

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

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

Vom 21. September 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rucaparib (Rubraca) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4	Therapiekosten	9
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zur Anzahl der Patienten der Zielpopulation, zu den Anforderungen an eine

qualitätsgesicherte Anwendung und zu den Therapiekosten getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rucaparib (Rubraca) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.09.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib als Monotherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

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

unter Berücksichtigung der Vortherapie mit einem PARP-Inhibitor

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

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

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

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

Im Anwendungsgebiet „Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“ liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Rucaparib vom 15. August 2019 vor, der durch den vorliegenden Beschluss ersetzt wird.

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

empfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

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

Nach der aktuellen S3-Leitlinie (2022¹) sollte Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Kombinationstherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Eine entsprechende Zulassung weisen neben dem vorliegend zu bewertenden PARP-Inhibitor Rucaparib die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib auf.

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

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

Bevacizumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platin sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms zugelassen. Bevacizumab wird dabei entweder in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin über sechs bis zehn Behandlungszyklen oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel über sechs bis acht Behandlungszyklen und anschließend als Erhaltungstherapie in Form einer Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet. Da die Bevacizumab-Erhaltungstherapie zwingend eine Bevacizumab-haltige Primärtherapie voraussetzt und diese jedoch keine Voraussetzung für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im vorliegenden Anwendungs-

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

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

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

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

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

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

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

- Olaparib
- oder*
- beobachtendes Abwarten.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rucaparib wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

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

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob oder in welchem Ausmaß für den Wirkstoff Rucaparib im Anwendungsgebiet „Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“ ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Der Zusatznutzen von Rucaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

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

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

Die Berechnung der Patientenzahlen basiert auf der Berechnung des IQWiG in der Nutzenbewertung von Niraparib in einem ähnlichen Anwendungsgebiet².

Ausgehend von der Inzidenz für das Jahr 2017 des Robert-Koch-Institutes (RKI)³ mit 7300 Patientinnen mit der ICD-10-Diagnose C56 (Eierstockkrebs), wurde mit den nachfolgenden Anteilswerten gerechnet²:

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

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

Die Verteilung der Diagnosen zum Ovarial-, Peritoneal- und Eileiterkarzinom wurde aus Studie NOVA entnommen²:

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rubraca (Wirkstoff: Rucaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Rucaparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie

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

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

und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rucaparib 300 mg	60 FTA	2 592,43 €	2,00 €	248,16 €	2 342,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,71 €	2,00 €	478,56 €	4 465,15 €
Niraparib	84 FTA	5 955,07 €	2,00 €	577,38 €	5 375,69 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 3. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung erstellt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken