



IQWiG-Berichte – Nr. 775

**Rucaparib
(Ovarialkarzinom;
Erhaltungstherapie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-23
Version: 1.1
Stand: 07.08.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Rucaparib (Ovarialkarzinom; Erhaltungstherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.02.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-23

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Gregor Moritz
- Christiane Balg
- Anne Catharina Brockhaus
- Klaus Gossens
- Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Rucaparib, Ovarialtumoren, Nutzenbewertung, NCT01968213

Keywords: Rucaparib, Ovarian Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01968213

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	3
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.3.2.1 Beschreibung des Studiendesigns der Studie ARIEL-3	11
2.3.2.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ARIEL-3 ..	15
2.3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung in der Studie ARIEL-3.....	16
2.3.2.4 Patientencharakteristika und Studienverlauf	17
2.3.2.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	20
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	22
2.4.3 Ergebnisse	24
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	29
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	35
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	37
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	37
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B).....	37
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	37

2.7.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	38
2.7.3.2	Studienpool	39
2.7.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	39
2.7.4.1	Studiendesign und Population	39
2.7.4.2	Verzerrungspotenzial	40
2.7.4.3	Ergebnisse	41
2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	41
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	42
2.7.4.3.3	Studienergebnisse	46
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	46
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)	47
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)	47
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)	47
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)	47
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	47
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	48
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B)	49
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	49
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	49
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	49
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	49
3	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	50
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	50
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	50
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	53
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	53

3.2.1	Behandlungsdauer	54
3.2.2	Verbrauch	54
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	54
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	54
3.2.6	Versorgungsanteile	54
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	54
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	55
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	55
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
4.3	Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	56
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
5	Literatur	60
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ARIEL-3	63
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	69
	Anhang C – ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib	4
Tabelle 3: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	18
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	20
Tabelle 11: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten.....	21
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	22
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten.....	23
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten.....	24
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. beobachtendes Abwarten.....	26
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	31
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Rucaparib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten.....	34
Tabelle 18: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	35
Tabelle 19: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	55
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	56
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin	57
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	70

Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	74
Tabelle 24: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	75
Tabelle 25: Abbrüche wegen UE nach SOC und PT – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	76
Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 15.04.2017	63
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 31.12.2017	64
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 31.12.2017	65
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 31.12.2017	66
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 31.12.2017	67
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Untersuchungen“ – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 31.12.2017	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CA-125	Cancer-Antigen-125
CFI	chemotherapiefreies Intervall
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRS-P	Disease-related Symptoms Subscale – physical
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen
FOSI-18	Functional Analysis of Cancer Therapy Ovarian Symptom Index-18
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRD	homologe Rekombinationsdeffizienz
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MedDRA	Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference (minimal wichtiger Unterschied)
MRT	Magnetresonanztomografie
non-tBRCA	negative Testung auf eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Genmutation bei positiver Testung auf andersartige Mutationen im Tumor
PET	Positronenemissionstomografie
PFS	progressionsfreie Überleben
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tBRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Genmutation im Tumor nachgewiesen
TFST	Time to first subsequent Therapy (Zeit bis zur 1. Folgetherapie)
TSST	Time to second subsequent Therapy (Zeit bis zur 2. Folgetherapie)

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rucaparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.02.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der

Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 07.08.2019 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29.05.2019. Folgende Änderungen sind in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Im Vergleich zu Version 1.0 wurde im Abschnitt 3.1.3 „Patientinnen in der GKV-Zielpopulation“ eine Überschrift „Zusammenfassung der Bewertung“ ergänzt und der passende Absatz dorthin verschoben.
- Im Vergleich zu Version 1.0 wurde im Abschnitt 3.1.3 „Patientinnen in der GKV-Zielpopulation“ ein entsprechender Absatz unter der Überschrift „Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen“ ergänzt.

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 platin sensitivem, rezidiviertem, 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 platin sensitivem, rezidiviertem, 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 epitheliale 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.

2.2 Fragestellung

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

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem 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>		

Bei gleicher Genese und Histomorphologie werden die Karzinome von Ovar, Eileiter und Peritoneum gemäß S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren gemeinsam klassifiziert [3]. In der vorliegenden Dossierbewertung wird daher der Begriff Ovarialkarzinom zusammenfassend für das Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom verwendet.

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. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Rucaparib (Stand zum 26.02.2019)
- bibliografische Recherche zu Rucaparib (letzte Suche am 17.01.2019)
- Suche in Studienregistern zu Rucaparib (letzte Suche am 17.12.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Rucaparib (letzte Suche am 12.03.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CO-338-014 (ARIEL3 ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

2.3.2.1 Beschreibung des Studiendesigns der Studie ARIEL-3

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ARIEL-3	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Frauen \geq 18 Jahre, mit platinsensitivem ^b high-grade (Grad 2 / 3) serösem oder endometrioidem epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben ^c , ECOG-PS 0 oder 1	Rucaparib (N = 375) Placebo (N = 189)	Screening: \leq 120 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST, Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, bis zum Tod, Loss to Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder dem Studienende	87 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 04/2014–laufend Datenschnitte ▪ 15.04.2017 (primäre Analyse) ▪ 31.12.2017 (UEs)	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: definiert als Krankheitsprogression $>$ 6 Monate nach letzter Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (siehe Tabelle 7)</p> <p>c: Nachweis des vollständigen oder partiellen Ansprechens auf eine kürzlich erhaltene platinbasierte Behandlung (Randomisierung \leq 8 Wochen nach der letzten Dosis der Platintherapie)</p> <p>d: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben: primäre Analyse nachdem 70 % der Patientinnen aus der tBRCA-Subgruppe ein Progressionsereignis gemäß RECIST hatten</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; tBRCA: BRCA-Mutation nachgewiesen im Tumor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Intervention	Vergleich
ARIEL-3	Rucaparib 600 mg (Startdosis) ^a , 2x täglich im Abstand von 12 Stunden, Behandlung kontinuierlich (28-tägiger Zyklus)	Placebo ^a , 2x täglich, im Abstand von 12 Stunden, Behandlung kontinuierlich (28-tägiger Zyklus)
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 platinbasierte Therapieregime (davon 1 unmittelbar vor der Erhaltungstherapie mit Rucaparib) <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorletzte platinhaltige Chemotherapie ausschlaggebend für Definition als platinsensitiv mit Krankheitsprogression ≥ 6 Monate nach letzter Dosis der platinhaltigen Chemotherapie ▫ letzte platinhaltige Chemotherapie musste eine platinhaltige Kombinationstherapie gewesen sein, mit partiellem oder vollständigem Ansprechen; letzte Dosis innerhalb 8 Wochen vor Studieneinschluss <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 1 nicht platinbasierte Therapie (neoadjuvante + adjuvante Behandlung wurden zusammen als 1 Regime angesehen) ▪ Hormontherapie (zählt nicht als nicht platinbasierte Therapie) ▪ Erhaltungstherapie nach einem Chemotherapieregime erlaubt, mit Ausnahme des letzten Therapieregimes vor Studienbeginn <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PARP Inhibitoren inklusive Rucaparib <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Supportive Therapie (Antiemetika, Analgetika) ▪ fortlaufende Hormontherapie für vorbehandeltem Brustkrebs ▪ Chemotherapie, Radiotherapie, Antikörpertherapie, Gentherapie, Impfung, Angiogenese-Inhibitoren (≤ 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studie) ▪ Erythropoietin, Darbepoetin alfa, und / oder hematopoetische Kolonie-stimulierender Faktoren ▪ Bisphosphonate ▪ niedermolekulares Heparin (Warfarin mit Vorsicht) <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische Behandlungen wie z. B. Chemotherapie, Antikörper- oder andere Immuntherapie, Strahlentherapie oder andere neuartige Mittel 		
<p>a: Dosisanpassungen von Rucaparib / Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Unterbrechung bei Grad 3-4 hämatologische oder nicht hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, adäquat behandelte Diarrhö) ▫ Wiederaufnahme bei Verbesserung auf Grad ≤ 2 Toxizität, bei gleicher oder reduzierter Dosis (schrittweise auf 480 mg, 360 mg oder 240 mg 2x täglich, bei rückkehrender Toxizität), nach Ermessen des Prüfarztes ▫ Abbruch der Behandlung bei Unterbrechung > 14 Tage oder weiterer Toxizität nach 2 Reduktionsschritten <p>PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

