorgeschlagen.	
	Das IQWiG bezieht sich auf die Definition und Operationalisierung des beobachtenden Abwartens und die Annäherung des Placebo- Arms der ARIEL 3 an beobachtendes Abwarten als zVT.	
S.15, 11-25	Zitate:	
20	"Demgegenüber ist als Annäherung an Beobachtendes Abwarten	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14, 20-27	zu werten, dass der Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression (diagnostiziert mittels Bildgebung) deutlich vor dem Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie lag. [So betrug im Rucaparib-Arm die Zeitdauer bis zum Erreichen des primären Endpunkts PFS im Median 10,8 Monate, während die Zeitdauer bis zur Einleitung der ersten Folgetherapie nach Abbruch der Studienbehandlung im Median 12,5 Monate betrug. Im Placeboarm betrug die Zeitdauer bis zum Erreichen des primären Endpunkts PFS im Median 5,4 Monate, während die Zeit bis zur Einleitung der ersten Folgetherapie nach Abbruch der Studienbehandlung im Median 7,4 Monate betrug.] Insgesamt lag also zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression mittels Bildgebung und der Einleitung einer Folgetherapie in beiden Behandlungsarmen eine Zeitspanne von etwa 2 Monaten. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Entscheidung über die Weiterversorgung von Patientinnen mit Folgetherapien nicht allein auf der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression mittels Bildgebung beruhte. In den Studienunterlagen finden sich jedoch keine Informationen darüber, inwiefern die Einleitung einer Folgetherapie an das Vorliegen von Krankheitssymptomatik geknüpft war." "Die S3-Leitlinie empfiehlt dazu im Kern eine symptomorientierte Herangehensweise ohne regelmäßige Untersuchungsintervalle. Von einer routinemäßigen apparativen Diagnostik und Markerbestimmung wird bei symptomfreien Patientinnen abgeraten. Stattdessen wird eine körperliche und gynäkologische Untersuchung empfohlen. Ist dennoch bei asymptomatischen	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Patientinnen ein erhöhter Cancer-Antigen-125 (CA-125)-Spiegel gemessen worden, soll dieser nicht ausschlaggebend für die Diagnose eines Rezidivs sein, sondern in Absprache mit der Patientin über weitere Diagnostik entschieden werden."	
	Anmerkung:	
	Basierend auf der vorgelegten Evidenz hat das IQWiG korrekt wiedergegeben, dass nachdem bei einer Patientin ein Progress festgestellt wurde, sowohl in der Placebo-Gruppe wie auch in der Rucaparib-Gruppe durchschnittlich 2 Monate lagen, bis eine andere Folgetherapie (der größte Anteil an Patientinnen in beiden Gruppen erhielt eine platinbasierte Chemotherapie) initiiert wurde. Diese Spanne entspricht dabei, nach Auffassung von Clovis Oncology, dem Zeitraum, den die betroffenen Patientinnen und behandelnden Ärzte nahezu regelmäßig benötigen, um den Krankheitsprogress zu bestätigen und eine entsprechende Beratung über die möglichen Folgetherapien aufzuzeigen und sich patientenindividuell über die optimale nachfolgende Behandlung zu entscheiden. Innerhalb dieser 2 Monate ist demnach davon auszugehen, dass eine patientenindividuelle Entscheidungsphase über das weitere Vorgehen stattfindet, bevor die Patientinnen in die erneuten, durchaus belastenden Therapiezyklen (Rezidivtherapien) einsteigen.	
	Des Weiteren stimmen wir der Aussage des IQWiG zu, dass die Feststellung eines Progresses nicht rein auf Basis der radiologischen Scans getroffen wurde. Vielmehr wurde bei den	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienvisiten durch den Prüfarzt ein ganzheitliches klinisches Bild über den Zustand der Patientinnen gewonnen und mit in die Beurteilung einer Progressfeststellung aufgenommen. Neben den Angaben über die Patientenhistorie und die körperlichen Untersuchungen wurde bei jeder Visite der CA-125 Spiegel überprüft, sodass dem Prüfarzt Veränderungen bekannt waren und diese in die Beurteilung der radiologischen Scans einfließen konnten. In den Leitlinien wird bei asymptomatischen Patientinnen bei Rezidivverdacht, der auf einem erhöhten CA-125-Wert begründet ist, empfohlen, dass weitere diagnostische Vorgehen individuell mit der Patientin zu diskutieren. Nach einer anfänglichen Symptomatik sind gynäkologische Untersuchungen und auch apparative Maßnahmen in den Leitlinien festgehalten, die in die Diagnostik mit einbezogen werden sollen. Das Vorgehen der Prüfärzte in den Studienvisiten orientierte sich demnach an den deutschen Leitlinienempfehlungen (4), jedoch in regelmäßigen und geplanten Abständen der Visiten per protocol. Auf Basis dieser Einschätzung lassen sich auch die Abweichungen zwischen dem investigator-assessed PFS (invPFS) und independent radiology reviewed PFS (irrPFS) erklären, da der Prüfarzt gegenüber den unabhängigen Ärzten ein breiteres Bild über den physischen und psychischen Zustand der Patientinnen besitzt. Die Daten zeigen, dass der Prüfarzt (invPFS) den Beginn eines Progresses zeitlich früher erkannte und dokumentierte als die unabhängigen Reviewer (irrPFS). Die vorgelegte Evidenz unterstützt demnach die Einschätzung des IQWiG und dies erklärt zudem die vorliegende Differenz zwischen den ergänzenden	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

0.11	S. II	
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Analysen zum irrPFS und invPFS.	hinweist, dass nicht alleine die Diagnose eines Progresses mittels bildgebender Verfahren ausschlaggebend für die weitere Therapie
	Vorgeschlagene Änderung:	der Patientinnen ist. Somit wird das Vorgehen in der Studie ARIEL3 als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
	Die Anpassungen vom IQWIG werden angenommen und keine weiteren Änderungen vorgeschlagen.	beobachtendes Abwarten gewertet.
	Das IQWiG begründet die "bedingte Zulassung" durch die EMA für den Wirkstoff Rucaparib in der Indikation der Erhaltungstherapie darin, dass diese rein auf Basis der positiven Effekte für den Endpunkt PFS, jedoch ohne Berücksichtigung reifer Daten für das Gesamtüberleben, erteilt wurde.	
S.14,	Zitat:	
5-9	"Da die European Medicines Agency (EMA) die Auswertungen für	
	das Gesamtüberleben aus dem Datenschnitt vom 15.04.2017	
	aufgrund des hohen Anteils an zensierten Patientinnen als nicht aussagekräftig einschätzt und positive Effekte maßgeblich auf den	
	Endpunkt PFS beschränkt waren, wurde für Rucaparib eine	
	bedingte Zulassung erteilt. Der pU erhielt die Auflage, Daten aus	
	der finalen Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben vorzulegen, auf deren Basis dann eine endgültige Beurteilung erfolgen soll.	
	Dieses Vorgehen entspricht Empfehlungen der European Society	
	for Medical Oncology (ESMO)- Konsenskonferenz von 2017.	
	Demnach sind Ergebnisse zum PFS stets gemeinsam mit Ergebnissen zu anderen Endpunkten wie patientenberichteten	
	Ligoniissen zu anderen Endpunkten wie patientenbenchteten	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Endpunkten zu interpretieren [6]. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum PFS wird hingegen als nicht sachgerecht bewertet."	
	Anmerkung:	
	"The European Commission granted a Conditional Marketing Authorization (CMA) for oral rucaparib as monotherapy treatment of adult patients with platinum sensitive, relapsed or progressive, breast cancer gene (BRCA) mutated (germline and/or somatic), high-grade epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC), or primary peritoneal cancer (PPC), who have been treated with two or more prior lines of platinum-based chemotherapy, and who are unable to tolerate further platinum based chemotherapy in May 2018." (12) Die bedingte Zulassung EMA basiert primär auf den vorgelegten Ergebnissen für Rucaparib als Rezidivtherapie (15).	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Die Aussage des IQWiG gibt den Bezug für die Gründe der bedingten Zulassung nicht korrekt wieder. Es sind jedoch keine Änderungen erforderlich.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG bezieht sich auf die noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben in der ARIEL 3 Studie und verweist auf den noch ausstehenden und abschließenden Datenschnitt im Jahr 2022, auf Basis dessen die finale Auswertung der dargestellten Endpunkte stattfinden müsse.	
S.7, 23-25	Zitate: "Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt."	
S.14, 3-15	"Der Zeitpunkt der finalen Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ARIEL-3 ist vorgesehen, sobald 70 % der Studienpatientinnen verstorben sind. Laut Angaben im EPAR wird dieser Zeitpunkt voraussichtlich im Jahr 2022 erreicht. []. Der pU erhielt die Auflage, Daten aus der finalen Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben vorzulegen, auf deren Basis dann eine endgültige Beurteilung erfolgen soll. Dieses Vorgehen entspricht Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO)- Konsenskonferenz von 2017. Demnach sind Ergebnisse zum PFS stets gemeinsam mit Ergebnissen zu anderen Endpunkten wie patientenberichteten Endpunkten zu interpretieren [6]. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum PFS wird	

Stellunghermer. Clovis Oncology Germany Gribh		
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	hingegen als nicht sachgerecht bewertet."	
	Anmerkung:	Gesamtüberleben
	Der finale Datenschnitt der ARIEL 3 Studie ist eine eventgetriebene Auswertung zum Gesamtüberleben und steht an, wenn 70% der Studienpatientinnen verstorben sind. Die finale Analyse wird derzeit im Jahr 2022 erwartet (12). Die bisher hohe Anzahl an zensierten Patienten geht damit einher, dass zum Zeitpunkt des präsentierten Datenschnitts mehr als 30% der Patientinnen noch am Leben war und daher dieser Anteil bei der Auswertung des intermediären Datenschnitts zensiert wurde.	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. []
	Da es sich bei der ARIEL 3 um eine laufende Studie handelt, werden fortlaufend Daten zum Gesamtüberleben gesammelt. Die letzte Patientin wurde im Juli 2016 in die ARIEL 3 eingeschlossen. 39 Patientinnen befanden sich am 3.Juni 2019 noch in Studienbehandlung, davon 38 Patientinnen mit Rucaparib and 1 Patientin mit Placebo, 290 Patientinnen waren zum Zeitpunkt 3.	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses [] 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.
	Juni 2019 verstorben, weitere 235 wiederum befinden sich in der Langzeitbeobachtung von insgesamt 274 Patientinnen, die derzeit noch am Leben sind. Die bisher unreifen Daten für das Gesamtüberleben, verursacht durch die hohe Anzahl an	Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA Daten der finalen Analyse zum Gesamtüberleben bis zum 31. Dezember 2022 vorzulegen.
	Patientinnen, die seit 2016 von der Teilnahme an der ARIEL 3 Studie profitieren und noch am Leben sind, spiegeln den langfristigen Nutzen wider. Wir gehen davon aus, dass dieser Effekt durch die Erhaltungstherapie mit Rucaparib erzielt wurde. Dabei hat eine signifikante Anzahl von Patientinnen das mediane OS von	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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zelle	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	70% noch nicht erreicht. Derzeit ist der Wert von 51,4% mit 290 verstorbenen Patientinnen erreicht.	Auflagen der Befristung
	Die noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben hatten zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (April 2017) noch keine statistische Signifikanz erreicht, der positive Trend zugunsten einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib ist allerdings erkennbar durch die	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.
	oben genannten Daten vom 3. Juni 2019.	Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. April 2023 wird als angemessen erachtet.
	Vorgeschlagene Änderung: Clovis Oncology bestätigt die Aussagen des IQWiG hinsichtlich der derzeitig noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben in der ARIEL 3 Studie und geht ebenso davon aus, dass auf Basis der finalen OS Daten eine aussagekräftigere Interpretation der Gesamtergebnisse ermöglicht wird. Weitere Änderungen sind nicht vorzunehmen.	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.
	Das IQWiG begründet in der Nutzenbewertung, warum die präsentierten Endpunkte zum progressionsfreien Überleben 1 und 2 aufgrund der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant anzuerkennen sind.	
	Zitate:	
S.41, 18-20	"In der vorliegenden Operationalisierung wird das PFS1 somit nicht als patientenrelevant angesehen. Der Endpunkt wird nicht für die	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	vorliegende Nutzenbewertung herangezogen."	
27-31	"Es finden sich in den Studienunterlagen jedoch keine Informationen zu den zugrunde liegenden Progressionsgründen für das PFS2. Somit kann nicht abgeschätzt werden, wie viele der in der Studie ARIEL-3 dokumentierten PFS2-Ereignisse auf einen symptomatischen Progress zurückzuführen waren. Das PFS2 in der vorliegenden Operationalisierung wird somit ebenfalls nicht patientenrelevant angesehen."	
32-35	"Abgesehen davon sollen gemäß Empfehlungen der ESMO- Konsenskonferenz von 2017 Ergebnisse zum PFS stets nur gemeinsam mit Ergebnissen zu anderen Endpunkten wie patientenberichteten Endpunkten interpretiert werden. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum PFS wird hingegen als nicht sachgerecht eingeschätzt."	
	Anmerkung:	
	In der ARIEL 3 Studie konnte ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben unter Rucaparib-Therapie im Vergleich zu Placebo erreicht werden. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug dabei 10,8 Monate für die Rucaparib-Gruppe und 5,4 Monate für die Placebo-Gruppe. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant (HR= 0,365 [0,295; 0,451], p < 0,0001). Ein wesentliches Ziel der Erhaltungstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist es, den Patientinnen eine klinisch bedeutsame Verlängerung des Überlebens zu verschaffen,	

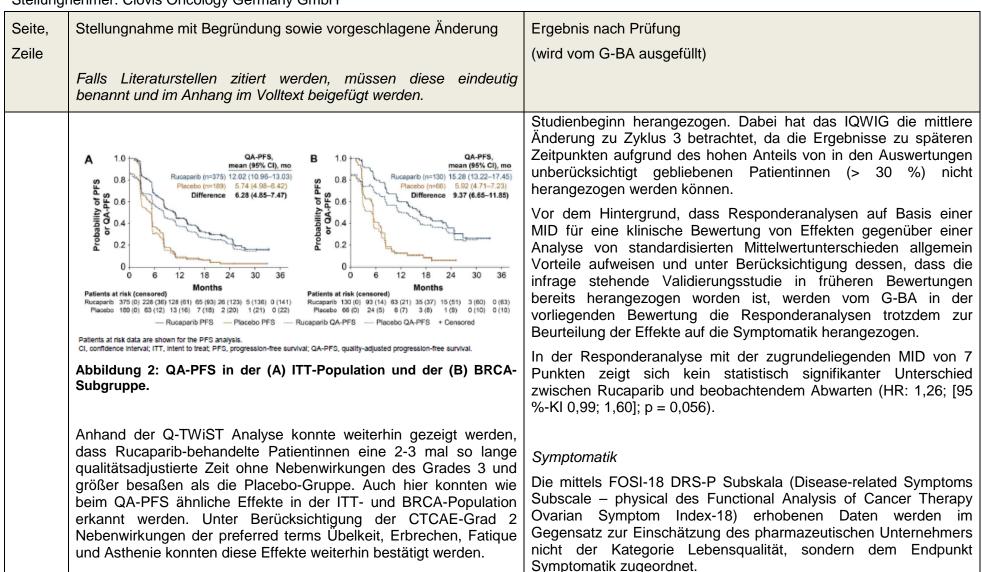
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	ohne eine wesentliche Minderung der Lebensqualität in Kauf nehmen zu müssen. Dabei vertreten wir die Meinung, dass ein verlängertes PFS als eine für die Patientin relevante Größe angesehen werden sollte. In der auswegarmen und belastenden Situation des Ovarialkarzinoms, stellt ein erneuter Progress der Erkrankung, der in stetig kürzer werdenden Abständen zu den vorherigen Therapien eintritt, eine wesentliche Belastung für die Betroffenen und auch Angehörigen dar. Die Entscheidung für die Initialisierung einer erneuten Folgetherapie bedeutet einen belastenden Schritt im Leben der Patientinnen. Ein früherer Beginn einer Folgetherapie ist nach gegenwärtiger Datenlage nicht mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden, sondern führt vielmehr zu einer früheren Verschlechterung der Lebensqualität (4). Die Verlängerung progressionsfreier Intervalle zwischen den verschiedenen Chemotherapien ist für die Patientinnen von größter Bedeutung, da die Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie, einschließlich der damit assoziierten Belastungen, verzögert wird. Neben der Reduktion der notwendig werdenden Chemotherapielinien im Leben der Patientinnen, wird zudem das Ansprechen auf nachfolgende Behandlungen maßgeblich durch das progressionsfreie Intervall nach der vorangegangenen Behandlung beeinflusst (4, 16). Demnach besitzt die verbleibende Zeit zwischen einer Zweitlinientherapie und einem Progress eine hohe psychologische und klinische Bedeutung. Angesichts der hohen Krankheitslast und der Unheilbarkeit des rezidivierten Ovarialkarzinoms, was für die Patientinnen eine lebenslange Wiederkehr der Krankheit und eine stetige Belastung	

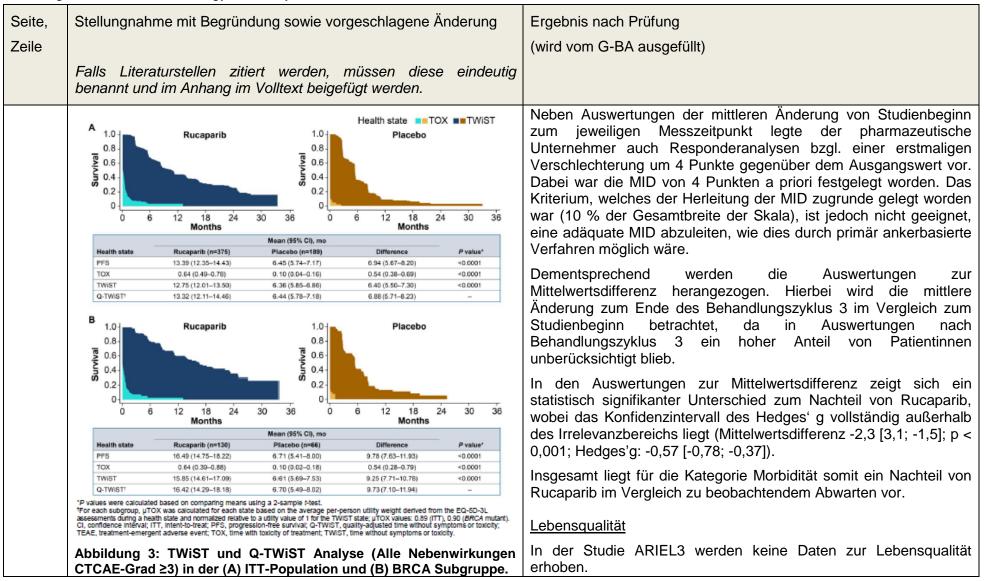
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	durch Folgetherapien bedeutet, sind progressions- und chemotherapiefreie Intervalle für die Patientinnen von hohem Wert. Aufgrund der anfänglich unspezifischen Symptomatik wird ein erneuter Progress häufig erst in weiter fortgeschrittenen Stadien erkannt, wenn sich der Tumor bereits weiter ausgebreitet hat.	
	Wenngleich zur Entscheidung über die Initiierung einer Folgetherapie ebenso der symptomatische Krankheitszustand betrachtet wird, ist der Beginn einer Folgetherapie ohne einen zuvor radiologisch bestätigten Progress in der klinischen Versorgungsrealität undenkbar. Hier vertreten wir ebenso die unterstützende Auffassung, dass Progress-bedingt auftretende Symptome nicht immer leicht von therapieassoziierten Nebenwirkungen differenziert werden können, und eine nachfolgende Therapie meist nicht rein auf Basis der Symptomatik initiiert werden kann.	
	Der Beginn einer erneuten Chemotherapie, in Form einer meist hoch zytotoxischen Kombinationstherapie, ist für die Patientinnen mit einer abermaligen Belastung durch teilstationäre Infusionsbehandlungen, die Notwendigkeit von Voruntersuchungen und vor allem mit den assoziierten Nebenwirkungen verbunden. Entsprechend sind neben dem progressionsfreien Überleben auch die Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie und das chemotherapiefreie Intervall hoch relevant und eindeutig als patientenrelevant zu erachten.	
	Die Bestimmung einer Krankheitsprogression für die Operationalisierung PFS2 erfolgte ebenso wie das PFS1 nicht	

0 ''	O. II	E
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	eingeschränkt auf einem Kriterium, sondern auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST, auf Basis eines erhöhten CA-125-Spiegels oder aufgrund von (nicht näher definierter) Symptomatik. Die Zeit bis zur zweiten Progression stellt dabei einen unterstützenden Nachweis einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des PFS1 dar und erlaubt festzustellen, ob der therapeutische Nutzen von fortwährender Bedeutung über die erste Progression hinaus bis hin zu nachfolgenden Therapielinien ist. Entsprechend wird PFS2 als klinisch bedeutsamer intermediärer Endpunkt betrachtet, welcher einen Zusammenhang zwischen PFS, der Prognose und dem Gesamtüberleben der Patientinnen herstellen kann.	
	Obwohl die Symptome in der ARIEL 3 nicht explizit dokumentiert wurden, basiert die Umsetzung dieses Endpunktes und die Entscheidung, ob ein Progress vorliegt oder nicht, dennoch nicht alleinig auf der bildgebenden Methodik. Bei jeder Visite wurden die Patientinnen sorgfältig untersucht und zudem der CA-125 Spiegel dokumentiert. Vielmehr spielt, wie bereits ausgeführt, auch die persönliche Empfindung der Patientinnen in den Visiten eine entscheidende Komponente, ob der Prüfarzt einen Progress feststellte oder nicht. Dies ist insbesondere auch an den Unterschieden bei den Zeitpunkten der Feststellung des Progresses zwischen dem Prüfarzt (invPFS) und dem unabhängigen Review der Scans zu erkennen (irrPFS).	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	invPFS irrPFS	
	Rucaparib vs. Rucaparib vs.	
	Placebo (Beobachtendes Abwarten) Placebo (Beobachtendes Abwarten)	
	Median (Monate) HR Median (Monate) HR [95%-KI] [95%-KI] [95%-KI]	
	p-Wert p-Wert p-Wert	
	10,8 vs. 5,4 0,365 13,7 vs. 5,4 0,354	
	* Stratifizierter Log-Rank Test.	
	^b Cox Proportional Hazard Model.	
	Abbildung 1: Gegenüberstellung der statistischen Ergebnisse zur	
	ITT-Population für den Endpunkt PFS erhoben durch den Prüfarzt	
	und erhoben durch ein unabhängiges Komitee.	
	Ergänzende Evidenz	Progressionsfreies Überleben (PFS)
		Das Progressionsfreie Überleben erhoben durch den Prüfarzt
	In Anbetracht der Empfehlungen der ESMO-Konsensuskonferenz	(invPFS1) bildet den primären Endpunkt der Studie ARIEL3 ab.
	von 2017, auf die das IQWiG hinweist, Ergebnisse zum PFS stets	Dieser war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur
	nur gemeinsam mit Ergebnissen zu anderen Endpunkten wie patientenberichteten Endpunkten zu interpretieren, möchten wir hier	Krankheitsprogression (+ 1 Tag) gemäß RECIST v1.1-Kriterien
	die erst kürzlich auf der ISPOR 2019 veröffentlichten Daten kurz	oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches
	aufführen. Auf der diesjährigen ISPOR Konferenz vom 18 22. Mai	Ereignis zuerst eintritt.
	2019 in New Orleans, USA präsentierte Clovis Oncology <i>post-hoc</i>	Hinsichtlich des invPFS1 liegt ein statistisch siginifikanter
	durchgeführte Auswertungen zu "Quality-adjusted time without	
	cancer related symptoms or toxicity (Q-TWiST)" und "Quality-	Ratio (HR): 0,365; [95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,295; 0,451]; p-
	adjusted progression free survival (QA-PFS)". Die Ergebnisse	,
	basieren auf den Erhebungen der ARIEL 3 Studie und zeigen, dass	Behandlung nach 10,8 Monaten auf gegenüber 5,4 Monaten im

Stellarigher inter. Clovis Oricology Germany Gribin			
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung	
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		
	die signifikant positiven Wirksamkeitseffekte auch nach	Vergleichsarm.	
	Adjustierung mit patientenberichteten Endpunkten aufrechterhalten werden konnten (17, 18).	Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten	
	QA-PFS stellt die Dauer des Überlebens ohne	Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente "Mortalität"	
	Krankheitsprogression dar, angepasst an die Bewertung der	wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt	
	Patientin über ihren Gesundheitszustand (EQ-5D), - d.h. es	"Gesamtüberleben" als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die	
	ist eine Bewertung der Überlebenszeit, die sich an die patienteneigene Wahrnehmung unter Einbezug der	Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden	
	behandlungsassoziierten Toxizität und der damit	Verfahren (nach RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben	
	verbundenen Nebenwirkungen, anpasst.	genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-	
	 Die Q-TWiST-Ergebnisse wurden abgeleitet, indem man von dem Endpunkt Überleben alle Zeitpunkte, an denen die Patientinnen Behandlungstoxizität oder ein Fortschreiten der 	BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.	
	Krankheit erlebten, subtrahierte und dann diesen Bereich		
	unter der Kurve mit einem von der Patientin abgeleiteten Nutzwert multiplizierte. Q-TWiST bietet dahingehend einen		
	Mehrwert, da es die Wahrnehmung der Patientinnen und die	Der Gesundheitszustand wird in der Studie ARIEL3 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte	
	Auswirkungen der Toxizität auf den Überlebensendpunkt	der pharmazeutische Unternehmer zum einen Auswertungen zur	
	widerspiegelt.	mittleren Änderung des Gesundheitszustands des jeweiligen	
	B: E	Messzeitpunktes im Vergleich zum Studienbeginn dar. Zudem legt er post hoc definierte Responderanalysen basierend auf einer	
	Die Ergebnisse für das QA-PFS konnten sowohl in der ITT- Population als auch in der BRCA-Subgruppe (Abbildung 2) gezeigt	Verschlechterung um 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.	
	werden, wobei für die ITT-Population eine signifikante Differenz von	In seiner Dossierbewertung hat das IQWIG die Responderanalysen	
	6,28 Monaten und für die BRCA-Population eine signifikante Differenz von 9,37 Monaten zwischen beiden Armen gezeigt	nicht herangezogen. Begründet wird dies damit, dass aus der zitierten Arbeit keine MID abgeleitet werden kann. Stattdessen	
	werden konnte.	wurden die Auswertungen zur mittleren Änderung gegenüber	





	Clouding Heritide. Clovis Choology Cermany Chief			
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	Abschließend bestätigen diese erst kürzlich publizierten Analysen, dass bei einer übereinandergelegten Betrachtung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EQ-5D Fragebogen im Rahmen der ARIEL 3 Studie, für die Zeitspanne bis zu einem erneuten Progress, für Rucaparib-behandelte Patientinnen ein statistisch signifikant längeres QA-PFS gegenüber beobachtendem Abwarten erzielt werden konnte und der klinische Nutzen die auftretenden Nebenwirkungen dabei überwog. Zusätzlich möchten wir darauf hinweisen, daß das Therapieparadigma der Erhaltungstherapie im Intervall zwischen zwei Krankheitsepisoden einer unheilbaren, zum Tod führenden Erkrankung auf die Verlängerung dieses Intervalls und die Kontrolle der Krankheitsprogression primär abzielt. Deshalb ist es aus unserer Sicht nicht einleuchtend, daß die Erreichung dieses Therapieziels, nämlich die Verlängerung der progressionsfreien Zeit (im vorliegenden Fall eine Verdopplung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht als patientenrelevant anerkannt wird. Vorgeschlagene Änderung: In Anbetracht der im Dossier beschriebenen und hier erneut dargelegten Relevanz dieser Wirksamkeitsendpunkte für das vorliegende Indikationsgebiet des Ovarialkarzinoms, kann aus	Gesamtbewertung / Fazit Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem 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 Knochenerkrankungen (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		

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	unserer Sicht die präsentierte Evidenz (QA-PFS und Q-TWiST) vollumfänglich für die Nutzenbewertung und die Ableitung eines Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten herangezogen werden.	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, highgrade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), ein Zusatznutzen nicht belegt.
	Das IQWiG begründet in seiner initialen Nutzenbewertung, warum die präsentierten Endpunkte, wie das chemotherapiefreie Intervall und Zeit bis zu einer ersten und zweiten Folgetherapie, aufgrund der vorliegenden Operationalisierungen nicht als patientenrelevant anerkannt wurden.	
S.15, 21-25	Zitate:	
	"Diese Ergebnisse zeigen, dass die Entscheidung über die Weiterversorgung von Patientinnen mit Folgetherapien nicht allein auf der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression mittels Bildgebung beruhte. In den Studienunterlagen finden sich jedoch keine Informationen darüber, inwiefern die Einleitung einer Folgetherapie an das Vorliegen von Krankheitssymptomatik geknüpft war."	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
S.42, 13-19	"Zur Begründung der Patientenrelevanz verweist der pU darauf, dass Folgetherapien eine abermalige Belastung aufgrund erneuter Infusionsbehandlungen und der damit verbundenen (Vor-) Untersuchungen sowie Nebenwirkungen darstellen. Daher, so der pU, sei eine längere Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie bzw. eine Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls patientenrelevant. Dieser Argumentation wird insbesondere deshalb nicht gefolgt, weil – wie die vorliegende Bewertung zeigt – Rucaparib selbst mit schweren Nebenwirkungen einhergeht."	
	Anmerkung: Unter Berücksichtigung der Q-TWiST Ergebnisse (17), gehen wir davon aus, dass die klinische Wirksamkeit von Rucaparib als Erhaltungstherapie den auftretenden Nebenwirkungen nicht nachsteht, sondern im Gegenteil durch die Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor ein relevanter Nutzen für den Patienten erzielt wird. Die Notwendigkeit einer erneuten Folgetherapie nach tatsächlichem Tumorprogress ist für die Patientinnen eine belastendende Situation, weshalb Clovis Oncology die Meinung vertritt, dass trotz der aufkommenden, jedoch handhabbaren Nebenwirkungen unter Rucaparib ein Hinauszögern der Progressbedingten Initialisierung einer ersten und zweiten Folgetherapie und der damit verbundenen Nebenwirkungen für die Patientinnen eine	Gesamtbewertung / Fazit Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem 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

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	übergeordnete Relevanz besitzt. Dies ist insbesondere unter Berücksichtigung der bereits bewiesenen Verlängerung des Gesamtüberlebens durch PARP-Inhibitoren zu betrachten (siehe Langzeitdaten Olaparib). Allerdings lassen sich Progress-bedingte Symptome nicht immer leicht von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen differenzieren, sodass eine zusätzliche Erhebung der Symptomatik rein methodisch keinen eindeutigen Beleg liefert, ob eine Verzögerung der krankheitsbedingten Symptomatik erreicht wurde und man annehmen muss, dass die auftretende Symptomatik eher von den Nebenwirkungen der Therapie als von einem tatsächlichen Progress herrührt.	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 Knochenerkrankungen (UE, SOC)" liegen auch im Detail ausschließlich Nachteile zuungunsten von Rucaparib in der Kategorie Nebenwirkungen vor.
	Vorgeschlagene Änderung: In Anbetracht der im Dossier beschriebenen und hier erneut dargelegten Relevanz dieser Wirksamkeitsendpunkte für das vorliegende Indikationsgebiet des Ovarialkarzinoms, sollte die präsentierte Evidenz für die Nutzenbewertung und die Ableitung eines Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten herangezogen werden.	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, highgrade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), ein Zusatznutzen nicht belegt.

	S. W	
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
S.51,	Das IQWiG nimmt Stellung zu der im Dossier beschriebenen Herleitung der Patientenzahlen für die GKV für das Patientinnenkollektiv im Label der Erhaltungstherapie mit Rucaparib.	
20-22	Zitat:	
	"Die Herleitung der Zielpopulation des pU ist weitgehend rechnerisch nachvollziehbar. Es ergeben sich jedoch in zahlreichen Schritten Unsicherheiten sowie Unklarheiten durch die teils schwache Datenlage und nicht nachvollziehbare methodische Vorgehensweise."	
	Anmerkung:	
	Die als plausibel eingeschätzte Anzahl von 631 inzidenten GKV- Patientinnen wird akzeptiert und angenommen.	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).
	Die ermittelte Patientenzahl ist aufgrund der limitierten Quellen und unter Beachtung des spezifischen Labels mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Unter Zuhilfenahme der Registerdaten der einzelnen Bundesländer sollte eine möglichst konkrete Annäherung an die deutschen Patientenzahlen erreicht werden. Zudem diente die, über mehrere Quellen hinweg, einheitliche Verwendung von Daten aus dem Jahr 2014 dazu, eine zusätzliche Verzerrung der Patientenzahlen und Anteile aufgrund unterschiedlicher Grundannahmen zu minimieren.	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

	The firm of the one of the original transfer or the original transfer of the original transfer original transfer of the original transfer original transfer original transfer original transfer original transfer original tr	
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Insgesamt akzeptieren wir jedoch die Beurteilung, dass von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen ist und übernehmen die vom IQWiG als plausibel ermittelten Zahlen für die Zielpopulation.	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.
	Vorgeschlagene Änderung:	Dezember 2018) zugrunde.
	Die vorgeschlagenen Änderungen des IQWiG werden angenommen. Es sind keine weiteren Änderungen erforderlich.	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.

oteliarigination. Glovis Gricology Communy Grish		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zelle	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wild voil) G-BA ausgeruit)
Stellung	nahme zu spezifischen Aspekten des IQWiG-Berichts Nr. 774 (Au	ftrag A19-22)
Indikatio	on A, Rezidivtherapie	
	Das IQWiG bezeichnet die vorgelegten Studien ARIEL 2, Studie 10 und die IEA sowie den deskriptiven Vergleich als ungeeignet für die Ableitung eines Zusatznutzen für Rucaparib in dem hier vorliegenden Indikationsgebiet.	wird auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-
S.4,	Zitat:	
7-15	"Die vom pU vorgelegten Daten sind aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung nicht relevant:	
	 Die betrachteten Patientenpopulationen der Rucaparib- Studien wie auch der Studien zur Vergleichstherapie entsprechen nicht hinreichend dem zugelassenen Anwendungsgebiet. 	
	 Es besteht auch keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Studienpopulationen der Rucaparib-Studien und der Studien zur Vergleichstherapie. 	
	 Vergleichende Daten für patientenrelevante Endpunkte liegen ausschließlich für einzelne unerwünschte Ereignisse (UEs) vor, nicht aber zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität." 	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Anmerkung:	
	Bei der hier vorliegenden Indikation und dem spezifischen Patientinnenkollektiv handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit einem sehr kleinen Patientinnenkollektiv. Die ARIEL 2 und Studie 10 sowie die IEA stellen derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Beurteilung des Zusatznutzens für Rucaparib, indiziert bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, dar. Obwohl die in die Studien rekrutierten Patientinnen und die europäische Labelpopulation einander nicht vollständig entsprechen, wollten wir dennoch eine möglichst hohe Transparenz schaffen und die vorhandenen Daten für dieses Anwendungsgebiet offen darlegen. Der limitierten Datenlage geschuldet, war die Darstellung eines (in)direkten Vergleichs zwischen Rucaparib und den benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien Topotecan bzw. PLD nicht möglich. Nichts desto trotz wurden im Dossier alle verfügbaren Daten offengelegt, um auf Basis derer den von Clovis Oncology gesehenen Zusatznutzen in Form eines Anhaltspunkts für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzens aufzeigen zu können.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Wir schlagen keine weiteren Änderungen vor.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG stellt eine Abweichung der korrekten und der im Dossier verwendeten Behandlungsdauer für die Monotherapie mit Topotecan laut Fachinformation fest.	1
	Zitate:	
S.27, 12-17	"Der pU legt für Topotecan eine Zykluslänge von 26 Tagen und damit von insgesamt 14 Zyklen mit 70 Behandlungstagen pro Jahr zugrunde. Laut Fachinformation von Topotecan erfolgt die Gabe an 5 aufeinander folgenden Tagen, wobei zwischen dem Beginn eines Behandlungszyklus und dem Beginn des nächsten 3 Wochen liegen sollten [48]. Somit beträgt die Zykluslänge 21 Tagen und führt zu insgesamt 17 abgeschlossenen Zyklen mit 85 Behandlungstagen pro Jahr. Somit ist der vom pU zugrunde gelegte Verbrauch von Topotecan unterschätzt."	
34-36	"Die Angaben des pU zu den Kosten von Topotecan geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2019 wieder. Der pU legt jeweils eine Packung mit 1 mg und 2 mg für die Zieldosis pro Gabe zugrunde, obwohl eine wirtschaftlichere Packung mit 3 mg Topotecan zur Verfügung steht."	
	Anmerkung:	
	Clovis Oncology stimmt den Anmerkungen des IQWiG vollständig	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
20110	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(Wild Voill & Bit adogorality
zu. Laut Fachinformation erfolgt der Behandlungsmodus zyklisch mit insgesamt 17 abgeschlossenen Zyklen und entsprechend 85 Behandlungstagen pro Jahr (intravenöse Dosis von Topotecan an fünf Tagen alle drei Wochen) (19). Die wirtschaftlichste Stückelung je Gabe ist die Packung mit 3 mg Topotecan. Pro Jahr liegt der Verbrauch entsprechend bei 85 Durchstechflaschen à 3 mg bzw. 255 mg pro Patientin. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 223,68 € (Stand der Lauer-Taxe zum 15.06.2019) für die Packung mit 3 mg Topotecan. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von 19.012,80 € pro Patientin.		
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Die Kritik des IQWiGs wird angenommen und die Abweichungen, die sich aufgrund abweichender Annahmen hinsichtlich der Behandlungstage mit Topotecan sowie der Verwendung der wirtschaftlichsten Packung ergeben haben, werden korrigiert.	
	Das IQWiG stellt eine Abweichung der korrekten und der im Dossier berechneten Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit PLD fest.	In Bezug auf die Anmerkungen zu Indikation A – Rezidivtherapie wird auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-438 verwiesen.
	Zitat:	
S.27,	"Die Angaben des pU zu den Kosten vom pegylierten liposomalen	
34-36	Doxorubicin sind nicht korrekt (Stand der Lauer-Taxe zum 15.02.2019). Der pU setzt Apothekenverkaufspreise auf Basis eines	

	-	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Reimportes an, woraus sich zu niedrige Kosten ergeben."	
	Anmerkung:	
	Clovis Oncology stimmt den Anmerkungen des IQWiG vollständig zu. Laut Fachinformation erfolgt der Behandlungsmodus zyklisch mit insgesamt 13 abgeschlossenen Zyklen und entsprechend 13 Behandlungstagen pro Jahr (einmal alle 4 Wochen intravenös) (20). Pro Patientin pro Jahr ergibt sich damit ein Verbrauch von 1.375,5 mg PLD (ohne Verwurf), dies entspricht einem Verbrauch von 13 DSF à 50 mg und 26 DSF à 20 mg im Jahr. Bei der Anwendung der korrekten Kosten je Packung ergeben sich für die DSF mit 50 mg PLD 1.749,27 € und für die DSF mit 20 mg PLD 708,49 € nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. Dies führt zu angepassten Jahrestherapiekosten pro Patienten bei PLD von 41.161,25 € (Stand der Lauer-Taxe zum 15.06.2019)	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Die Kritik des IQWiGs wird angenommen und die Abweichungen, die sich aufgrund der Verwendung einer reimportierten Packung ergeben haben, werden korrigiert.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Abschließende Worte Die Gruppe der PARP-Inhibitoren, Rucaparib, Olaparib und Niraparib, zeigen bereits vielversprechende Effekte als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Der Paradigmenwechsel in der Therapielandschaft des Ovarialkarzinoms, insbesondere in der Erhaltungstherapie, ist besonders deutlich anhand der neuen Leitlinienempfehlungen hinsichtlich des neues Standard of care mit PARP-Inhibitoren. Aufgrund der positiven und weiterhin vielversprechenden Ergebnisse im Bereich Gesamtüberleben wird das beobachtende Abwarten abgelöst durch die Empfehlung, allen geeigneten Patientinnen eine aktive Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren, wie bspw. Rucaparib, anzubieten. Rucaparib zeigt einen positiven Trend in der Erhaltungstherapie, auch wenn die abschließende Interpretation des Gesamteffektes von Rucaparib abzuwarten ist, sobald die finalen Daten zum Gesamtüberleben ausgewertet wurden.	

Literaturverzeichnis

- 1. AWMF. S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1. Leitlinienprogramm Onkologie. 2016;AWMF-Registernummer:032/035OL.
- 2. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016. 2016(11. Ausgabe).
- 3. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger. Ann Oncol. 2019;30(5):672-705.
- 4. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 3.0. 2019.
- 5. Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2001;83(1):128-34.
- 6. Giornelli GH. Management of relapsed ovarian cancer: a review. Springerplus. 2016;5(1):1197.
- 7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach \$ 35a SGB V Olaparib. 2018.
- 8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib. 2018.
- 9. Institut für Qualität und WIrtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 774. Rucaparib (Ovarialkarzinom) Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2019.
- 10. Colomba E, Pautier P, Pommeret F, Leary A. Rucaparib in the landscape of PARP inhibition in ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2019:1-10.
- 11. 5 Fragen zum Thema: Therapiemöglichkeiten bei hochgradigen serösen Ovarialkarzinomen. Kompakt Gynäkologie. 2019;3/2019.
- 12. European Medicines Agency. Assessment report, Rubraca maintenance. 2018.
- 13. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. Journal of Clinical Oncology. 2001;19(14):3312-22.
- 14. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, 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 pgylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology. 2012;30 (4):372-9.
- 15. European Medicines Agency. Assessment report, Rubraca. 2018.
- 16. 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.
- 17. Josh Bedel, Domenica Lorusso, Carol Aghajanian, Ana Oaknin, Andrew Dean, Nicoletta Colombo, et al. Patient-Centered Outcomes in ARIEL3, a Phase 3, Randomized,

Placebo-Controlled Study of Rucaparib Maintenance Treatment in Patients with Recurrent Ovarian Carcinoma. ISPOR conference, poster. 2019.

- 18. Clovis Oncology. Clovis Oncology Presents Patient-Centered Outcomes Data from Phase 3 ARIEL3 Study for Rubraca® in Advanced Ovarian Cancer. Press Release. 2019.
- 19. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mb H. Topotecan. Fachinformation Topotecan medac 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer InfusionslösungFachinformation (Stand Januar 2018). 2011.
- 20. Janssen-Cilag International NV. Pegyliertes liposomales Doxorubicin. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Dezember 2017). 2017.

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	24. Juni 2019
Stellungnahme zu	Rupacarib
	Rubraca [®]
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 3. Juni 2019 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Rucaparib in der Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms nach platinhaltiger Chemotherapie (2019-03-01-D-444) sowie nach zwei oder mehr platinhaltigen Vortherapien veröffentlicht (2019-03-01-D-438).

Das IQWiG sieht in beiden Anwendungsgebieten einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Dies wird begründet mit dem Fehlen eines signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben und negativen Effekten bei der Verträglichkeit. Wichtige patientenrelevante Vorteile der Behandlung mit Rucaparib, wie z. B. häufigeres und längeres Tumoransprechen, verlängertes progressionsfreies Intervall mit Verzögerung der Einleitung einer Folgetherapie oder der positive Trend im Gesamtüberleben bei der Erhaltungstherapie, bleiben vollkommen unberücksichtigt.

Durch die sehr formalistische Vorgehensweise des IQWiG bei der Nutzenbewertung bleiben hier zum wiederholten Mal wichtige, patientenrelevante Effekte einer neuen Behandlungsmethode außer Acht, die auf der anderen Seite aber zu einer Neufassung der entsprechenden ärztlichen Leitlinien geführt haben. Die deutsche S3-Leitlinie hat in der Version 3.0 (1) die Empfehlungen zum Einsatz von PARP-Inhibitoren dahingehend revidiert, dass geeigneten Patientinnen ein solcher angeboten werden "sollte" (Erhaltungstherapie) oder "kann" (Einsatz nach 2 oder mehr platinhaltigen Chemotherapielinien). Damit legt die

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

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 siginifikanter 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 Endpunkt erhoben. Die eigenständiger Erhebung Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich Patientenrelevanz **PFS** der des Endpunktes unterschiedliche Auffassungen G-BA. innerhalb des Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung

Leitliniengruppe die Entscheidung über die Abwägung von Vorund Nachteilen in die Hände der Behandlerin oder des Behandlers und der Patientin. Grundlage einer solchen Empfehlung kann aber nur die Existenz von patientenrelevanten Vorteilen sein, deren Vorhandensein das IQWiG verneint. Aufgrund der vorliegenden Evidenz wäre aus Sicht von Roche ein Zusatznutzen für Rucaparib in der Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms nach platinhaltiger Chemotherapie sowie nach zwei oder mehr platinhaltigen Vortherapien zu erkennen.

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epithelialem 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 Knochenerkrankungen (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

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	abschließend bewertbar sind.
	Insgesamt ist für Rucaparib als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), ein Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Registernummer 032 - 035OL 2019.

Datum	24.06.2019
Stellungnahme zu	Rucaparib (Rucaparib®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintonomun d	(Wild Voil G-BA adsgerdin)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.06.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®) von Clovis Oncology Germany GmbH veröffentlicht.	
Rucaparib ist u.a. indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). Das Arzneimittel wurde von der EMA unter Auflagen zugelassen ("conditional approval"). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA "beobachtendes Abwarten" fest.	
Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer noch laufenden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie. In der Gesamtabwägung sieht das IQWiG eine Reihe an negativen Effekten bei der Symptomatik sowie den Nebenwirkungen. Aufgrund eines Vergleichs gegenüber "Beobachtendem Abwarten" sei laut IQWiG jedoch denkbar, dass der negative Effekt bei der Symptomatik eher auf therapiebedingte Nebenwirkungen und weniger auf die krankheitsspezifische Symptomatik zurückzuführen sei. Die Effekte zu den Nebenwirkungen seien zugleich nicht sinnvoll interpretierbar, da	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung	
	(wird vom G-BA ausgefüllt)	
für das Gesamtüberleben aufgrund der hohen Zahl an zensierten Patientinnen keine aussagekräftigen Ergebnisse vorliegen.		
	Progressionsfreies Überleben (PFS)	

Positive Effekte beim PFS, PFS2 sowie der Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Folgetherapie sind zu berücksichtigen

Zu kritisieren ist, dass das IQWiG die großen Therapievorteile für die Endpunkte PFS. PFS2 und Zeit bis zur ersten/zweiten Folgetherapie nicht anerkannt hat.

Für das progressionsfreie Überleben (PFS und PFS2) zeigt sich nach Angaben des Herstellers im Dossier ein sehr deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Rucaparib. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht, weil dieser im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Es zeigte sich zugleich auch, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA bestehen. Eine einseitige und abschließende Festlegung der angeblich fehlenden Patientenrelevanz des Endpunktes PFS widerspricht somit den unterschiedlichen Auffassungen im G-BA.

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 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 siginifikanter 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 Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen der Patientenrelevanz hinsichtlich des Endpunktes PFS Auffassungen unterschiedliche innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon

Allgemeine Anmerkung

Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE. HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung "nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin" erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.

Auch für die Endpunkte "Zeit bis zur ersten Folgetherapie" und "Zeit bis zur zweiten Folgetherapie" liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein sehr großer Effekt zugunsten von Rucaparib vor. Auch dieser Endpunkt wird vom IQWiG ausgeschlossen. Nach Auffassung des vfa, sind diese Endpunkte unmittelbar patientenrelevant und ist daher in der berücksichtigen. Die Nutzenbewertung unmittelbare zu Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgender Therapielinie wurde aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

unberührt.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epithelialem 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 Knochenerkrankungen (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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung		
	(wird vom G-BA ausgefüllt)		
Fachgesellschaften DGHO, DGS, AGO und DGGG in den zurückliegenden Verfahren (z.B. bei CDK-Inhibitoren) deutlich	Hinblick auf die unreifen Daten des Endpunktes Gesamtüberleben nicht abschließend bewertbar sind.		
dargelegt.	Insgesamt ist für Rucaparib als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), ein Zusatznutzen nicht belegt.		
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Rucaparib nach § 35a SGB V ergeben sich keine		
Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA "beobachtendes Abwarten" fest. Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung 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			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie" zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.4 Stellungnahme der DGGG, DGHO, NOGGO

Datum	24. Juni 2019
Stellungnahme zu	Rucaparib
Stellungnahme von	DGGG, DGHO, NOGGO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

llgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
fortgeschrittenem, Indikation bewerte rezidiviertem, high Metastasierung, c Remission erreich	u Rucaparib metastasierten et. Rucaparib is n-grade epitheli die nach ernei t haben. Rucap	n Ovarialkarzing st zugelassen fi alem Karzinom uter platinbasie arib hat eine Co	om wird der dritte ür die Therapie vo der Ovarien, der rter Chemotherapio onditional Marketing	n neue PARP on erwachsene Tuben oder e eine partie	Patientinnen mit P-Inhibitor in dieser en Patientinnen mit primär peritonealer lle oder komplette n der EMA erhalten.	
Der G-BA hat das Bewertungsvorsch Tabelle 1: Berech	läge gibt Tabell	e 1.	·	blick über Ver	gleichstherapie und	
Bewertungsvorsch	läge gibt Tabell	e 1. atznutzens durc	·	blick über Ver	gleichstherapie und	
Bewertungsvorsch Tabelle 1: Berech	läge gibt Tabell	e 1. atznutzens durc	h pU und IQWiG	blick über Ver		

• Der Therapiestandard hat sich seit der Planung von ARIEL3 geändert. Zweckmäßige

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie ist Olaparib.	
Basis der frühen Nutzenbewertung ist ARIEL3, eine internationale, randomisierte, Placebo- kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Rucaparib-Arms.	
 Rucaparib führt sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne BRCA1/2-Mutationen zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,23 bzw. 0,36. Dies führt auch zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie. 	
Rucaparib führt nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.	
Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 liegt bei 54% im Rucaparib-Arm versus 14% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Rucaparib waren Veränderungen von Laborwerten, ohne klinische Symptomatik.	
Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nur unvollständig ausgewertet.	
• 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)).	
Mit Rucaparib und Olparib sind jetzt drei wirksame PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie von Patientinnen mit rezidiviertem, serösem Ovarialkarzinom, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, zugelassen. Die Wirksamkeit erscheint vergleichbar, Daten aus direkt vergleichenden Studien liegen bisher nicht vor.	
2. Einleitung	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis
Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären	genommen.

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
BRCA-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.	
Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres- Überlebensrate liegt aber nur bei 42%. Nur im Stadium I ist die Therapie überwiegend kurativ, in den Stadien II – IV ist sie überwiegend palliativ. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.	
3. Stand des Wissens	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Standard in der Systemtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind platinhaltige Arzneimittel. Empfohlen in der Erstlinientherapie wird die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel. Etwa drei Viertel der Patientinnen sprechen auf diese Therapie mit einer partiellen oder kompletten Remission an.	
Auch im Rezidiv nach platinhaltiger Erstlinientherapie wird eine erneute sytemische Therapie empfohlen. Die Wahl der Arzneimittel wird bestimmt durch die Länge des platin-freien Intervalls, Patientinnenpräferenz, Alter, Belastbarkeit, genetische Faktoren wie den BRCA-Mutationsstatus und die zurückliegenden Gabe von antiangiogenetischen Substanzen und anderen Faktoren.	
Bei Patienten im zweiten Rezidiv nach vorhergiem Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie ist der erneute Einsatz von Platinderivaten möglich.	
Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom hatte sich in der Vergangenheit die Differenzierung in ein platinsensitives oder –resistentes Rezidiv mit einer fixen Grenze bei 6 Monaten etabliert. Nach der alten Definition wird ein Ovarialkarzinom als platinsensitiv definiert, wenn es primär auf eine platinhaltige Chemotherapie anspricht und frühestens nach 6 Monaten rezidiviert. Als platinresistent sind Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie definiert. Die deutsche S3-Leitlinie	

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Allgemeine Anm	nerkung			Ergebnis nach Prüfung
, and the second	J			(wird vom G-BA ausgefüllt)
empfiehlt bei pla (alphabetische Re	atinsensitivem Rezidiv (nach der a eihenfolge):	lten Definition) eine d	er folgenden Therapien	
- Carboplat	in/Gemcitabin			
- Carboplat	in/Gemcitabin/Bevacizumab			
- Carboplat	in/Paclitaxel			
- Carboplat	in/Paclitaxel/Bevacizumab			
- Carboplat	in/pegyliertes liposomales Doxorubici	n		
- Carboplat	in Monotherapie			
	Leitlinie erweitert diese Einteilung ueine alleinige Definition der Rezidivpunzureichend ist.		• • •	
Sie verhindern, d	der Therapieoptionen findet seit 201 ass durch Zytostatika induzierte DNS werden. Der Zulassungsstatus vor t.	S-Schäden durch Poly(A	DP-ribose) Polymerasen	
Tabelle 2: Zulass	sungsstatus von PARP-Inhibitoren	beim fortgeschrittenen	Ovarialkarzinom	
PARP Inhibitor	Indikation	BRCA-Status	EMA Zulassung	
Niraparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltie Therapie	unabhängig	11/2017	

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung	
				(wird vom G-BA ausgefüllt)	
Olaparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltie Therapie	BRCA 1/2 Mutation, Keimbahn / somatisch unabhängig	1/2015 5/2018		
Rucaparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltie Therapie	unabhängig	5/2018		
	Induktionstherapie nach 2 oder mehr Linien platinhaltiger Chemotherapie, wenn keine weitere platinhaltige Chemotherapie toleriert wird	BRCA 1/2 Mutation, Keimbahn / somatisch	5/2018		

Tabelle 2: PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, mäßig bis undifferenziertem,
serösem Ovarialkarzinom nach erneutem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie

Studienname / Erstautor / Jahr	PARP- Inhibitor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N¹	PFÜ ² (HR³)	ÜLZ⁴ (HR³)
Mirza, 2016 [3]	Niraparib	gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	203	5,5 vs 21,0 ⁶	n.e. 8 vs n.e.

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Allgemeine Anı	merkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
						0,27 ⁷ p < 0,001	0,91 n.s. ⁹	
		non- gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	350	3,8 vs 12,9 0,38 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,74 n.s.	
Ledermann [4, 5, 6]	Olaparib	Alle	Placebo	Olaparib	265	4,8 vs 8,4 0,35 p < 0,001	27,8 vs 29,8 0,73 p = 0,021	
		mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Olaparib	136	4,3 vs 11,2 0,18 p < 0,0001	30,2 vs 34,9 0,62 p = 0,021	
Coleman [7]	Rucaparib	alle	Placebo	Rucaparib	564	5,4 vs 10,8 0,36 p < 0,0001	n.e vs 29,6 0,88 n. s.	
		mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Rucaparib	196	5,4 vs 16,6 0,23 p < 0,0001		

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in Monaten; ⁵ gBRCA1/2 - BRCA1 und 2 in germline (nicht mutiert), mBRCA1/2 - BRCA1 oder 2 mutiert (Keimbahn oder	
somatisch), non-gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 nicht in germline (mutiert); ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷	
Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s nicht signifikant;	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Mit Stand vom Januar 2019 hat der G-BA beobachtendes Verhalten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens. Standard ist jetzt die Erhaltungstherapie mit Olaparib. Olaparib führt zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Auf der Basis dieser Daten hat auch der G-BA in seiner Entscheigung vom 18. Dezember 2018 für Olaparib einen geringen Zusatznutzen gegenüber abwartendem Verhalten festgelegt.	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 epithelialem 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.

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ARIEL3, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Auswertung erfolgte konsekutiv in 3 Kohorten: BRCA1/2-Mutationen (somatisch oder Keimbahn) Homologe Rekombinationsdefekte (HDR) Intent-to-Treat (ITT) Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Rucaparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. Datenschnitt für das Dossier war der 15. April 2017. Ebenfalls liegen Ergebnisse mit Datenschnitt vom 31. Dezember 2017 vor. 	Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der doppelblinden randomisierten kontrollierten Parallelstudie ARIEL3 zugrunde. In der noch laufenden Studie wird Rucaparib gegenüber Placebo verglichen. [] 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.

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

11010 000	edische Gesellschaft für Gynakologische Onkologie (NOGGO)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		
	4. 3. Endpunkte	Gesamtüberleben	
	4. 3. 1. Überlebenszeit	Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben ergibt sich kein statistisch signifikanter	
	Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Weder in der ITT-Population noch bei den Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.	Unterschied zwischen Rucaparib und beobachtendem Abwarten. Aufgrund der unreifen Datenlage ist das Ergebnis für diesen Endpunkt jedoch nicht abschließend zu bewerten.	
	Die Zahl der Patientinnen im Placebo-Arm mit nachfolgender Olaparib-Therapie liegt bei 4,9%.		
	4. 3. 2. Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS)	
	4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben	Das Progressionsfreie Überleben erhoben durch den Prüfarzt (invPFS1) bildet den primären	
	Das progressionsfreie Überleben bei den Patientinnen mit BRCA-Mutationen (somatisch oder Keimbahn) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie, gefolgt von der Analyse des progressionsfreien Überlebens in der ITT-Population. In beiden Populationen fand sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Rucaparib mit einem Hazard Ratio von 0,23 bzw. 0,36.	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.	
	Der pharmazeutische Unternehmer hat zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ausgewertet. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird unter Rucaparib um 12,5 versus 7,4 Monate im Placebo-	Hinsichtlich des invPFS1 liegt ein statistisch	

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

11010 00	Nord-Osideutsche Geseilschaft für Gynakologische Onkologie (NOGGO)						
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung					
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)					
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						
	Arm verlängert (HR 0,43; p<0,0001). Dieser Endpunkt war präspezifiziert.	0,365; [95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,295; 0,451];					
	Der Einsatz von PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit einem high-grade epithelialen Ovarialkarzinomrezidiv, und insbesondere bei BRCAmut, zeigt eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in mehreren Phase III Studien. Die 2-3fache	p-Wert < 0,0001). Im Median trat dieses Ereignis unter Rucaparib-Behandlung nach 10,8 Monaten auf gegenüber 5,4 Monaten im Vergleichsarm.					
	Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls ohne Verschlechterungs der Lebensqualität (Patient-Reported-Outcome) der Patientinnen führt in vielen Fällen zu einer Chronifizierung der Erkrankung, die bisher in Einzelfällen möglich war.	Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente					
	Darüberhinaus bedeutet eine chemotherapiefreie Behandlung mit PARP-Inhibitoren einen zusätzlichen Nutzen für Patientinnnen in Hinblick auf die niedrigeren Nebenwirkungsraten bei Verzicht auf die Zytostatika. Hierbei bestätigen verschiedene Studien die Erfahrung aus der klinischen Praxis, dass insbesondere Nebenwirkungen wie Haarausfall (Alopezie), Polyneuropathie und Fatigue von besonderer Bedeutung für die Patientinnen sind. Diese sind im Allgemeinen deutlich geringer beim Einsatz von PARP-Inhibitoren im Vergleich zur Chemotherapie.	"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					
	Unabhängig davon ist das progressionsfreie Intervall beim Ovarialkarzinom von großer Bedeutung, da das Rezidiv in der Regel bei diesem peritoneal dominierenden Malignom mit einer hohen Symptomlast und hoher Morbidität verbunden ist. So bereiten der Aszites und die Peritonealkarzinose im Allgemeinen unmittelbare Beschwerden, wie Zunahme des Abdomenumfanges, Schmerzen, Subileus, Ileus, Pleuraergüsse und erfordern frühzeitige medizinische Interventionen wie Aszitespunktion oder Operationen. Diese Symptome	Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.					

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

	There established Cosmissional Transfer of Theorem (1997)						
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						
	beeinflussen die Lebensqualität der Patientinnen in hohem Maße.						
	In diesem Zusammenhang spielen auch die Erwartungen der Patientinnen eine zunehmend große Rolle. Die Expression IV Studie der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) untersuchte, welche Erwartungen Patientinnen mit Eierstock-, Eileiter- oder Bauchfellkrebs an eine Erhaltungstherapie haben. 2.101 Patienten aus ganz Europa haben sich an der Umfrage beteiligt, die Studie wurde 2018 erfolgreich abgeschlossen. Die Studie hat wichtige Erkenntnisse über die Bedürfnisse und Präferenzen der Patientinnen in dieser Therapiephase generiert.						
	Auf dem Kongress der Europäischen Gynäkoonkologischer Gesellschaft (ESGO) im Jahr 2017 wurden bereits erste Ergebnisse präsentiert [12]. Demzufolge sind die Patientinnen bereit, eine Erhaltungstherapie – sei es oral oder i.v. – über eine längere Zeit einzunehmen und weder Komedikation noch Alter schmälern diese Bereitschaft. Allerdings ergab die Umfrage auch, dass sich die Patientinnen mehr Informationen über die Therapie, insbesondere die Nebenwirkungen, wünschen.						
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome	In Bezug auf die Kategorie Morbidität zeigte sich kein Unterschied im Gesundheitszustand erhoben					
	Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der generischen EQ-5D-Skala und mittels des FACT-Fragebogens für das Ovarialkarzinom (FOSI) erhoben.	mittels EQ-5D VAS zwischen den Behandlungsarmen. Jedoch wurde ein statistisch					
	Bei Auswertung der EQ-5D-Fragebögen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.	signifikanter, relevanter Nachteil in der Symptomatik ausgewertet als Mittelwertsdifferenzen der FOSI-18 DRS-P					

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

NOTA-OSTABELISCHE Gesellschaft für Gyhakologische Ohkologie (NOGGO)		
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
leile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Der nU verzichtet auf eine Auswertung des EOSI da bei mehr als 5% der Patientinnen keinen	Subskala festgestellt, sodass insgesamt ein
	Baseline-Wert aufwiesen. Dieses Vorgehen ist ungewöhnlich und angesichts der besonders hohen Relevanz der Lebensqualität in einer Erhaltungstherapie nicht nachvollziehbar.	Nachteil von Rucaparib in der Kategorie Morbidität vorliegt.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen	Es bestehen Nachteile hinsichtlich schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie des Abbruchs wegen
	Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 54% im Rucaparib-Arm versus 14% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Rucaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (19%), GPT Anstieg (10%), Neutropenie (7%), Fatigue (7%), Thrombozytopenie (5%) und Übelkeit (4,0%).	UEs. Abgesehen vom Endpunkt "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE, SOC)" liegen auch im Detail ausschließlich Nachteile zuungunsten von
	Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 13% im Rucaparibund bei 2% im Placebo-Arm.	Rucaparib in der Kategorie Nebenwirkungen vor.
	4. 4. Bericht des IQWiG	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Kritischer Punkt im IQWiG-Bericht ist das Fehlen einer angemessenen Methodik, um die ungewöhnlich deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur Einleitung einer weiteren (Chemo-)Therapie als patientenrelevanten Nutzens zu erfassen.	9
,	eite,	eite, eile Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden. Der pU verzichtet auf eine Auswertung des FOSI, da bei mehr als 5% der Patientinnen keinen Baseline-Wert aufwiesen. Dieses Vorgehen ist ungewöhnlich und angesichts der besonders hohen Relevanz der Lebensqualität in einer Erhaltungstherapie nicht nachvollziehbar. 4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 54% im Rucaparib-Arm versus 14% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Rucaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (19%), GPT Anstieg (10%), Neutropenie (7%), Fatigue (7%), Thrombozytopenie (5%) und Übelkeit (4,0%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 13% im Rucaparibund bei 2% im Placebo-Arm. 4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Kritischer Punkt im IQWiG-Bericht ist das Fehlen einer angemessenen Methodik, um die ungewöhnlich deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

	T T T T T T T T T T T T T T T T T T T		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medicial Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Rucaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8, 9]. ESMO-MCBS v1.1 Rucaparib Erhaltungstherapie: 3	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
	6. Ausmaß des Zusatznutzens PARP-Inhibitoren gehören seit vielen Jahren zu den Hoffnungsträgern der gezielten Therapie, insbesondere beim Ovarialkarzinom [10]. Das Konzept einer Hemmung der intrazellulären Reparatur von Chemotherapie-induzierten DNS-Schäden ist intelligent und vielfältig anwendbar. Inzwischen gibt es drei zugelassene Arzneimittel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom und eine Zulassung beim fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom. Aktuelle Daten zeigen auch Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie des BRCAm Pankreaskarzinom sowie in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. [11]. Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist mit dem Problem aller Arzneimittel belastet,	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem	

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	die in einer neuen Substanzklasse als Zweite oder Dritte zur Zulassung gelangen. Bei guter Wirksamkeit der früher zugelassenen Präparate ändert sich die Standardtherapie, beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom von abwartendem Verhalten zu Olaparib. Dem entspricht aber nicht der Kontrollarm der Zulassungsstudie.	Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studie ARIEL3 vor, in welcher Rucaparib gegenüber Placebo verglichen wird. Der Vergleichsarm wird als
	Bei Vergleich der publizierten Daten erscheinen die drei PARP-Inhibitoren ähnlich wirksam. Sie führen zu einer deutlichen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit Hazard Ratios zwischen 0,35 und 0,38 in der Gesamtpopulation bzw. bei Patientinnen ohne BRCA-Mutationen, und Hazard Ratios zwischen 0,18 und 0,27 bei Patientinnen mit BRCA-	hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten gewertet.
	Mutationen.	Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die vorliegenden Daten sind jedoch als unreif
	Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt etwa im Bereich anderer PARP-Inhibitoren, auch wenn indirekte Vergleiche nur beschränkt aussagekräftig sind. Zusätzlich sind die	einzustufen.
	Nebenwirkungen durch Folgen der vorangegangenen, platinhaltigen Chemotherapie überlagert. Das betrifft auch die Therapieaabbruchraten . Mit der Zulassung von Rucaparib stehen für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Rezidiv eines gering differenzierten, serösen Karzinoms der Ovarien, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, jetzt drei PARP-Inhibitoren zur Verfügung. Eine sichere Aussage über Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht getroffen werden.	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

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

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

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	24. Juni 2019
Stellungnahme zu	Rucaparib / Rubraca®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH
	Tinsdaler Weg 183
	22880 Wedel

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 03.06.2019 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®).	
Rucaparib wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	
AstraZeneca ist der Hersteller des Wirkstoffs Olaparib (Lynparza®), welcher angewendet wird als Monotherapie	
 für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithe-lialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder parti-ell) 	
 für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, BRCA-mutierten, high grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peri-tonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (voll-ständig oder partiell) haben. 	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Nutzenbewertung des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)

In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Rucaparib zieht das IQWiG den Endpunkt PFS zur Herleitung des Zusatznutzens nicht heran, da dieser, der Ansicht des Instituts nach, nicht als patientenrelevant eingestuft wird.

AstraZeneca vertritt die Meinung, dass PFS insbesondere in der vorliegenden Indikation ein patientenrelevanter Endpunkt ist und somit in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.

Die Operationalisierung von PFS nach den objektiven RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-Kriterien ist international anerkannt und in der klinischen Praxis etabliert (1-3). Aus diesem Grund sieht auch die internationale Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) das PFS als klinisch relevanten und aussagekräftigen Endpunkt (4, 5). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) erkennt das PFS als klinisch relevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht (6).

Diese Auffassung wird durch die European Medicines Agency (EMA) bestärkt, die die Heilungsrate, das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie/progressionsfreie Überleben als primäre Endpunkte in onkologischen Studien akzeptiert. Auch wenn positive Ergebnisse für das Gesamtüberleben das überzeugendste Ergebnis einer klinischen Studie darstellen, wird

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 siginifikanter 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 Patientenrelevanz PFS hinsichtlich der des Endpunktes unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von der EMA auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens grundsätzlich als patientenrelevant in onkologischen Studien angesehen (7).	

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ARIEL-3

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet Beobachtendes Abwarten als zVT festgelegt. Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass hinsichtlich der Umsetzung der zVT in der placebokontrollierten Studie ARIEL-3 Limitationen bestünden. Dennoch sieht das Institut die Studie für einen Vergleich gegenüber dem Beobachtenden Abwarten mit Einschränkungen als geeignet an.

Das IQWiG kritisiert, dass in der ARIEL-3 Studie zur Diagnose einer Krankheitsprogression regelmäßige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren vorgesehen waren, was möglicherweise zu einer systematisch verfrühten Diagnosestellung einer Krankheitsprogression führte und somit nicht gänzlich der Umsetzung von Beobachtendem Abwarten im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht.

Die Leitlinien empfehlen dagegen, so das IQWiG, keine routinemäßige apparative Diagnostik bei symptomfreien Patientinnen empfehlen (3).

Demgegenüber bewertet das IQWiG die Tatsache, dass der Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression mittels Bildgebung in der ARIEL-3 Studie deutlich vor dem Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie lag, als eine Annäherung an Beobachtendes Abwarten.

Aus Sicht von AstraZeneca ist im Rahmen von onkologischen

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 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 aewertet.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studien die apparative Diagnostik (Bildgebung) in regelmäßigen Intervallen notwendig, um rechtzeitig einen Progress der Grunderkrankung zu erkennen.	
Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Nachsorgetermine im deutschen Versorgungsalltag in den ersten drei Jahren in der Regel alle drei Monate, in den folgenden zwei Jahren alle sechs Monate und im Anschluss jährlich stattfinden (8).	
Insgesamt geht AstraZeneca nicht davon aus, dass die vom IQWiG angemerkten Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zVT in der ARIEL-3 Studie zu fazitrelevanten Unterschieden in der Behandlung geführt haben.	

Literaturverzeichnis

- 1. Ledermann JA, Colombo N, Sessa C, Committee EG. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. eUpdate Ovarian Cancer Treatment Recommendations. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;24 Suppl 6.
- 2. 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. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
- 3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Januar. 2019.
- 4. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(4):771-5.
- 5. Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, Friedlander M, Ledermann J, Marth C, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. International Journal of Gynecological Cancer. 2011;21(4):750-5.
- 6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie eV. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
- 7. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.5, Oncology Working Party. 22 September. 2017.
- 8. Deutsche Krebsgesellschaft. Rehabilitation und Nachsorge von Eierstockkrebs. Letzte inhaltliche Aktualisierung am: 20. August2018 24.06.2019. Available from: https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/eierstockkrebs/rehabilitation-und-nachsorge.html.

5.6 Stellungnahme der TESARO Bio Germany GmbH

Datum	24.06.2019
Stellungnahme zu	Rucaparib/Rubraca®
Stellungnahme von	TESARO Bio Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung	
Am 03.06.2019 sind im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Dossierbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Rucaparib (Rubraca®) in den Indikation Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom als Erhaltungstherapie (IQWiG-Berichte – Nr. 775) oder als Therapie nach mindestens zwei Vortherapien mit nachgewiesener BReast CAncer (BRCA)-Mutation (IQWiG-Berichte – Nr. 774) veröffentlicht worden [1; 2]. Bei Rucaparib handelt es sich um den dritten durch die European Medicines Agency (EMA) zugelassenen Vertreter der Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP)-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie des Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom nach Niraparib (Zejula®) und Olaparib (Lynparza®). Das in dieser Stellungnahme berücksichtigte Teilanwendungsgebiet lautet: "Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)". TESARO Bio möchte zu dem Punkt der Nichtakzeptanz der Endpunkte "Zeit bis zur Folgetherapie (erste und zweite)" sowie "Chemotherapiefreies Intervall" als patientenrelevante Endpunkte Stellung nehmen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42 IQWiG- Bericht	Anmerkung: "Zeit bis zur Folgetherapie (erste und zweite) sowie chemotherapiefreies Intervall: nicht eingeschlossen [] Zur Begründung der Patientenrelevanz verweist der pU darauf, dass Folgetherapien eine abermalige Belastung aufgrund erneuter Infusionsbehandlungen und der damit verbundenen (Vor-)Untersuchungen sowie Nebenwirkungen darstellen. Daher, so der pU, sei eine längere Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie bzw. eine Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls patientenrelevant. Dieser Argumentation wird insbesondere deshalb nicht gefolgt, weil – wie die vorliegende Bewertung zeigt – Rucaparib selbst mit schweren Nebenwirkungen einhergeht." Beim Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinom handelt es sich um Erkrankungen, die mit einer hohen Belastung für die Patientinnen einhergehen. Die körperlichen sowie psychischen Folgen der Krankheit, der operativen Behandlung sowie der Nebenwirkungen der Chemotherapie stellen spürbare Einschränkungen dar, die das Leben der Patientinnen nachhaltig beeinflussen.	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem 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 Knochenerkrankungen (UE, SOC)" liegen auch im Detail ausschließlich Nachteile zuungunsten von Rucaparib in der Kategorie Nebenwirkungen vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Behandlung ihrer Erkrankung erhalten die Patientinnen mehrere Zyklen einer Platin-haltigen Chemotherapie. Die dabei entstehenden Nebenwirkungen sind in den meisten Fällen auch noch lange nach dem Ende der Chemotherapie zu beobachten. Auch zur Behandlung von Rezidiven, die bei jeder Patientin früher oder später auftreten, wird erneut eine Platin-haltige Chemotherapie eingesetzt, solange der Tumor noch ausreichend sensitiv für eine derartige Therapie ist. Mit zunehmender Zahl der Platin-haltigen Chemotherapien steigt jedoch das Risiko der Entstehung Platin-resistenter Tumore. Sobald der Tumor eine Platin-Resistenz aufweist, steht diese Option den Patientinnen nicht mehr zur Verfügung und der Wechsel auf ein palliatives Therapiekonzept ist erforderlich.	grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), ein Zusatznutzen nicht
	Das Ziel einer Erhaltungstherapie ist somit die Verlängerung der Zeit bis zum Progress und damit das Hinauszögern der nächsten Chemotherapie Die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Zweitlinien- sowie nachfolgende Behandlungen hängt zum Großteil vom progressionsfreien Intervall nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung ab [3]. Eine Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls ist daher und auch aufgrund des Hinauszögerns der nächsten Chemotherapie sinnvoll und wünschenswert. Die Tatsache, dass die Erkrankung früher oder später rezidivieren wird und sich die Prognose mit jedem Rezidiv zunehmend	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verschlechtert sowie die Belastung einer weiteren Chemotherapie beeinflusst die Patientinnen psychisch negativ. Viele Patientinnen leiden unter der Angst vor dem Progress, der als ständige Bedrohung wahrgenommen wird [4-6]. Daher wird die Situation des Abwartens nach erfolgter Behandlung ohne Erhaltungstherapie von Patientinnen schwer ertragen und die Entscheidung zugunsten einer Erhaltungstherapie von den meisten Patientinnen getroffen, obwohl diese mit Nebenwirkungen verbunden ist.	
	Wie das IQWiG selbst in der Nutzenbewertung zu Rucaparib bestätigt: "Aufgrund der vorliegenden Situation eines Vergleichs gegenüber Beobachtendem Abwarten ist jedoch denkbar, dass der beobachtete negative Effekt bei diesem Endpunkt ebenfalls eher auf therapiebedingte Nebenwirkungen und weniger auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist", ist jede Therapie mit gewissen Nebenwirkungen verbunden [1]. Die zugelassenen PARP-Inhibitoren haben insgesamt alle vorhersehbare sowie gut kontrollierbare Sicherheitsprofile.	
	Vorgeschlagene Änderung: Akzeptanz der Patientenrelevanz der Endpunkte "Zeit bis zur Folgetherapie (erste und zweite)" sowie "Chemotherapiefreies Intervall"	

Literaturverzeichnis

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Rucaparib (Ovarialkarzinom; Erhaltungstherapie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
- 2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Rucaparib (Ovarialkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
- 3. Ledermann, J. A., Raja, F. A., Fotopoulou, C., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N. & Sessa, C. 2013. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology:* official journal of the European Society for Medical Oncology, 24 Suppl 6, vi24-32.
- 4. Ferrell, B., Smith, S. L., Cullinane, C. A. & Melancon, C. 2003. Psychological well being and quality of life in ovarian cancer survivors. *Cancer*, 98, 1061-71.
- 5. Ozga, M., Aghajanian, C., Myers-Virtue, S., McDonnell, G., Jhanwar, S., Hichenberg, S. & Sulimanoff, I. 2015. A systematic review of ovarian cancer and fear of recurrence. *Palliative & supportive care*, 13, 1771-80.
- 6. Reb, A. M. 2007. Transforming the death sentence: elements of hope in women with advanced ovarian cancer. *Oncology nursing forum*, 34, E70-81.

