

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rucaparib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.02.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinempfindlichem, rezidivierendem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen mit platinempfindlichem, rezidivierendem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom ^b , die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	Beobachtendes Abwarten
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der Begriff Ovarialkarzinom wird in der vorliegenden Dossierbewertung zusammenfassend verwendet für das Ovarial-, Eileiter- und das primäre Peritonealkarzinom.

Der pU benennt das Beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool

In die Nutzenbewertung wird die Studie ARIEL-3 eingeschlossen.

Studiendesign

Bei der Studie ARIEL-3 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Rucaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen oder endometrioidem epithelalem Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie vollständig oder partiell angesprochen hatten. Die Patientinnen sollten zu Studienbeginn einen guten bis leicht eingeschränkten Allgemeinzustand haben (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 bis 1).

In die Studie wurden insgesamt 564 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Rucaparib (N = 375) oder mit Placebo (N = 189) zugeteilt. Die Behandlung mit Rucaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus. Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Nutzenbewertung beruht je nach Endpunkten auf dem 1. oder 2. Datenschnitt. Der finale Datenschnitt ist vorgesehen, sobald 70 % der Patientinnen in der Studie verstorben sind. Unter anderem aufgrund der unpräzisen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und der Tatsache, dass positive Effekte maßgeblich auf dem Endpunkt PFS beschränkt waren, hat die European Medicines Agency (EMA) eine bedingte Zulassung von Rucaparib ausgesprochen. Dies entspricht auch den Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Konsenskonferenz von 2017. Demnach sind Ergebnisse zum PFS stets gemeinsam mit Ergebnissen zum Beispiel zu patientenberichteten Endpunkten zu interpretieren. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum PFS wird hingegen als nicht sachgerecht bewertet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ARIEL-3

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.

Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten in der Studie ARIEL-3 ist, dass zur Diagnose einer Krankheitsprogression regelmäßige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren vorgesehen waren. Dies führt möglicherweise zu einer systematisch verfrühten Diagnosestellung der Krankheitsprogression. Da Patientinnen jedoch nicht von einer möglichst frühzeitigen Einleitung einer Folgetherapie profitieren empfiehlt die S3-Leitlinie eine symptomorientierte Herangehensweise ohne regelmäßige Untersuchungsintervalle.

Als Annäherung an Beobachtendes Abwarten ist zu werten, dass der Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression (diagnostiziert mittels Bildgebung) deutlich vor dem Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie lag. Zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression mittels Bildgebung und der Einleitung einer Folgetherapie lag in beiden Behandlungsarmen eine Zeitspanne von etwa 2 Monaten. Dies zeigt, dass die Entscheidung über die Weiterversorgung von Patientinnen mit Folgetherapien nicht allein auf der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression mittels Bildgebung beruhte.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für Studie ARIEL-3 als niedrig eingestuft. Auf endpunktspezifischer Ebene werden die Ergebnisse aller Endpunkte bis auf die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Zusammenfassend ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse aller Endpunkte aufgrund der Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie niedrig. Auf Basis der verfügbaren Daten können somit für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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.

Morbidität

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EuroQoL (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen [EQ-5D]))

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erfasst über die VAS des EQ-5D, wird die Mittelwertdifferenz zu Behandlungszyklus 3 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Rucaparib. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall für Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (Disease-related symptoms subscale – physical [DRS-P] des Functional Analysis of Cancer Therapy [FACT] Ovarian Symptom Index-18 [FOSI-18])

Für den Endpunkt Symptomatik, erfasst über die DRS-P Subskala des FOSI-18, wird die Mittelwertdifferenz zu Behandlungszyklus 3 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Es zeigt sich

ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Rucaparib. Das 95 %-Konfidenzintervall für Hedges' g liegt zudem vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Dossier keine Daten vor. Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Rucaparib. Daraus ergibt sich für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Rucaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Für den Endpunkt SUE zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Rucaparib im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Geschmacksstörung und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den UE-Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Rucaparib. Dieser Effekt dieses Endpunkts der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich für diesen UE-Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für die UE-Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Geschmacksstörung sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Rucaparib. Daraus ergibt sich

für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie

Für die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Rucaparib gegenüber Beobachtendem Abwarten, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Diese betreffen maßgeblich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads. Zwar zeigt sich auch ein negativer Effekt bei der mittels DRS-P erhobenen Symptomatik. 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.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen aufgrund der hohen Zahl an zensierten Patientinnen keine aussagekräftigen Ergebnisse vor, sodass vor diesem Hintergrund das negative Ergebnis im Bereich der Nebenwirkungen nicht sinnvoll interpretierbar ist.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Rucaparib.

Tabelle 3: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarialkarzinom ^b , die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	Beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt ^c
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. c: In der relevanten Studie waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.