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 endometrioiden epithelialen 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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) des Tumors (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen [BRCA]-Mutation im Tumor nachgewiesen [tBRCA] / Patientinnen mit negativer Testung auf eine BRCA-Mutation bei positiver Testung auf andersartige Mutationen im Tumor [non-tBRCA] / Biomarker-negativ), der Zeit bis 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).

Die Behandlung mit Rucaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus [4].

Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST konnten Patientin und Ärztin bzw. Arzt individuell auf Anfrage beim Sponsor entblindet werden. Ein Wechsel vom Placeboarm nach Progression der Erkrankung zu einer Behandlung mit Rucaparib war nicht erlaubt.

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

Datenschnitte

In der Studie ARIEL-3 wurden 2 Datenschnitte ausgewertet:

- 1. Datenschnitt: 15.04.2017: primäre Analyse nachdem 70 % der Patientinnen aus der tBRCA-Subgruppe ein Progressionsereignis gemäß RECIST hatten
- 2. Datenschnitt: 31.12.2017: Zwischenanalyse im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses für die Endpunkte PFS2 und Endpunkte zu Nebenwirkungen

Der primäre PFS-Datenschnitt war geplant, und für die Nutzenbewertung liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten daraus vor. Für Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen darüber hinaus Daten zum 2. Datenschnitt vor.

Zusammenfassend werden für die Nutzenbewertung jeweils diejenigen Datenschnitte herangezogen, zu denen die eingeschlossenen Endpunkte letztmalig ausgewertet wurden. Für

alle patientenrelevanten Endpunkte außer Endpunkten zu Nebenwirkungen ist dies der 1. Datenschnitt, für letztere der 2. Datenschnitt.

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. 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 [5]. 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 hingegen als nicht sachgerecht bewertet.

2.3.2.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ARIEL-3

Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das Beobachtende Abwarten operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die sowohl Rezidivdiagnostik gemäß S3-Leitlinie [3] als auch gegebenenfalls dessen Therapie umfasst. 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 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. Die Absprache mit der Patientin wird generell bei der Betreuung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom als eines der wichtigsten Elemente angesehen, auch bei der Entscheidung über Folgetherapien. Als bildgebende Verfahren beispielsweise nach symptomatisch begründetem Rezidivverdacht sind der Leitlinie nach Computertomografie (CT), Positronenemissionstomografie (PET), PET/CT und Magnetresonanztomografie (MRT) etabliert.

Umsetzung des Beobachtenden Abwartens 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 einer Krankheitsprogression. So ist anzunehmen, dass zwar bereits ein Progress der Erkrankung mittels apparativer Diagnostik detektiert werden kann, die Patientin jedoch zum Zeitpunkt der durchgeführten bildgebenden Untersuchung noch symptomfrei ist. Ein früherer Beginn einer Folgetherapie ist jedoch nach gegenwärtiger Datenlage nicht mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden, sondern führt vielmehr zu einer früheren Verschlechterung der Lebensqualität [7]. Die S3-Leitlinie empfiehlt daher eine symptomorientierte Herangehensweise ohne regelmäßige Untersuchungsintervalle [3]. In den Studienunterlagen ist nicht beschrieben, inwieweit die regelmäßig durchgeführten klinischen Untersuchungen auch gynäkologische Untersuchungen umfassten.

Demgegenüber ist als Annäherung an Beobachtendes Abwarten 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.