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Rucaparib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. Juli 2019 von 10.00 Uhr bis 11.05 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma AstraZeneca GmbH:

Frau Merens

Frau Specht

Angemeldete Teilnehmer der Firma Clovis Oncology Germany GmbH:

Frau Dr. Friedmann

Frau Dr. Lipus

Herr Prof. Dr. Schönermark

Herr Dr. Schwenke

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

Frau Prof. Dr. Lüftner Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO):

Herr Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma Roche Pharma AG:

Herr Dr. Buhck

Frau Dr. Julian

Angemeldete Teilnehmer der Firma Tesaro Bio Germany GmbH:

Herr Borchardt-Wagner

Herr Dr. Haddad

Angemeldete Teilnehmer für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa):

Herr Kumpf

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Gemeinsamen Bundesausschuss zum mündlichen Anhörungsverfahren im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung. Es geht um zwei Anwendungsgebiete von Rucaparib, die wir zusammengefasst haben. Das sind hier im Gemeinsamen Bundesausschuss die Verfahren D-444 und D-438. Wir haben als Basis für das Stellungnahmeverfahren die Dossierbewertungen des IQWiG vom 29. Mai 2019. Es geht einerseits um die Rezidivtherapie nach zwei vorherigen Therapielinien und andererseits um die Erhaltungstherapie ab der zweiten Therapielinie.

Im Stellungnahmeverfahren wurden Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Clovis Oncology Germany GmbH abgegeben, zum anderen von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, die eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben haben, außerdem von AstraZeneca, von Roche und von Tesaro Bio Germany GmbH, zu einem Anwendungsgebiet, sowie vom vfa.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Deshalb gebe ich auch an dieser Stelle schon den Hinweis, dass Sie jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen, wenn Sie dann entsprechend das Wort ergreifen. Wir stellen zunächst die Anwesenheit fest: Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Lipus, Frau Dr. Friedmann, Herr Professor Dr. Schönermark und Herr Dr. Schwenke da sein – jawohl – und für die DGHO Frau Professor Dr. Lüftner. Die Herren Wörmann und Grabowski sind entschuldigt. Zudem müssten für AstraZeneca Frau Merens und Frau Specht da sein – jawohl –, dann für Roche Herr Dr. Buhck und Frau Dr. Julian – ja –, für Tesaro Herr Borchardt-Wagner und Herr Dr. Haddad – ja – und für den vfa die Herren Dr. Werner und Kumpf – jawohl.

Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte einführend hier darzustellen. Danach gehen wir in eine muntere Frageund-Antwort-Runde. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Friedmann.

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Möglichkeit, heute Rucaparib vorstellen zu können. Vielen Dank auch für Ihre einleitenden Worte, Herr Vorsitzender. – Als Erstes möchte ich meine Kollegen, die uns bei Clovis Oncology maßgeblich bei der Dossiererstellung unterstützt haben, und auch mich kurz vorstellen. Professor Schönermark wird den medizinischen Part übernehmen, Frau Dr. Lipus ist für die Studienfragestellungen hier, und Herr Dr. Schwenke ist unser Experte für Methodik und Statistik. Ich selbst bin im Bereich Market Access und Pricing tätig. Rucaparib ist für uns bei Clovis Oncology, einem Biotechnologieunternehmen aus Boulder/Colorado mit im Moment weltweit 460 Mitarbeitern, das erste Produkt, das eine FDA- und eine EMA-Zulassung hat. Seit der Markteinführung in 2016 in den USA sind dort bereits 3.700 Patientinnen mit Rucaparib therapiert worden.

Beginnen möchte ich nun mit den beiden Indikationen von Rucaparib, und danach werde ich auf folgende Punkte eingehen: auf die dynamische Therapiesituation im Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom, auf die dabei zunehmende Bedeutung der PARP-Inhibitoren und im Besonderen auf Rucaparib in der Erhaltungstherapie und als alleinige PARP-Inhibitortherapieoption in der Rezidivtherapie.

Im Mai 2018 hat die Europäische Arzneimittelagentur den PARP-Inhibitor Rucaparib als Rezidivtherapie unter bedingten Konditionen zu diesem Zeitpunkt als Orphan Drug zugelassen, und zwar – hier die Indikation –

... zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiteroder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinbasierte Chemotherapie tolerieren.

In dieser Rezidivtherapie stellt Rucaparib die einzige zugelassene Therapiemöglichkeit für diese Patientengruppe dar.

Im Januar 2019 folgte dann die Zulassung als Typ-II-Variation, indiziert für die Monotherapie für die Erhaltungstherapie nach platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen, die vollständig oder partiell in einer Remission sind. Wir haben beide Indikationen zusammen im März 2019 in Deutschland eingeführt und zur Nutzenbewertung eingereicht; Rucaparib besitzt keinen Orphan-Drug-Status mehr.

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. Als Zahlen: Im Jahr 2014 sind 7.240 Patientinnen neu diagnostiziert worden, und es gab 5.354 Todesfälle. Nach der operativen Behandlung stellen platinbasierte Chemotherapien die bisher allgemeingültige Standardbehandlung für Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar. Nach der primären Therapie galt bis vor kurzem beobachtendes Abwarten als Standardvorgehensweise. Das spiegelt sich auch im Nutzenbewertungsverfahren hier mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie wider. Ich möchte herausstellen, dass Abwarten beim Ovarialkarzinom Warten auf das Rezidiv oder den Progress bedeutet, also auf das Wiederaufflammen oder das Fortschreiten der Erkrankung.

Chemotherapien sind allerdings mit starken Nebenwirkungen und großen Einschränkungen in den alltäglichen Aktivitäten und der Lebensqualität verbunden. Die Behandlungsmöglichkeiten mit Chemotherapien werden aufgrund der kumulativen Toxizitäten und der Hypersensitivitäten und wegen des stetigen Wirksamkeitsverlustes durch immer wieder folgende Chemotherapien mit zunehmender Anzahl weiter limitiert. Es besteht sowohl bei der Rezidivtherapie als auch bei der Erhaltungstherapie noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden zielgerichteten Therapien mit handhabbarem Sicherheitsprofil und einer hohen Wirksamkeit.

Nun möchte ich zur zunehmenden Bedeutung der PARP-Inhibitoren kommen. Nach aktueller S3-Leitlinie und der Publikation des Konsenspapiers der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie vom Mai 2019 wird der Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie als neuer Therapiestandard empfohlen. Hierzu steht in der aktuellen S3-Leitlinie:

Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie soll eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden.

Damit lösen PARP-Inhibitoren laut deutscher Leitlinie offiziell das beobachtende Abwarten Therapiestandard in der Erhaltungstherapie immer Erhaltungstherapie zielt ja darauf ab, die Zeit bis zum nächsten Progress und der nächsten Folgetherapie und dadurch das Gesamtüberleben der Patientinnen mittels aktiver Wirkstoffe signifikant zu verlängern. Patientinnen können dabei mittlerweile eine Erhaltungstherapie mit drei PARP-Inhibitoren - Olaparib, Niraparib und Rucaparib - erhalten. Die Entscheidung zwischen den Medikamenten sollte nach der individuellen klinischen Situation erfolgen. Dieses neue Therapieparadigma - weg vom passiven Zuwarten, hin zu einer Therapie mit aktiven Wirkstoffen – gibt den Patientinnen die Möglichkeit, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern. Mit einer PARP-Inhibitor-basierten Erhaltungstherapie konnte inzwischen auch ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben gegenüber dem beobachtenden Abwarten gezeigt werden, was ja auch durch den G-BA mit einem Zusatznutzen bestätigt wurde. Daraus entsteht aber auch ein methodisches Dilemma, da beobachtende Abwarten. also eine passive Therapie, zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie mit einem aktiven Wirkstoff benannt ist.

Jetzt komme ich zu Rucaparib in der Erhaltungstherapie und zur Datensituation: Mit Rucaparib steht nunmehr der dritte PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie für Patientinnen mit Ovarialkarzinom zur Verfügung, und auch für die Rezidivtherapie in der Monotherapie ist Rucaparib die einzige zugelassene Option als PARP-Inhibitor. Wirksamkeit und Sicherheit wurden in der doppelblinden Studie ARIEL 3 mit 564 Patientinnen untersucht. Die erste Patientin wurde dabei im April 2014 und die letzte im Juli 2016 in den jeweiligen Studienarm der ARIEL-3-Studie randomisiert. 375 Patientinnen wurden also in den Rucaparib-Arm aufgenommen, 189 Patientinnen in den Placebo-Arm. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes bis Ende 2017 befanden sich noch 37 Prozent der mit Rucaparib behandelten Patientinnen und nur 9 Prozent der Placebo-Patientinnen bereits über zwölf Monate in Behandlung; die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patientinnen lag bei 40 Monaten bei einer Gesamtdauer der Studie zu diesem Zeitpunkt im Dezember 2017 von 44 Monaten.

Im progressionsfreien Überleben und der Zeit bis zu einer weiteren Folgetherapie, meist platinhaltige Chemotherapien, zeigen sind signifikante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Rucaparib. Die mediane Zeit bis zu einem ersten Progress verdoppelt sich für Patientinnen unter Rucaparib auf 10,8 Monate, basierend auf einem vom Prüfarzt definierten Progress. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib mit einer Reduktion des Risikos für das Fortschreiten der Erkrankung um 63 Prozent. Die erst kürzlich publizierten Analysen Q-TWiST und QA-PFS, die das progressionsfreie Überleben mit patientenrelevanten Symptomscores verbinden, die wir auch in der Stellungnahme schon berichtet haben, weisen nochmals auf die Patientenrelevanz von PFS hin und bestätigen die großen Vorteile für die Patientinnen in dieser Indikation.

Verglichen mit einem passiven Abwarten, ist eine aktive Therapie naturgemäß mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden. Die EMA hat das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Rucaparib als positiv eingestuft. Laut PSUR-Report vom November 2018 haben sich diesbezüglich zudem keine neuen Signale gezeigt.

Die finalen OS-Daten bleiben weiterhin verblindet und werden abschließend nach dem Erreichen der 70-Prozent-Ereignisrate ausgelesen und für das finale OS ausgewertet werden. Dieser Datenschnitt ist ereignisgetrieben und wird für Ende 2022 erwartet, kann natürlich auch früher erreicht werden oder vielleicht auch – hoffentlich – später. Wir können zum jetzigen Zeitpunkt bereits einen klaren Trend der OS-Daten sehen: Im April 2017 lebten noch 78 Prozent der Patientinnen, beim Datenschnitt im Dezember 2017 noch 70 Prozent der Patientinnen, und bei der letzten Schau auf die Daten in der verblindeten Studie im Juni 2019 lebten noch 49 Prozent der Patientinnen. Das war drei Jahre nach Einschluss der letzten Patientin in die ARIEL-3-Studie. 39 dieser Patientinnen befinden sich noch in Therapie, davon 38 im Rucaparib-Arm der Studie. Diese OS-Dynamik zeigt, dass Rucaparib das Fortschreiten der Erkrankung effektiv aufhalten kann und damit das neue Paradigma – aktive Behandlung statt passivem Zuwarten – eindrucksvoll bestätigt.

Abschließend möchte ich zusammenfassen: Rucaparib zeigt auf der Basis der signifikanten Ergebnisse Vorteile beim progressionsfreien Überleben und der Zeit bis zur Folgetherapie. Dies ist das primäre Therapieziel einer Erhaltungstherapie in dieser spezifischen Indikation und Patientensituation. Für die Rezidivtherapie ist Rucaparib der einzig zugelassene PARP-Inhibitor. Der positive Trend für das Gesamtüberleben in der Erhaltungstherapie ist ersichtlich, basierend auf den bisherigen Datenschnitten und auch zum Stand Juni 2019 mit 49 Prozent lebenden Patientinnen. Die finale Auswertung der OS-Daten für Rucaparib ist bei einer Ereignisrate von 70 Prozent geplant, also wenn 30 Prozent der Patientinnen noch am Leben sind. Dies wird voraussichtlich Ende 2022 der Fall sein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Friedmann, für diese Einführung. – Ich habe als Erstes Fragen an Frau Professor Lüftner; danach kommt Herr Dr. Heckemann.

Zunächst zur Rezidivtherapie: Nach der Fachinformation wird die Anwendung von Rucaparib ja nicht bei Patientinnen empfohlen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben. Deshalb stellt sich für mich die Frage, welche Patientinnengruppe Sie sehen, die dann noch für eine Behandlung mit Rucaparib in der dritten Therapielinie infrage kommt.

Dann eine Frage für den Bereich der Erhaltungstherapie: Da ist uns eine Formulierung in der S3-Leitlinie ein bisschen aufgestoßen. In Ihrer gemeinsamen Stellungnahme haben Sie Olaparib als alleinigen Therapiestandard für diese Therapiesituation definiert. In der im Januar dieses Jahres erschienenen deutschen S3-Leitlinie wird aber aufgeführt, dass im Rezidiv eines High-grade-Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden "sollte". Im Subtext ist die Empfehlung aber weiter abgeschwächt; da steht nämlich: "kann angeboten werden". Dazu bräuchten wir ein wenig Einordnung, wie man hier den Stellenwert mit Blick auf das beobachtende Abwarten, zu dem Frau Dr. Friedmann ja eben Stellung genommen hat, sehen kann.

Schließlich die dritte Frage: In der Erhaltungstherapie haben wir unter Rucaparib einen Nachteil in der Symptomatik gesehen und über die FOSI-18-Subskala gemessen. Wie ordnen Sie das jetzt aus praktischer Sicht ein? – Das wären die drei Fragen an Professor Lüftner; dann kommt Herr Heckemann. – Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Zu Ihrer ersten Frage in der Rezidivsituation: Natürlich gibt es tatsächlich keine Daten zu PARP-Inhibitoren nach PARP-Inhibitoren, und die Studien

laufen auch entsprechend schlecht. Sie rekrutieren eher ungünstig, sodass diese Frage wahrscheinlich noch eine Weile lang unbeantwortet bleiben wird. Dennoch, so muss ich sagen, habe ich zum Beispiel aus meiner praktischen Sprechstunde heraus wirklich gewartet, bis wir gerade die Zulassung für Rucaparib in der Rezidivsituation haben, weil wir immer wieder Patientinnen haben, die tatsächlich im betagten Alter keine Chemotherapie mehr tolerieren können oder wollen. Insofern war ich sehr dankbar, dass ich Patientinnen darauf einstellen konnte. Sehr wohl wird sich das allerdings verdünnen, weil wir zunehmend Patientinnen in früheren Therapiesituationen haben werden, denen bereits ein PARP-Inhibitor gegeben wurde. Aber man darf das auch nicht überschätzen, weil für die früheren Therapiesituationen ja eine objektive Remission Voraussetzung ist. Das ist natürlich nicht bei allen Patientinnen gegeben und gibt den Patientinnen in der Rezidivtherapie die Chance, auch noch einmal einen PARP-Inhibitor zu erhalten.

Ihre zweite Frage bezog sich auf die Erhaltungstherapie und die S3-Leitlinie. Tatsächlich hat die S3-Leitlinienkommission Ovar gerade vor drei Wochen getagt. Wir haben dabei in der neuen Version nochmals den Stellenwert extrem betont und auch noch einmal aufgewertet und von den Konjunktiven gelöst. Das ist unter anderem den Ergebnissen der SOLO-1-Studie mit Olaparib geschuldet.

Die dritte Frage betraf Quality of Life. Wir müssen uns immer vor Augen führen, dass die Alternative gerade auch für die betagte Patientin gegebenenfalls Chemotherapie ist. Das bezieht sich auf die Rezidivsituation, wo viele gar nicht mehr können; das ist ein erheblicher Vorteil. Ansonsten sehe ich das als extrem gut führbar. Wenn ich die Patientinnen einbestelle, üblicherweise alle zwei Wochen, sind es meistens eigentlich Laborwerterhöhungen, die uns gegebenenfalls auffallen. Aber von der subjektiven Verträglichkeit empfinde ich es als sehr wohltuend für die Patientinnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Schönermark.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Clovis Oncology): Kurze Ergänzung: Die Leitlinie führt unter dem Kapitel PARP-Inhibitoren die beiden Indikationen A und B auf. Bei der Treatment-Indikation, also der Rezidivtherapie, findet sich die Formulierung "kann", bei der Erhaltungstherapie ist die Empfehlung "sollte". Das heißt, der Unterschied ist kein Widerspruch; vielmehr haben eben die beiden unterschiedlichen Indikationen einen unterschiedlichen Empfehlungsgrad.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu, Frau Müller? – Dann dazu Frau Müller, anschließend Herr Dr. Heckemann.

Frau Dr. Müller: Es gibt, so wie ich das lese, in der S3-Leitlinie explizit für die Erhaltungstherapie zwei abweichende Formulierungen. In dem Kästchen gibt es die Empfehlung "sollte angeboten werden" – wohl gemerkt, "angeboten", nicht appliziert –, und dann gibt es auf Seite 4 unter der Überschrift "PARP-Inhibitoren" folgende Formulierung:

Patientinnen mit einem high-grade serösen Ovarialkarzinomrezidiv, die auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, kann eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor (hier Olaparib) angeboten werden.

Also, es geht hier explizit um die Erhaltungstherapie, und die Voraussetzung hierfür war eine positive Testung bezüglich BRCA 1/2. Da gibt es unterschiedliche Formulierungen an zwei verschiedenen Stellen. Ich denke, darauf hat Herr Professor Hecken auch abgestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau, ich habe hier ausdrücklich auf die Erhaltungstherapie rekurriert.

Frau Dr. Müller: Genau. Das war für uns auch etwas verwirrend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber da sagt Frau Lüftner ja, das sei jetzt geklärt.