Zusammenfassend wird das Vorgehen in der ARIEL-3-Studie als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet und die Studie zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Aspekte ist jedoch die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt. Es können daher basierend auf den vorliegenden Daten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

2.3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung in der Studie ARIEL-3

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ARIEL-3	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 12 Wochen bis zum Tod, Loss-to Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder Studienende
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Symptomatik (DRS-P Subskala des FOSI-18)	bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ^a	bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
<p>a: Die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse Akute Myeloische Leukämie sowie Myelodysplastisches Syndrom wurden davon abweichend bis zum Tod, Loss- to Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder Studienende nachbeobachtet.</p> <p>DRS-P: Disease-related symptoms subscale – physical; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; FOSI: functional assessment of cancer therapy ovarian symptom index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>	

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.

2.3.2.4 Patientencharakteristika und Studienverlauf

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie Charakteristika Kategorie	Rucaparib	Placebo ^a
ARIEL-3	N ^b = 375	N ^b = 189
Alter [Jahre], MW (SD)	60,5 (9,3)	60,7 (9,7)
Ethnie, n (%)		
weiß	302 (80,5)	149 (78,8)
nicht weiß	26 (6,9) ^c	13 (6,9) ^c
geografische Region, n (%)		
Nordamerika	132 (35,2)	70 (37,0)
Westeuropa	183 (48,8)	94 (49,7)
andere	60 (16,0) ^c	25 (13,2) ^c
Histologie, n (%)		
serös	357 (95,2)	179 (94,7)
endometrioid	16 (4,3)	7 (3,7)
andere	2 (0,5) ^c	3 (1,6)
primäre Tumorlokalisation, n (%)		
Ovarien	312 (83,2)	159 (84,1)
Eileiter	32 (8,5)	10 (5,3)
primäres Peritoneum	31 (8,3)	19 (10,1)
andere	0 (0)	1 (0,5)
Histologischer Grad (zweigeteilt), n (%)		
high-grade	375 (100,0)	189 (100,0)
Anzahl vorangehender Chemotherapien, n (%)		
2	231 (61,6)	124 (65,6)
3	108 (28,8)	42 (22,2)
4	23 (6,1)	17 (9,0)
> 4	13 (3,5) ^c	6 (3,2) ^c
Anzahl vorangehender platinhaltiger Chemotherapien, n (%)		
2	236 (62,9)	126 (66,7)
3	109 (29,1)	47 (24,9)
> 3	30 (8,0)	16 (8,5)
ECOG-PS, n (%)		
0	280 (74,7)	136 (72,0)
1	95 (25,3)	53 (28,0)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	48,3 (32,3)	46,4 (28,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Studie	Rucaparib	Placebo ^a
Charakteristika		
Kategorie		
Zeit bis Progression nach vorletzter platinhaltiger Chemotherapie, n (%)		
≥ 6–12 Monate	153 (40,8)	68 (36,0)
> 12–24 Monate	140 (37,3)	74 (39,2)
> 24 Monate	82 (21,9)	47 (24,9)
objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie, n (%)		
CR	126 (33,6)	64 (33,9)
PR	249 (66,4)	125 (66,1)
Therapieabbruch ^d , n (%)	285 (76,0)	180 (95,2)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)</p> <p>b: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Datenschnitt zum 15.04.2017</p> <p>CR: komplettes Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PR: partielles Ansprechen; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der Gesamtpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen in Studie ARIEL-3 waren im Mittel etwa 61 Jahre alt und überwiegend weiß. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmerinnen stammte aus Westeuropa. Eine deutliche Mehrheit der Studienteilnehmerinnen hatte einen in den Ovarien lokalisierten Tumor mit seröser Histologie. Über 60 % der Patientinnen sind mit mindestens 2 platinhaltigen Chemotherapien vorbehandelt. Da in Studie ARIEL-3 ausschließlich Patientinnen mit gutem bis leicht eingeschränkten Allgemeinzustand (ECOG-PS von 0 bis 1) eingeschlossen wurden, lassen sich keine Aussagen für Patientinnen mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2 oder höher) ableiten.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Rucaparib	Placebo ^a
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
ARIEL-3	N = 372	N = 189
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	8,3 [0; 35]	5,5 [0; 35]
Mittelwert (SD)	10,4 (7,97)	6,4 (4,89)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die Behandlungsdauer im Rucaparib-Arm der ARIEL-3-Studie ist etwa 34 % länger als im Placeboarm. Der Unterschied in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen ist auf unterschiedliche Therapieabbruchraten hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression zurückzuführen.

Im Dossier des pU liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern einzelner Endpunkte vor. Es wird aber angenommen, dass für diese Endpunkte zwischen den Armen ein ähnlich großer Unterschied in der Beobachtungsdauer wie in der Behandlungsdauer besteht, wenn diese nicht wie das Gesamtüberleben und einige spezifische UEs unbegrenzt beobachtet wurden (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 8).

2.3.2.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
ARIEL-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für Studie ARIEL-3 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Davon unabhängig ist die Aussagesicherheit von Studie ARIEL-3 eingeschränkt, da die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur eingeschränkt erfolgt ist (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen (EQ-5D)
 - Symptomatik gemessen anhand der Disease-related symptoms subscale – physical (DRS-P) des Functional Analysis of Cancer Therapy (FACT) Ovarian Symptom Index-18 (FOSI-18)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - für diesen Endpunkt wurden keine Daten erhoben
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

- Abbruch wegen UEs
- myelodysplastisches Syndrom
- akute myeloische Leukämie
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (DRS-P Subskala des FOSI-18)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Myelodysplastisches Syndrom (PT)	Akute myeloische Leukämie (PT)	Weitere spezifische UEs ^a
ARIEL-3	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, UE)“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)“, „Lichtempfindlichkeitsreaktion (PT, UE)“, „Geschmacksstörung (PT, UE)“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“</p> <p>b: Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument FOSI-18 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>										

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (DRS-P Subskala des FOSI-18)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Myelodysplastisches Syndrom (PT)	Akute myeloische Leukämie (PT)	Weitere spezifische UEs ^a	
ARIEL-3	N	N	H ^b	H ^b	- ^c	H ^d	N ^e	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	
<p>a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, UE)“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)“, „Lichtempfindlichkeitsreaktion (PT, UE)“, „Geschmacksstörung (PT, UE)“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“</p> <p>b: hoher Anteil an Patientinnen (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>c: Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument FOSI-18 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)</p> <p>d: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>e: Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.7.4.2).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>												

Die Ergebnisse aller Endpunkte sind bis auf die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs potenziell hoch verzerrt. Die Ergebnisse für die Endpunkte Gesundheitszustand und Symptomatik sind aufgrund hoher Anteile an Patientinnen (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, potenziell hoch verzerrt. Für die Ergebnisse aller UEs außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs resultiert die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials aufgrund potenziell informativer Zensierung.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen als niedrig bewertet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusammenfassend ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse aller Endpunkte aufgrund der Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2.2) niedrig.

Auf Basis der verfügbaren Daten können somit für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Rucaparib mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind, soweit verfügbar, in Anhang A dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Rucaparib		Placebo ^a		Rucaparib vs. Placebo ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
ARIEL-3					
Mortalität					
Gesamtüberleben	375	29,6 [28,6; n. b.] 81 (21,6)	189	n. e. [27,2; n. b.] 42 (22,2)	0,88 [0,60;1,28]; 0,504
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	372	0,1 [0,07; 0,10] 372 (100)	189	0,3 [0,16; 0,46] 182 (96,3)	–
SUEs	372	n. e. 83 (22,3)	189	n. e. 20 (10,6)	1,45 [0,88; 2,40]; 0,143
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	372	5,1 [3,71; 7,79] 222 (59,7)	189	42,0 [21,98; n. b.] 30 (15,9)	4,33 [2,93; 6,40]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	372	n. e. [38,1; n. b.] 61 (16,4)	189	n. e. 4 (2,1)	5,55 [2,00; 15,40]; 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE, SOC)	372	13,8 [8,8; 19,2] 172 (46,2)	189	7,3 [5,9; 10,9] 86 (45,5)	0,74 [0,57; 0,96]; 0,026