Frau Dr. Müller: "Sollte" ist auch optional; das ist halt eine starke Empfehlung, auch im Zusammenhang mit "angeboten". Aber trotz alledem, "kann" und "sollte" ist auch noch mal ein Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner noch einmal und dann Herr Heckemann.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich muss jetzt sagen, ich bin mir nicht sicher, ob die aktuelle konsentierte Überarbeitungsversion, die Konsensusversion, schon online steht. Wir haben darüber vor drei Wochen in Frankfurt sechs Stunden lang diskutiert. Das ist sicherlich wirklich aufgewertet worden. Es gab auch nur zwei Punkte in der Leitlinie, die überhaupt diskutabel waren. Einer davon waren die PARP-Inhibitoren. Ich glaube, das wird sich dann sehr schnell auflösen. Aber darüber wurde hinreichend diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Formulierung, auf die ich rekurriert habe, ist aus der Fassung vom Januar. Also, das ist nicht die neue Fassung, die wir hier noch nicht gesehen haben. Okay. – Herr Dr. Heckemann, bitte.

Herr Dr. Heckemann: Meine Frage geht an den pU. Wir haben hier wieder einmal folgende Konstellation: Es gibt ein doch relativ deutliches Ergebnis bei dem PFS und auch bezüglich des Beginns der Folgetherapien. Allerdings relativiert sich dies natürlich durch die in der ARIEL-3-Studie wieder einmal nicht erhobene Lebensqualität. Daher muss ich einfach einmal fragen. Sicherlich können Sie sagen, die Studien würden ja nicht für den G-BA gemacht; das ist richtig. Aber ich kann mir auch nicht vorstellen, dass sich sonst auf der Welt niemand in solch einem Fall für die Lebensqualität interessiert. Deshalb ist meine Frage: Warum wurde sie nicht erhoben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Friedmann.

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Die ARIEL-3-Studie wurde ja 2013 konzipiert, und zu diesem Zeitpunkt hat sich Clovis Oncology für FOSI-18 entschieden. Das ist die Situation, die wir jetzt haben. Wir haben auch dazugelernt. Wenn wir Studien anschauen, die wir jetzt aufgesetzt haben, so verwenden wir auch zusätzliche andere Instrumente.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich denke, Sie sprechen jetzt von der ARIEL-4-Studie im Anwendungsgebiet der Behandlungen in der Drittlinie. Könnten Sie noch einmal etwas dazu ausführen, welche Art Studie das ist, eine vergleichende Studie? Interessant wäre auch,

gegen was, welche Lebensqualitätsdaten Sie da erheben wollen – Sie haben ja gesagt, Sie haben dazugelernt – und wann Sie da Ergebnisse erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Friedmann.

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Die ARIEL-4-Studie ist eine konfirmatorische Studie, die für die Rezidivtherapie gemacht wird. Dort verwenden wir eben andere Instrumente. Ergebnisse erwarten wir ebenfalls in 2022.

Welche Instrumente haben wir in der ARIEL-4-Studie verwendet? – Dabei haben wir den entsprechenden QLQ-OV28 und QLQ-C30 als Quality of Life Questionnaire verwendet, und wir haben auch den EQ-5D verwendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Marx bitte, oder haben Sie noch eine Nachfrage, Frau Müller? – Ja, gut.

Frau Dr. Müller: Zu den Komparatoren, für das Protokoll: Wogegen vergleichen Sie in der Studie?

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Die Komparatoren in der ARIEL-4-Studie sind Paclitaxel oder eben eine platinbasierte Therapie in Kombination mit Paclitaxel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage zu dem hohen Anteil an Zensierungen, der die Interpretation einiger Ergebnisse, insbesondere zum Gesamtüberleben, erschwert. Ich wüsste da gerne, wie Sie sich das erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke für die Frage, Herr Marx. – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Letztendlich erklären kann man die hohe Anzahl Zensierungen beim Gesamtüberleben einfach dadurch, dass bisher im Studienverlauf zum Glück noch nicht so viele Patientinnen gestorben sind. Die Studie ist noch relativ am Anfang. Wir haben jetzt eine Nachbeobachtungszeit von ungefähr fünf Jahren. Wir erwarten, dass 70 Prozent Ereignisrate Ende 2022 erreicht werden.

Derzeit gibt es folgenden Stand: Verblindet wurde jetzt im Juni noch einmal nachgezählt, wie viele Ereignisse vorliegen; es sind knapp 50 Prozent. Das heißt, 50 Prozent der Patientinnen sind verstorben. Das reicht eben noch nicht für die ergebnisgetriebene Analyse für das Gesamtüberleben. In der Tat steht gerade in diesen Situationen bei Erhaltungstherapie erst einmal das progressionsfreie Überleben im Vordergrund, weil die Erhaltungstherapie ja gerade den Progress hinauszögern soll. Deswegen konzentriert man sich – das machen die regulatorischen Behörden ebenfalls – hier eben genau auf diesen Endpunkt und genauso auf die anderen Endpunkte, die darum herum stehen. Das sind solche Dinge wie die Zeit bis zur Folgetherapie, die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie, die, wenn man sich das alles zusammen anschaut, insgesamt ein sehr stimmiges Bild ergeben. In allen diesen Endpunkten sieht man einen Vorteil von ungefähr fünf Monaten, egal, welchen Endpunkt man sich nun anschaut, ob es PFS ist oder PFS2, also die Zeit bis zur zweiten Progression, ob man sich die Zeit bis zur ersten oder zu der zweiten Folgetherapie anschaut.

All dies ist sehr stimmig, und wir sehen im Gesamtüberleben derzeit eben mit dem Datenschnitt, der im Dossier dargestellt ist, eine Eventrate oder Ereignisrate von knapp 20 Prozent, aber auch hier schon eine Hazard Ratio von 0,88. Das heißt, der Punktschätzer ist schon auf der richtigen Seite; aber man kann eben noch nicht so viel sagen, weil die Unsicherheit sehr hoch ist. Das liegt aber einfach daran, dass wir noch relativ früh in dieser Studie sind, das heißt, die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben noch nicht ausreichend ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Marx, dann Frau Müller.

Herr Dr. Marx: Dazu folgende Rückfrage: Wenn Sie sagen, dass die Studie am Anfang ist und wenig Events eingetreten sind, bedeutet dann diese hohe Anzahl an Zensierungen einen hohen Anteil von Lost to Follow-up, oder was können Sie dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): In der Tat ist es so, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt knapp 42 Prozent der Patientinnen noch unter Beobachtung haben. Das sind die von Frau Friedmann schon angesprochenen 39 Patientinnen, die noch unter Therapie sind, und die anderen Patientinnen, die noch in Nachbeobachtung sind. Außerdem gibt es natürlich einen gewissen Anteil, nämlich knapp 50 Prozent der Patientinnen, die verstorben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch noch eine Nachfrage zu dem Punkt; Herr Marx hat einige Dinge schon adressiert. Mir ist bis jetzt Folgendes noch nicht ganz klar geworden. Wir haben hier ja häufiger Bewertungen, bei denen wir relativ unreife Daten haben. Wir haben in beiden Armen ungefähr 20 Prozent Events. Gibt es hier beim Overall Survival eine Unsicherheit, die über diejenige hinausgeht, die natürlich entsteht, wenn man unreife Ergebnisse hat, womit Sie selbstverständlich Recht haben, oder gibt es dies nicht? Wie sehen Sie das? Da ist eben die Zahl der Patienten, die Lost to Follow-up sind, wichtig; denn wenn schon zu einem frühen Zeitpunkt viele Patienten Lost to Follow-up sind, würde ich nicht erwarten, dass ich dann zu einem späteren Zeitpunkt weniger Zensierungen habe. Wer Lost to Follow-up ist, ist und bleibt das in der Regel. – Das ist der eine Punkt. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas mehr sagen.

Der andere Punkt ist: Das IQWiG geht relativ weit. Sie sagen ja, dass aufgrund der hohen Anzahl an Zensierungen keine aussagekräftigen Ergebnisse vorlägen und sie deshalb die Ergebnisse der Nebenwirkungen nicht sinnvoll interpretieren könnten. Also, eigentlich wird die ganze Risk-Benefit-Bewertung vom IQWiG deshalb nicht vorgenommen. Das geht relativ weit. Es wäre schön, wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten. Das IQWiG beruft sich zudem in diesem Zusammenhang auch auf die EMA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? - Herr Schwenke wieder? - Bitte schön.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Ich versuche einmal eine Antwort. Dadurch, dass zu dem Datenschnitt, den wir hier präsentieren können, erst eine Ereignisrate von 20 Prozent erreicht ist, ist auf der einen Seite die Unsicherheit in der Analyse zum

Gesamtüberleben in der Tat sehr hoch. Wir haben auf der anderen Seite Endpunkte, die das IQWiG schon fast traditionell nicht berücksichtigt, unter anderem das progressionsfreie Überleben, wobei wir eben einen sehr großen Effekt sehen – Frau Friedmann hat das auch schon angesprochen –, nämlich eine 63-prozentige Risikoreduktion für das Fortschreiten der Erkrankung.

Hierbei muss man insgesamt Folgendes sehen: Wir haben relativ viele Endpunkte, die in diesem Themenkomplex Progression und Folgetherapie passieren. Hier sehen wir eben diese fünf Monate Vorteil, egal, welchen Endpunkt man sich nun anschaut. Für das Gesamtüberleben haben wir keine reiferen Daten als das, was wir hier darstellen können. Die reiferen Daten kommen in 2022. Von daher sehen wir sehr wohl die Bewertung des Risikos gegenüber dem Vorteil schon als bewertbar an, so wie es die EMA auch gemacht hat. Die EMA hat eine Zulassung ausgesprochen, und die Kondition basiert auf der Rezidivtherapie und nicht auf der Maintenance-Therapie. Das heißt, die EMA hat sehr wohl eine Bewertung durchgeführt, hat sich dieses Risk-Benefit-Ratio bestimmt und hat eine Zulassung ausgesprochen.

Wir sehen, was die Wirksamkeit angeht, vergleichbare Ergebnisse, wenn man sich die PARPs anschaut. Insgesamt gehen wir davon aus, dass mit einem Punktschätzer für das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben, der eben unter der Eins ist, sich dies weiterführen wird. Wir haben, wie ich eben schon ansprach, 42 Prozent der Patientinnen noch unter Beobachtung. Wir gehen also sehr wohl davon aus, dass diese Eventrate von 70 Prozent erstens erreicht wird und dies zweitens dann auch verlässliche Aussagen dazu erlauben wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie haben meine Fragen jetzt nur teilweise beantwortet; vielleicht ist das auch nicht möglich. Aber noch einmal ganz konkret: Ist hier ein höherer Anteil von Patienten, die Lost to Follow-up sind, oder irgendetwas anderes, was auffällig ist, über die geringen Eventzahlen hinaus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): In der Tat sehen wir das hier nicht. Das heißt, wir sehen hier keine überraschenden Raten von Lost to Follow-up. Wir sehen natürlich Patienten, die aufgrund verschiedener Ereignisse die Studie abbrechen, wir sehen relativ viele Patienten in der Kontrollgruppe, die auf Basis der Progression die Studie abbrechen. Aber insgesamt haben wir noch relativ viele Patienten unter Beobachtung, sodass wir davon ausgehen können, dass wir am Ende durchaus eine Aussage treffen können, allerdings erst in 2022 bzw. wenn die 70 Prozent erreicht sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Frau Müller, dann Herr Mayer.

Frau Dr. Müller: Letzte Nachfrage: Studienabbrecher oder Therapieabbrecher? Therapieabbrecher sollten ja weiter nachverfolgt werden. Oder sind das Studienabbrecher, die die Einwilligung zurückgezogen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Wir haben insgesamt 235 Patientinnen, die noch unter Beobachtung stehen, und davon sind 39 noch in Behandlung. Das heißt, die restlichen ungefähr 190 Patientinnen sind noch unter Beobachtung, auch wenn sie jetzt nicht mehr therapiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Die Zahlen sind jetzt noch verwirrender, als sie vorher waren. Vorhin sprachen wir ja die Dossiergrundlage vom Überleben an, wozu Sie gesagt haben, noch unreife Daten mit ungefähr 20 Prozent Ereignisrate pro Arm. Dann sprachen Sie von hohem Lost to Follow-up bzw. hohen Zensierungsgraden. Zwischenzeitlich hieß es dann in Bezug auf die Betrachtung der Daten im Juni, dass 40 Prozent unter Beobachtung stehen und 70 Prozent der Ereignisse eingetreten sind.

Wie sind die Lost to Follow-up bzw. Zensierungen zum Zeitpunkt des Dossiers, also da praktisch 20 Prozent der Ereignisse eingetreten sind? Da würde mich interessieren, was da praktisch schon an Zensierungen drinsteckt. Diejenigen sind ja unwiderruflich auch später nicht mehr nachbeobachtbar; das heißt, sie sind erst mal weg. Wie ist es zum jetzigen Datenschnitt oder zum Zeitpunkt Juni, wie ist da a) die Ereignisrate und b) sozusagen die Zahl an Patientinnen, die überhaupt nicht mehr beobachtet werden können, weil sie zensiert sind, weil sie Lost to Follow-up sind.

Diese beiden Zeitpunkte würden mich interessieren, weil es ziemlich durcheinandergeschmissen worden ist. Ich verstehe es nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also nehmen wir zuerst Herrn Schwenke; dann hat sich Frau Professor Lüftner gemeldet.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Vielleicht kann ich das noch einmal auseinanderdividieren. Wir brauchen für das Gesamtüberleben eine Ereignisrate von 70 Prozent, um die finale Analyse zu machen. Das wird vermutlich in 2022 der Fall sein. Daher kommen die 70 Prozent. Das heißt, wir müssen eine Eventrate von 70 Prozent erreichen, um die Analyse für das Gesamtüberleben auf der Basis valider Daten machen zu können. Das ist so auch mit der EMA abgesprochen, das ist a priori spezifiziert, und das ist genau der Zeitpunkt, wenn die finale Analyse für das Gesamtüberleben kommt. Das sind die 70 Prozent.

Für den Datenschnitt, der im Dossier dargestellt ist, haben wir eine Ereignisrate von ungefähr 20 Prozent in beiden Behandlungsarmen; das heißt, 80 Prozent sind zensiert. "Zensiert" heißt hier aber nicht, dass diese Patientinnen nicht mehr nachbeobachtet werden, sondern dass zum Zeitpunkt des Datenschnittes 80 Prozent der Patientinnen noch kein Ereignis hatten. Da sind also Patientinnen dabei, die nicht mehr nachverfolgt werden, aber kein Ereignis hatten, und es sind – und das ist der größte Teil – Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch kein Ereignis hatten, aber weiter beobachtet werden.

Wir haben eben jetzt gerade für Juni nachgeschaut: Wie viele Patientinnen haben wir da noch unter Beobachtung? Dort sind es 42 Prozent der Patientinnen, die noch in der Nachbeobachtung sind. Das heißt, wenn man jetzt einen Datenschnitt machen würde – Konjunktiv, weil das kein geplanter Datenschnitt wäre –, dann würden 42 Prozent der

Patientinnen einfach deswegen zensiert werden, weil sie zu dem betreffenden Zeitpunkt noch kein Event hatten. Sie werden aber noch weiter untersucht, weiter beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Nachfrage Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Das ist ja alles klar. Aber mir fehlt jetzt noch die Zahl dazwischen, nämlich die 80 Prozent, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes zum Dossier noch nicht gestorben sind. Da wüsste ich gerne, was von diesen 80 Prozent Gesamtzensierungen richtig zensiert wurde. Ich verstehe unter Zensierungen eigentlich Patientinnen, die nicht wieder auftauchen, die weg sind.

(Herr Dr. Schwenke [Clovis Oncology] schüttelt den Kopf)

– Gut, Sie schütteln den Kopf. Aber ich hätte gerne die Zahlen der Patienten, die praktisch überhaupt noch das Ereignis monitoriert kriegen können, das heißt, die noch beobachtet versterben können, und diejenigen, die nicht mehr beobachtet versterben können von den 80 Prozent, und das Gleiche für den jetzigen nicht gemachten Datenschnitt, weil Sie da von 40 Prozent unter Beobachtung sprechen. Ich weiß aber immer noch nicht, wie groß dann hier die Differenz ist, welche nicht mehr beobachtet werden können. Das ist ja relevant für Ihre 70 Prozent, weil diese 70 Prozent sich ja auf die Ausgangslage beziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Also, es geht um die Frage, wer dann eben noch in der Studie beobachtet verstirbt. – Herr Schwenke, bitte: Wie viele haben Sie noch in der Nachbeobachtung der Studie?

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Ganz generell ist es so: Patienten, die zensiert werden, sind entweder raus aus der Studie oder haben zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht das Ereignis erreicht. Das ist ganz generell die Definition von "zensiert".

Dann gibt es Patienten, die Lost to Follow-up oder withdrawal sind, also alle diese Themen, wo der Patient raus ist aus der Studie, ohne dass er ein Ereignis hatte. Ich komme noch einmal ganz kurz auf den Juni-Zeitpunkt: Da haben wir eine Todesrate von 50 Prozent, und wir haben 42 Prozent der Patienten, die noch in der Nachbeobachtung sind. Das heißt, wir haben eine Lost-to-follow-up-Rate oder, anders gesagt, einen Anteil von Patienten, die kein Ereignis hatten und auch nicht mehr in der Studie sind, von etwa 8 Prozent. Ähnlich ist es eben auch für den ersten Datenschnitt, wobei ich Ihnen da die genaue Zahl nicht sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, also 8 Prozent Schwund.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir Frau Lüftner, anschließend Frau Müller und Herrn Professor Schönermark. – Dann machen wir zunächst mit Frau Lüftner weiter, dann Frau Müller.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Zu den Daten kann ich mich jetzt nicht äußern. Aber mir ist es aus der klinischen Perspektive wichtig, nochmals auf den primären Endpunkt PFS hinzuweisen. Darüber ist in diesem Haus ja schon viel diskutiert worden. Nur handelt es sich bei der Ovarialkarzinom-Patientin bei Progression um eine hochsymptomatische Patientin:

Sie ist schwer krank, sie hat Aszites, sie hat Pleuraergüsse; sie muss üblicherweise hospitalisiert werden, weil man sie in diesem Zustand nicht nach Hause schicken kann. Insofern ist PFS in dem Falle wirklich ein echter Morbiditätsparameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sicherheitshalber noch zwei ganz kurze Nachfragen zu der Diskussion von eben. Es gibt ja immer diese Kaplan-Meier-Kurve aus dem Dossier für das Overall Survival. Wenn Sie alle Patienten, die kein Ereignis hatten, zensiert haben, handelt es sich aber schon um eine ITT-Analyse, die Sie durchgeführt haben?

(Herr Dr. Schwenke [Clovis Oncology] nickt)

- Okay. Es steht auch so da; aber ich wollte mich noch mal vergewissern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke hat genickt und damit die Frage bejaht; das Nicken haben wir ja nicht im Protokoll.