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Rucaparib		Placebo ^a		Rucaparib vs. Placebo ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE, SOC)	372	0,9 [0,7; 1,1] 296 (79,6)	189	3,8 [2,4; 5,7] 108 (57,1)	1,70 [1,36; 2,12]; < 0,001
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
Lichtempfindlichkeitsreaktion (UE, PT)	372	n. e. 68 (18,3)	189	n. e. 1 (0,5)	26,32 [3,64; 190,22]; 0,001
Geschmacksstörung (UE, PT)	372	n. e. 148 (39,8)	189	n. e. 13 (6,9)	6,69 [3,79; 11,81]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC (CTCAE-Grad ≥ 3)	372	n. e. [n. b.; n. b.] 95 (25,5)	189	n. e. [21,9; n. b.] 3 (1,6)	14,87 [4,70; 47,04]; < 0,001
myelodysplastisches Syndrom (UE, PT)	372	n. e. 2 (0,5)	189	n. e. 0 (0)	n. b.
akute myeloische Leukämie (UE, PT)	372	n. e. 1 (0,3)	189	n. e. 0 (0)	n. b.

a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)

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.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRS-P: Disease-related symptoms subscale – physical; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Rucaparib			Placebo ^a			Rucaparib vs. Placebo ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien beginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungs zyklus 3 ^c MW (SE) ^d	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungs zyklus 3 ^c MW (SE) ^d	
ARIEL-3							
Morbidity							
Gesundheitszustand EQ-5D VAS ^e	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] ^f
Symptomatik (DRS-P Subskala des FOSI-18) ^e	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] ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt nicht erhoben ^g							
<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)</p> <p>b: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: Ein Behandlungszyklus umfasste eine Dauer von 28 Tagen</p> <p>d: 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.</p> <p>e: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>f: eigene Berechnung basierend auf MD und KI der ANCOVA</p> <p>g: Der pU ordnet das Instrument FOSI-18 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; 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; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund der eingeschränkten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – wie in den Abschnitt 2.3.2.2 dargelegt – für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für die Endpunkte zur Morbidity (EQ-5D VAS, DRS-P Subskala des FOSI-18) werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Auswertungen zum Zyklus 3 herangezogen, da die Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten (> 30 %) nicht verwertbar sind. Da sich beobachtete Unterschiede

zwischen den Behandlungsarmen jedoch bereits deutlich während der ersten 3 Behandlungszyklen zeigen ist somit – trotz der kurzen Beobachtungsdauer – eine Nutzensaussage möglich (siehe Abschnitte 2.7.4.2 und 2.7.4.3.2).

Mortalität

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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Morbidität

Gesundheitszustand (VAS des 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.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der allerdings die Zeit bis zur 1. Verschlechterung mit einer nicht validierten Minimal important Difference (MID) zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Symptomatik (DRS-P Subskala des 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.

Der pU ordnet die DRS-P Subskala des FOSI-18 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe folgender Abschnitt).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Dossier keine Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). 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.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der zu diesem Endpunkt Ergebnisse sowohl zur DRS-P Subskala des FOSI-18 als auch zum Gesamtscore des FOSI-18 betrachtet. Der pU zieht diese Ergebnisse aufgrund einer fehlenden Validierung jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, sondern stellt die Ergebnisse lediglich deskriptiv in Modul 4 B dar.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Endpunkte zu Nebenwirkungen zusammenfassend bewertet und insgesamt keinen Zusatznutzen für die Behandlung mit Rucaparib im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten ableitet.