Frau Dr. Müller: Meine zweite Frage geht noch einmal an Frau Professor Lüftner, weil ich auch die Klinik nochmals besprechen wollte. Sie haben hier in Ihrer Stellungnahme wie auch bei früheren Bewertungen im Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom auf den hohen Stellenwert des rezidivfreien Intervalls und der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie gerade in diesem Anwendungsgebiet, das im Prinzip für die meisten Patientinnen aus einem Warten auf die jeweils nächste Chemotherapie besteht, hingewiesen. Könnten Sie darauf bitte noch einmal ein bisschen eingehen, vielleicht auch darauf, wie man aus Ihrer Sicht, also aus Sicht der Fachgesellschaft, diesen Vorteil, den Sie in diesem Bereich ja sehen, methodisch gut zeigen könnte?

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich sehe eher die Patientinnen im einigermaßen fortgeschrittenen Alter, im Median um die 70, die schon therapiemüde und auch therapieunfähig sein können, mit einer Polyneuropathie und einer Knochenmarksinsuffizienz. Insofern sind wir sehr dankbar, wenn wir hier die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie hinausschieben können, um die Patientin gegebenenfalls wieder therapiefähig zu machen, weil ich sonst aufgrund der additiven Toxizitäten ja nicht weiterkomme. Das ist gut abgebildet durch das PFS2, und das ist natürlich immer gut abgebildet durch robuste Lebensqualitätsparameter, deren Erhebung – aber das wurde ja ausgeführt – zu dem Zeitpunkt der Studieninitiierung zwar gewünscht, aber einfach noch nicht selbstverständlich war. Der härteste Endpunkt wäre das Overall Survival; darüber haben wir jetzt auch viel gesprochen. Außer dem PFS, was wir messen, wäre PFS2 schon ein ganz wichtiger Parameter, ebenso die Quality of Life.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Darauf wollte ich noch einmal eingehen. Frau Lüftner, Sie haben gerade gesagt, das ist eine hochsymptomatische Erkrankung im Progress. Aber in dieser ARIEL-3-Studie waren die Patienten nach der Symptomatik, die erhoben wurde, einzig nachteilig in der Intervention, und es sind ziemlich viele Nebenwirkungen aufgetreten, aber Lebensqualität haben wir keine. Das heißt: Wäre nicht irgendwie etwas zu erheben

gewesen, diese hochgradige Symptomatik im PFS, oder liegt es vielleicht daran, dass die Patienten in der Studie um über zehn Jahre jünger waren als Ihre Patienten, also 60 Jahre im Mittel? Das sind ja keine hochbetagten Frauen, würde ich einmal sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da gebe ich Ihnen recht. Klar, die Studienpatienten sind anders selektioniert. Deswegen sind sie auch jünger. Das ändert aber nichts an der Symptomatik des Ovarialkarzinoms bei Progression. Das ist altersunabhängig, üblicherweise an den gleichen Stellen, wie schon genannt, die serösen Häute, die mit zur Aszites und zu Pleuraergüssen führen. Meines Erachtens ist das Problem – das ist ein methodisches Problem, das wir generell in der Onkologie haben –, dass wir ja sozusagen gerade an diesem Ende der Progression mit der Messung einen solitären Zeitpunkt haben, der relativ eng gefasst ist. Wenn wir die Patientin stationär aufnehmen und zwei Tage lang punktieren, ist diese Symptomatik auch schnell wieder reversibel; das muss man ganz klar sagen. Gerade beim Ovarialkarzinom sind es Zeitpunkte, da sie hochsymptomatisch ist, und dann, wenn wir Drainagen legen oder punktieren, ist es auch wieder relativ schnell kompensierbar. Nichtsdestotrotz ist die Patientin in Progression.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Nachfrage Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich weiß nicht, ob mir da vielleicht der pU helfen kann. Aber ich meine, wenn der Progress festgestellt wird, sind es ja normalerweise nicht zwei oder drei Visiten, sondern es geschieht bei der Visite, bei der sich der Patient vorstellt, bei der er hochsymptomatisch ist, wenn er kommt. Da wird doch auch an dieser Visite irgendetwas erhoben, Gesundheitszustand oder diese Symptomatik. Also, ich verstehe nicht, warum dann praktisch zum Erhebungszeitpunkt alles weg ist; der Gesundheitszustand ist kein Unterschied, die Symptomatik ist sogar nachteilig in der Intervention. Warum da die Symptomatik nicht irgendwie erfassbar ist, das verstehe ich tatsächlich nicht wirklich, muss ich sagen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da muss ich Ihnen sagen: Ich müsste jetzt noch einmal genau schauen, wann wirklich hier eine Quality-of-Life-Evaluation stattgefunden hat. Aber das ändert nichts an der Tatsache: Die Patienten sind bei Progression symptomatisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Professor Schönermark.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Clovis Oncology): Zum Gesamtbild gehört, glaube ich, durchaus auch die Bobachtung oder die Feststellung des IQWiG in der Dossierbewertung, dass wir es hier mit einem Set-up zu tun haben, innerhalb dessen wir in der aktiven Therapie gegen beobachtendes Abwarten messen, wobei nicht ganz unterscheidbar ist, welches therapieassoziierte Symptomatik und welches tatsächlich krankheitsassoziierte Symptomatik ist. Deswegen haben wir bei der Progressionsfeststellung einerseits die radiologische Befundung und andererseits die Befundung, die zusätzlich noch eine klinische Untersuchung und die Messung des Laborparameters beinhaltet, was dann auch erklärt, warum das zeitlich auseinanderliegt. Wenn Sie sich das typische Nebenwirkungsprofil anschauen, das alle PARP-Inhibitoren haben, so sind dabei gastrointestinale Symptome mit Nausea und Bauchproblemen führend. Das überlagert sich extrem zu den Symptomen. Natürlich ist

Aszites ein klares klinisches Zeichen. Aber wir haben eben hier in der Studie wie auch in realiter eine Situation, in der diese beiden Symptome oder Symptomatiken und Ursachen sich überlagern und es deswegen meines Erachtens nicht so ganz klar methodisch abgrenzbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: An diesem Punkt möchte ich auch nochmals einhaken. – Sie haben ja eben schon geschildert, Herr Professor Schönermark, dass es bei der hier erhobenen Symptomatik und den Nebenwirkungen möglicherweise gewisse Überlagerungen gibt. Das Problem haben wir immer, weil man dies nicht immer klar auseinanderhalten kann. In der primären Erfassung machen wir ja keine Kausalitätsbewertung.

Ich hätte da gerne eine Auskunft; ich weiß nicht, ob sie von der DGHO oder auch von Ihnen gegeben wird. Es zeigten sich insgesamt bei den schweren unerwünschten Ereignissen nach CTCAE > 3 in den Gesamtraten Nachteile, auch in einigen Organsystemen – Sie haben es schon erwähnt: Gastrointestinaltrakt, besonders stark Lichtempfindlichkeitsreaktion und auch Erkrankungen des Blutes –; dann aber zeigte sich wiederum ein Vorteil, wohl gemerkt bei einem Placebovergleich – wir reden von der Erhaltungstherapie –, bei dem Organsystem Stütz- und Bewegungssystem, also Skelett, Muskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, was zunächst einmal etwas verwundert. Könnten Sie dazu etwas sagen? Könnte das de facto ein Morbiditätsparameter sein, bei dem man gegebenenfalls statt eines Nebenwirkungsvorteils einen Benefit im Detail sieht? Wie ist das klinisch? Fällt Ihnen dazu etwas ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schönermark.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Clovis Oncology): Wir haben es hier natürlich mit einer Situation zu tun, in der man ein bisschen den Teufel mit dem Beelzebub austreibt. Auf der einen Seite sind wir im Intervall zwischen hochtoxischen platinbasierten Chemotherapien, einer Therapie, die, wie Frau Professor Lüftner auch ausgeführt hat, eben häufig zu irreversiblen Schäden führt, insbesondere zu neurologischen Schäden und Schäden des Knochenmarks. Nach unserer Einschätzung bzw. auch nach dem, was wir von den Klinikern hören, ist das Nebenwirkungsprofil von Rucaparib, was aber auch für die anderen beiden PARP-Inhibitoren gilt, eine etwas andere Liga, eine etwas andere Schießklasse im Sinne der Beherrschbarkeit und auch im Sinne der Irreversibilität.

Was wir bei Rucaparib spezifisch sehen, ist der Umstand, dass wir bei den hämatologischen anders abschneiden, Nebenwirkungen also geringer, insbesondere Thrombozytopenie. Zudem aibt es eben keine wesentlichen neurologischen Nebenwirkungen, auch keine schweren Nebenwirkungen. In der Anämie ist man ungefähr in der gleichen Schießklasse wie die anderen PARPs, aber auch bei der Neutropenie. Bei all dem, was mit Knochenmarksuppression oder Knochenmarkwirkung zu tun hat, liegen wir also besser, wobei das kein direkter Vergleich ist. Das ist einfach nur eine deskriptive Beschreibung des Nebenwirkungsprofils.

Es gibt inzwischen auch erste Hinweise auf folgenden Sachverhalt; das macht die Kollegin Havrilesky] aus North Carolina, die das auch bei der ASCO vorgestellt hat, mit sehr umfangreichen Patientenpräferenzstudien – schon 2014 ist die erste Studie in *Cancer* erschienen – bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, vor allem mit rezidivierendem

Ovarialkarzinom. Es wurde jetzt nochmals als Poster in einer Subpopulation von Patientinnen vorgestellt, die mit PARP-Inhibitoren behandelt wurden: Die Patientinnen ranken das progressionsfreie Survival als Zielwert mit der absolut höchsten Priorität. Allerdings sind sie auch bereit, dies bei schweren Nebenwirkungen – hier führen die neuropathischen Phänomene, also insbesondere die Neuropathien durch die Platinbehandlung –einzutauschen. Das heißt also: Sie sind bereit, ein kürzeres PFS in einem solchen Discrete Choice Experiment zu akzeptieren, wenn denn die platinbasierten Nebenwirkungen weg sind.

Ob man daraus, wie Sie vorschlagen, einen eindeutigen Vorteil ableiten kann, ist methodisch sicherlich angreifbar. Aber ich glaube, wir würden uns der Einschätzung anschließen, dass PARP-Inhibitoren ein recht beherrschbares Nebenwirkungsprofil haben, insbesondere Rucaparib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da müsste es jetzt eigentlich eine Nachfrage geben. – Ja, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Herr Schönermark, das klingt alles sehr logisch. Aber dann wäre es natürlich umso schöner gewesen, wenn wir hier die Lebensqualität gehabt hätten. Dann hätten wir nämlich genau diesen Deal nachvollziehen können: Sind die Patienten hier bereit, die Nebenwirkungen, die ja durchaus deutlich sind, auf Kosten des früheren Progresses zu akzeptieren? Das ist die gleiche Frage, die sich hier stellt. Man hätte hier die Lebensqualitätsdaten brauchen können, um dann zu sehen, ob möglicherweise eine Drainage angezeigt ist – Aszites habe ich selber oft genug punktiert; wie Sie sagen, geht das Symptom dann schnell weg, sodass es eigentlich nicht so ganz schwierig ist, und sehr invasiv ist der Eingriff auch nicht, also eine beherrschbare Nebenwirkung – oder eben bleibende bzw. deutliche Nebenwirkungen der Intervention in Kauf genommen werden. Hinsichtlich dieser Frage wiederum hätte die Lebensqualität meines Erachtens etwas an Aufklärung bringen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner wird jetzt meine Verwirrung wahrscheinlich beseitigen, denn wir tauschen PFS gegen Lebensqualität.

(Frau Teupen: Ja!)

Frau Lüftner hat aber eben PFS als zentrales Element dargestellt. Außerdem ist vor einer Viertelstunde gesagt worden, das sei alles irgendwie beherrschbar. Also, meine Verwirrung kommt jetzt so langsam an einen Punkt, an dem ich sage: Jou, jetzt müssen wir uns irgendwas Passendes heraussuchen. – Frau Lüftner, können Sie das vielleicht einmal sortieren?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich möchte ganz konkret auf Frau Müllers Fragen eingehen. Zum einen: Die Patienten haben von der Basis her gastrointestinale Probleme; sie haben eine Peritonealkarzinose. Selbstverständlich kann es unter Einleitung eines PARP-Inhibitors zu Übelkeit kommen; aber, mit Verlaub, dafür gibt es Medikamente, das können wir üblicherweise einstellen.

Aber Ihre ganz konkrete Frage war ja auf das skelettale System bezogen. Entweder ist es ein methodischer Zufall, oder, mir durchaus vorstellbar, eine Patientin, die nicht progredient ist, ist mobil, und nichts tut mehr weh als unbenutzte Muskulatur einer nicht beweglichen Patientin, insbesondere lumbal und nachts. Also, das ist das Einzige, wie ich daraus eine klinische Konklusion ziehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte noch? Die Verwirrung dauert noch an.

Frau Boldt, bitte.

Frau Dr. Boldt: Mich würde noch interessieren, in welchem Versorgungssektor die Patienten bezüglich der Initiierung der Therapie und der Therapiebegleitung behandelt werden. Vielleicht können das der Hersteller und auch Frau Lüftner beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das sind ausschließlich ambulante Patienten. Sie sind ja sozusagen so selektioniert, dass sie eine Remission auf ihre vorangehende platinbasierte Therapie haben. Sie werden ausschließlich ambulant behandelt, und das geht auch gut. Ansonsten wäre das ja wirklich kontraproduktiv. Das heißt, die Patienten sind ambulant zu führen. Selbst dann, wenn sie Nebenwirkungen aufgrund der Therapie haben, werden sie auf keinen Fall hospitalisiert.

Frau Dr. Boldt: Meinen Sie ambulant im Krankenhaus oder ambulant in der niedergelassenen Praxis?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Sowohl als auch, in allen ambulanten Sektoren, die wir haben, also bei niedergelassenen Gynäkologen und Onkologen genauso gut wie in MVZs und in Hochschulambulanzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Frau Friedmann.

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Ich möchte noch ergänzen, dass es eben ein Vorteil von Rucaparib und der PARP-Inhibitoren ist, dass es sich um eine orale Therapie handelt und dies den Patientinnen die Möglichkeit gibt, sich in ihrem normalen Umfeld aufzuhalten, soweit es möglich ist, im Vergleich zu einer Chemotherapie, die ja mit intravenösen Behandlungen verbunden und wesentlich schwerwiegender ist, die auch die Patientinnen viel stärker aus ihrem Umfeld herausreißt. Zudem stellt eben auch die Verschiebung der Progression einen enormen Vorteil für die Patientinnen dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine letzte Frage an Frau Professor Lüftner. Dabei geht es um das Anwendungsgebiet A, also die Thirdline-Therapie bei den mutierten Patienten. Da hatten Sie in Ihrer Stellungnahme auch zu unserer benannten zVT Stellung genommen und darauf hingewiesen, dass auch Gemcitabin und Paclitaxel hier weitere Optionen wären, wenn eine platinbasierte Chemotherapie nicht mehr infrage kommt. Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen, wie das in der Realität ist, welchen Stellenwert sie haben; Sie haben auch gesagt, sie seien effektiv.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Natürlich kann man das auch machen, wenn man es bei der individuellen Patientin kann und es auch anstrebt. Wie vorher schon ausgeführt: Diese Patientinnen sind vielfach chemotherapeutisch vorbehandelt, und wir suchen für diese

Patientinnen sehr wohl die Pause, damit sie einmal durchatmen können, sowohl die Patientin subjektiv wie auch ihre Organfunktionen. Paclitaxel ist eine Option, gerade für Patientinnen, die mehrfach vortherapiert sind und immer wieder angesprochen haben. Das ist ja beim Ovarialkarzinom nicht selten. Aber wenn wir das nicht können, weil wir die Patientin dann in den Rollstuhl bringen, dann bringt uns das nicht voran. Gleichermaßen ist Gemcitabin häufig für vorbehandelte Patienten aufgrund der Thrombopenien einfach zu knochenmarktoxisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das ausreichend, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ich warte noch auf den Stellenwert in der Praxis im Vergleich zu den von uns benannten zVT-Optionen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Der Stellenwert in der Praxis ist der Stellenwert für die Patientin in dem Sinne, dass sie in wirklicher Weise entlastet wird und dass wir Optionen, die wir vielleicht später noch mal brauchen können, wenn die Organfunktionen wiederhergestellt sind, dann später auch nutzen. Also, wenn Sie so wollen, ist das ein Mosaikstein, den wir dazwischenschieben, auf dass sich gegebenenfalls die Neuropathie zurückbildet, damit wir dann gegebenenfalls ein Paclitaxel reinduzieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich mal in die Runde: keine weiteren Fragen. – Dann würde ich dem pU noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht, sofern Sie es wünschen, die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, die wir in der vergangenen Stunde diskutiert haben. Wer macht das? – Frau Dr. Friedmann, bitte.

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Vielen Dank. – Ich möchte am Schluss zusammenfassen. In der Rezidivtherapie stellt Rucaparib die einzige zugelassene Therapiemöglichkeit dar. In der Erhaltungstherapie zeigt sich Rucaparib auf Basis der signifikanten Ergebnisse der ARIEL 3 beim progressionsfreien Überleben und hinsichtlich der Zeit bis zur Folgetherapie als eine sehr gute Option. Dies war das primäre Therapieziel der Erhaltungstherapie und ist das primäre Therapieziel in dieser spezifischen Indikation Ovarialkarzinom und der Patientensituation, wie wir auch jetzt hier gehört haben. Die Nebenwirkungen sind handhabbar und können im Bedarfsfall durch symptomatische Behandlung oder auch durch Dosisreduktion therapiert werden.

Der positive Trend für das Gesamtüberleben in der Erhaltungstherapie ist ersichtlich, basierend auf den bisherigen Datenschnitten und auch mit dem Stand Juni 2019 mit 49 Prozent noch lebenden Patientinnen. Eine finale Auswertung der OS-Daten erwarten wir, wie dargestellt, zum Ende 2022. Dies ist dann geplant, wenn noch 30 Prozent der Patientinnen am Leben sind. Wir hoffen, dass es erst später ist, weil dies bedeutete, dass die Patientinnen länger leben.

Zusammenfassend ist es nach der Diskussion und auch dem von Frau Professor Lüftner Dargestellten so, dass die PARP-Inhibitoren und damit eben Rucaparib immer mehr als eine Therapieoption in den Vordergrund rücken und das beobachtende Abwarten als Möglichkeit immer weiter zurückgeht. Das heißt, wir sehen in den letzten fünf Jahren eine deutliche Veränderung der Therapie des Ovarialkarzinoms. – Vielen Dank für die Möglichkeit der Zusammenfassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Friedmann. – Herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, dafür, dass Sie unsere Fragen beantwortet

haben. Wir werden das, was wir in der letzten Stunde diskutiert haben, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen und dann eben auch das Verfahren unter Berücksichtigung dessen, was jetzt hier besprochen worden ist, fortführen. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11:05 Uhr

Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.



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

	n. Zugelassene Alzhemitter in Anwendungsgebiet					
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)					
Zu bewertendes Arzn	eimittel:					
Rucaparib L01XX55 Rubraca [®]	Zugelassenes Anwendungsgebiet Rubraca ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelialem 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 platinsensitiven 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 wird verwendet für die Behandlung von fortgeschrittenem epithelialem Ovarialkarzinom als: • Second-Line Therapie, wenn eine andere Behandlung nicht erfolgreich war.					

Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie

Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des:

• Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

folgender Tumoren angezeigt:

Caelyx ist indiziert:

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

• fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Carboplatin Kabi®

Cisplatin Teva®

Cyclophosphamid

Doxorubicin (liposomal)

Cisplatin L01XA01

L01AA01

Endoxan[®]

Doxorubicin

L01DB Ribodoxo[®]

	II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
L01DB01 Caelyx [®]	 Zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line- Chemotherapie.
Epirubicin L01DB03 Epimedac [®]	Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt: • fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Etoposid L01CB01 Vepesid [®]	In der Monotherapie ist Vepesid K angezeigt • zur palliativen systemischen Behandlung fortgeschrittener Ovarialkarzinome nach Versagen von platinhaltigen Standardtherapien.
Gemcitabin L01BCO5 Gemedac [®]	Gemcitabin ist in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem epithelialen Ovarialkarzinom, bei Patientinnen mit einem Rezidiv nach einer rezidivfreien Zeit von mindestens 6 Monaten nach einer platinbasierten Erstlinientherapie angezeigt.
Melphalan L01AA03 Alkeran [®]	Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom nach Versagen der Standardtherapie.
Niraparib L01XX54 Zejula [®]	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.
Olaparib L01XX46 Lynparza™	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).
	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 Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).
Paclitaxel L01CD01	Zur Second-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel-GRY® bei Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit platinhaltigen Arzneimitteln angezeigt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet					
Paclitaxel-GRY®					
Topotecan L01XX17 Hycamtin [®]	Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von: • Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär oder Folgetherapie.				
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 werde				

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	
2 Systematische Recherche	
3 Ergebnisse	
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	
3.2 Cochrane Reviews	
3.3 Systematische Reviews	11
3.4 Leitlinien	
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	35
Referenzen	

Abkürzungsverzeichnis

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

BGCS British Gynaecological Cancer Society

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, epithelialem 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 ≥ 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 platinumbased 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.
- o 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)
 - o 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.
 - o 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; I² = 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 (olaparib200mg, 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]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 Oncology2015;; 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]

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:

I² (I² <50%: fixed effect model)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

• 5 studies (n=4994)

Charakteristika der Population:

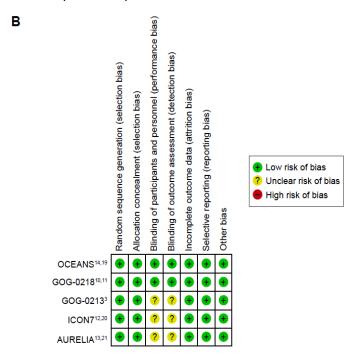
Table I Characteristics of included studies

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

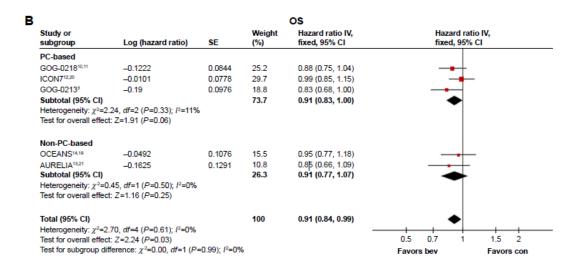
Five published studies3,11–14 showed a low risk of bias in randomized sequence generation, allocation concealment, incomplete outcome data, selective reporting, and other biases; meanwhile, blinding exhibited a low risk of bias in two published studies11,14 and was unclear in three open-label published studies.3,12,13



Studienergebnisse:

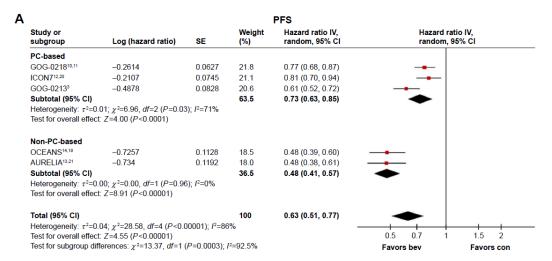
OS

- 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]



<u>PFS</u>

- 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

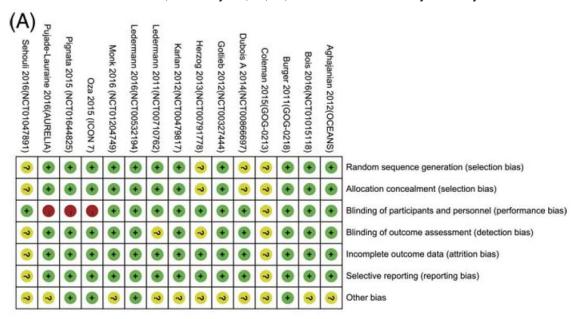
Ergebnisse

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.



Studienergebnisse:

Auswahl an Studien mit zugelassenen AM (Bevacizumab)

						PF	8	os		
References	Arms	Size	Patients Enrolled	Primary Endpoint	Median (mo)	HR	HR, 95%CI	Median (mo)	HR	HR, 95%CI
Burger et al, 2011 (GOG-0218) ³	TC + PL TC + Bev + Bev(m)	625 623	Newly diagnosed	PFS	10.3 14.1	0.717	0.625-0.824	39.3 39.7	0.885	0.750-1.040
Aghajaniann et al, 2012 (OCEANS) ²¹	GC + PL + PL(m) GC + Bev + Bev(m)	242 242	Platinum-sensitive recurrent	PFS	8.4 12.4	0.484	0.388-0.605	32.9 33.6	0.952	0.771–1.176
Oza et al, 2015 (ICON 7) ²²	TC TC + Bev + Bev(m)	764 764	Newly diagnosed	PFS	17.5 19.9	0.93	0.83-1.05	58.6 58	0.99	0.85-1.14
Pujade-Lauraine et al, 2014 (AURELIA) ²³	PLD/PAC/TOP PLD/PAC/TOP + Bev	182 179	Platinum-resistant recurrent	PFS	3.4 6.7	0.48	0.380-0.600	13.3 16.6	0.85	0.66-1.080
Coleman et al, 2015 (GOG-0213) ¹⁶	TC TC + Bev + Bev(m)	374 374	Platinum-sensitive recurrent	OS	10.4 13.8	0.614	0.522-0.722	37.3 42.2	0.827	0.683-1.005
Bois et al, 2016 (AGO-OVAR 12) ²⁴	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.

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

^{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 platinumsensitive, 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.

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:

• I²: An I² 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 ICON-7 OCEANS AURELIA	1873 1528 484 361	Frontline followed by a maintenance period Frontline followed by a maintenance period Second line followed by a maintenance period Second line followed by a maintenance period

Qualität der Studien:

• The quality was high in all the studies (Jadad score ≥3).

Studienergebnisse:

First Author /ear/Phase	Patient Stage	Intervention Group	Control Group	HR (95% CI)	
				PFS	0S
Burger RA ⁴ 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 ⁵ 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 ⁶ 2012/III	Recurrent	Carboplatin + gemcitabine + bevacizum- ab, 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 ⁷ 2014/III	Recurrent	Single-agent chemother- apy + bevacizumab until disease progressed	Single-agent chemother- apy 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; I2=88.1%, P50.001).
- 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; I2=0%, P=0.525) and proteinuria (RR=4.50, 95% CI 2.00 to 10.12, P<0.001; I2=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:

l² (large heterogeneity: l²≤75%; random effect model for meta-analysis)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

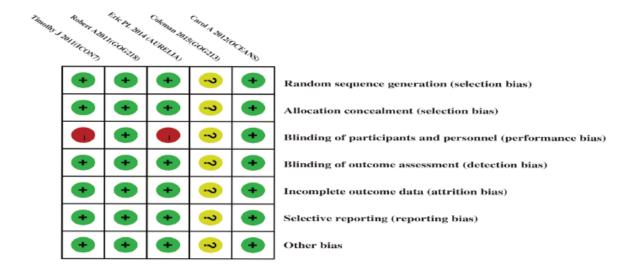
5 RCTs (n=4994)

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		Platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (recurrence ≥6 months after completing platinum-based therapy)	Platinum-resistant recurrent ovarian cancer that had progressed ≤6 month 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	cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube	cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube	cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube	Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube	cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube
Control arm	Cycles 1–6: C (AUC 6) + P (175 mg/m²)+PL, q3w Cycles 7–22: PL, q3w	(AUC 5 or 6)+ P	Cycles 1–10: G (1,000 mg/m² on days 1 and 8) + C (AUC 4 on day 1) + PL (15 mg/kg on day 1), q3w	Cancer Cycles 1-PD: PAC (80 mg/m² days 1, 8, 15, and 22 q4w); or TOP (4 mg/m², days 1, 8, 15 q4w or 1.25 mg/m², days 1-5 q3w); or PLD (40 mg/m2 day 1 q4w)	Paclitaxel (175 mg/ m²) + Carboplatin (AUC5)
Experimental arm	(AUC 6) + P (175 mg/m ²) + Bev (15 mg/kg), q3w Cycles 7–22: Bev	(AUC 5 or 6)+ P (175 mg/m ²)+ Bev (15 mg/kg), q3w	Cycles 1-10: G (1,000 mg/m² 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	Bev (15 mg/ kg) + P (175 mg/ m²) + C (AUC5), followed by Bev maintenance

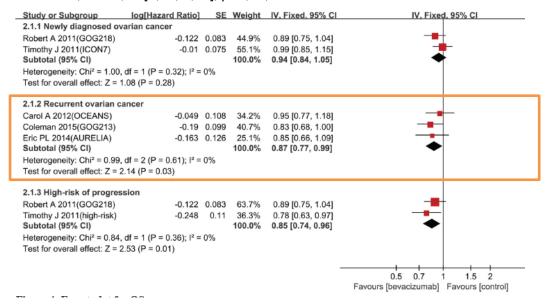
Qualitätsbeurteilung der Studien



Studienergebnisse

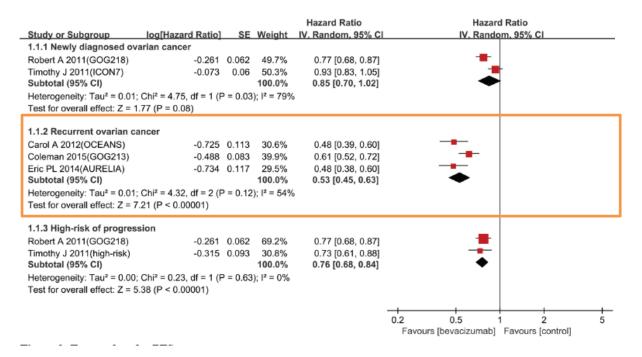
OS

• 3 RCTs; HR: 0,87 [0,77; 0,99]; p=0,03; I²: 0%



PFS

3 RCTs, HR [95% CI]: 0,53 [045; 0,63], p<0,00001; l²: 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, I2 = 0%),
- proteinuria (RR 4.77, 95% CI 2.15-10.61, I2 = 0%),
- wound healing disruption (RR 3.55, 95% CI 1.09-11.59, I2 = 0%),
- bleeding (RR 3.16, 95% CI 1.59-6.30, I2 = 0%),
- GI perforations (RR 2.76, 95% CI 1.51-5.03, I2 = 0%),
- arterial thrombosis events (RR 2.39, 95% CI 1.39-4.10, I2= 14%),
- venous thrombosis events (RR 1.43, 95% CI 1.04-1.96, I2 = 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 metaanalysis

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

<u>Intervention + Intervention:</u>

· 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 irsk of bias tool

Heterogenität:

I² (fixed effect model when I²≤50%)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

8 RCTs with 3 RCTs with bevacizumab

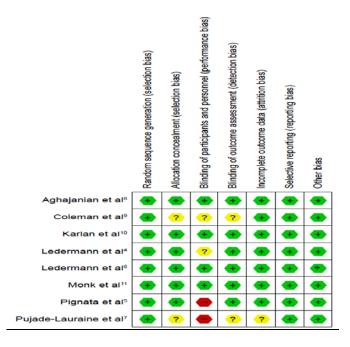
 One RCT applied antiangiogenic drugs during the maintenance phase,4 but the other drugs were fully employed from the beginning of therapy to disease progression in the other 7 RCTs.

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

Qualität der Studien:



Heterogenität:

I² (fixed-effects model if I2≤50%)

Studienergebnisse:

PFS

HR: 0.47, 95% CI: 0.38-0.58, I2=0%, P,0.00001

Study or subgroup	Log (hazard ratio)	SE	Weight (%)	Hazard ratio IV, fixed, 95% C	:1	Hazard ratio		
Platinum-resistant								
Pignata et al⁵	-0.86750057	0.25898742	16.8	0.42 (0.25, 0.70)			
Pujade-Lauraine et al7	-0.73396918	0.11652	83.2	0.48 (0.38, 0.60)			
Subtotal (95% CI)			100	0.47 (0.38, 0.58)	+		
Heterogeneity: χ^2 =0.22, Test for overall effect: Z								
Platinum-sensitive								
Ledermann et al ⁸	-0.5798185	0.12563176	22.1	0.56 (0.44, 0.72)	-		
Coleman et al ⁹	-0.49429632	0.08301592	50.7	0.61 (0.52, 0.72)			
Aghajanian et al8	-0.72567037	0.11332222	27.2	0.48 (0.39, 0.60)	-		
Subtotal (95% CI)			100	0.56 (0.50, 0.63)	+		
Heterogeneity: χ^2 =2.71, Test for overall effect: Z		%						
					-			—
					0.01	0.1 1	10	100
						angiogenic ugs	СТ	

OS

HR: 0.86, 95% CI: 0.76-0.99, P=0.03

Study or subgroup	Log (hazard ratio)	SE	Weight (%)	Hazard ratio IV, fixed, 95% CI	Hazard ratio IV, fixed, 95%	
Platinum-resistant						
Pignata et al ⁵	-0.51082562	0.32184998	13.2	0.60 (0.32, 1.13)	-	
Pujade-Lauraine et al ⁷ Subtotal (95% CI)	-0.16252	0.12563176	86.8 100	0.85 (0.66, 1.09) 0.81 (0.65, 1.02)	•	
Heterogeneity: χ^2 =1.02, Test for overall effect: Z						
Platinum-sensitive						
Aghajanian et al8	-0.05129	0.10889776	38.4	0.95 (0.77, 1.18)	•	
Coleman et al ^o	-0.18633	0.09965562	45.8	0.83 (0.68, 1.01)		
Ledermann et al ⁶	-0.26136	0.1697693	15.8	0.77 (0.55, 1.07)		
Subtotal (95% CI)			100	0.86 (0.76, 0.99)	•	
Heterogeneity: χ ² =1.38, Test for overall effect: Z						
				0.	01 0.1 1	10 100
				(CT + antiangiogenic drugs	СТ

Toxicity (adverse effect grade ≥3, except gastrointestinal perforation [GI P] grade ≥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, I2=0%, P,0.00001), hypertension (RR: 12.44, 95% CI: 3.62–42.79, I2=32%, P,0.0001), arterial thromboemboli (RR: 4.84, 95% CI: 1.24–18.91, I2=0%, P=0.02), and GIP (RR: 3.62, 95% CI: 2.09–6.26, I2=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)

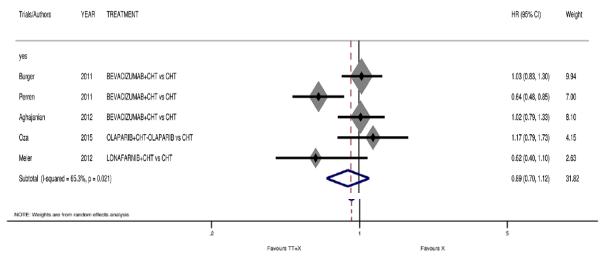
Qualität der Studien:

 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.

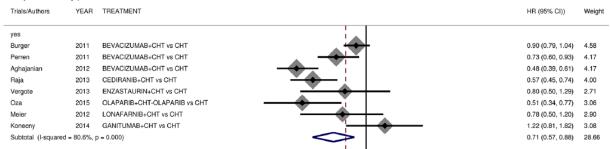
Subtotal: HR [95% CI]: 0,89 [0,70; 1,12] (I2: 65,3%)



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-angiogenetic 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.

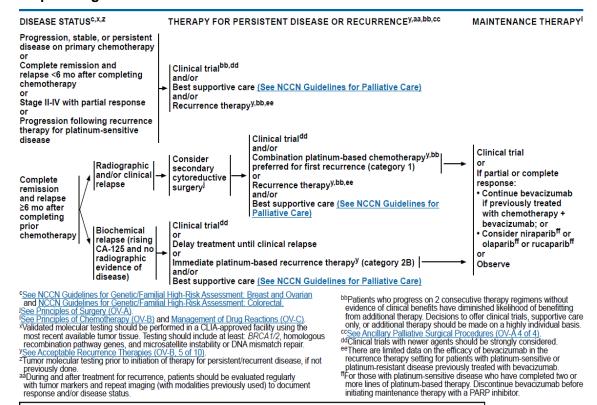
Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

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



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

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

	Regimens ^a	Recommended Use			
	Pazopanib ^y (category 3)	Single-agent maintenance therapy if complete clinical remission following primary therapy for stage II-IV disease, if no prior bevacizumab			
	Bevacizumab ^{n,o}	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			
Useful in certain circumstances	Niraparib ^X	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy			
	Olaparib ^X	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy			
	Rucaparib ^x	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy			

aSee Discussion for references

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-B 9 OF 10

Continued

OV-6

Chemotherapy has not been shown to be beneficial in ovarian borderline epithelial tumors (LMP).

"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. Contraindicated for patients at increased risk of GI perforation.

XDiscontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARP inhibitor. 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.)

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 Ovarialkarzionms
- · Langzeitdaten zum Screening
- Lymphodonedektomie
- 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
Α	Starke Empfehlung	soll
В	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

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

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 nichtplatinhaltige 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	Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high grade serösen Ovarialkarzino einer deletären BRCA1/2 Mutation sollte eine Erhaltungstherapie mit Inhibitor nach Ansprechen auf eine vorherige platinhaltige Therapie werden.	einem PARP-
Level of Evidence	Primärstudien: [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 einen 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 Plazebo) 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 postplatinum-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
- o Grade ≥3 hypertension: RR, 21.22; 95% CI, 5.21 to 86.51
- o Grade ≥3 proteinuria: RR, 12.73; 95% CI, 3.06 to 52.96
- Notably, very wide confidence intervals were shown for both grade ≥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:
 - o Grade ≥3 fatigue: RR, 2.11; 95% CI, 1.07 to 4.11
 - o Grade 3 to 4 diarrhea: RR, 5.94; 95% CI, 1.45 to 24.34
 - o 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 (((((((((((((((((((((((((((((((((((
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 (((((((((((((((((((((((((((((((((
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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.