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 (siehe Abschnitt 2.5.1). 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der abgesehen vom myelodysplastischen Syndrom und akuten myeloischen Leukämie zur Ableitung des Zusatznutzens keine weiteren spezifischen UEs heranzieht.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65; 65 bis 74; ≥ 75)
- Mutationsstatus (tBRCA; non-tBRCA; Biomarker-negativ)
- Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studienbeginn (6 bis 12 Monate, > 12 Monate)
- bestes Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studienbeginn (vollständig, partiell)
- geografische Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien / Neuseeland, Israel)
- Krankheitsschwere zu Studienbeginn (messbare Krankheit, keine Krankheit)
- Anzahl vorangehender Chemotherapien (2, 3, ≥ 4)

Subgruppenanalysen werden nur dann herangezogen, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in 1 der Subgruppen aufgetreten sind. Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Insgesamt wurden für die betrachteten Subgruppenmerkmale keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein, der auf Basis der von ihm betrachteten Subgruppenmerkmale ebenfalls keine relevanten Effektmodifikationen festgestellt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Symptomatik

Der Endpunkt Symptomatik, erfasst über die DRS-P Subskala des FOSI-18, wird als nicht schwerwiegender / nicht schwerer Endpunkt eingestuft. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, ob die Symptome der Patientinnen in einem Bereich liegen, der als schwerwiegend / schwer einzustufen wären. Zudem liegen keine Angaben zu absoluten Schwellenwerten der DSR-P-Skala vor, die einen Übergang von nicht schweren zu schwerer Ausprägung eines Symptoms oder Folgekomplikation markieren.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Aus einem Abgleich mit den zur Verfügung stehenden Listings in den Studienunterlagen geht hervor, dass die dokumentierten Behandlungsabbrüche überwiegend (ca. 56 %) aufgrund schwerer Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3) erfolgten.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den spezifischen UEs

Die spezifischen UEs Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Lichtempfindlichkeitsreaktion sowie Geschmacksstörung werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da die in diese Endpunkte eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren. Zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems werden nur Ereignisse mit

CTCAE-Grad ≥ 3 und somit nur schwerwiegende / schwere Ereignisse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Endpunktkategorie Endpunkt	Rucaparib vs. Placebo^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der Änderung seit Studienbeginn bis Behandlungszyklus 3 bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	Median: 29,6 vs. n. e. HR: 0,88 [0,60; 1,28]; p = 0,504	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
EQ-5D VAS		
Änderung zu Behandlungszyklus 3	MW: -4,8 vs. 1,0 MD: -4,4 [-7,0; -1,8]; p = 0,001 Hedges' g: -0,34 [-0,54; -0,14]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (DRS-P Subskala des FOSI-18)		
Änderung zu Behandlungszyklus 3	MW: -2,8 vs. -0,5 MD: -2,3 [-3,1; -1,5]; p < 0,001 Hedges' g: -0,57 [-0,78; -0,37] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt nicht erhoben ^e		
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,45 [0,88; 2,40]; p = 0,143	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: 5,1 vs. 42,0 HR: 4,33 [2,93; 6,40]; p < 0,001 HR: 0,23 [0,16; 0,34] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 5,55 [2,00; 15,40]; p = 0,001 HR: 0,18 [0,06; 0,50] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Rucaparib vs. Placebo^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der Änderung seit Studienbeginn bis Behandlungszyklus 3 bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE, SOC)	Median: 13,8 vs. 7,3 HR: 0,74 [0,57; 0,96]; p = 0,026	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^e
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort (UE, SOC)	Median: 0,9 vs. 3,8 HR: 1,70 [1,36; 2,12]; p < 0,001 HR: 0,59 [0,47; 0,74] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, SOC)	Median: 0,1 vs. 1,8 HR: 2,22 [1,81; 2,72]; p < 0,001 HR: 0,45 [0,37; 0,55] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Lichtempfindlichkeitsreaktion (UE, PT)	n. e. vs. n. e. HR: 26,32 [3,64; 190,22]; p = 0,001 HR: 0,04 [0,01; 0,27] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Geschmacksstörung (UE, PT)	n. e. vs. n. e. HR: 6,69 [3,79; 11,81]; p < 0,001 HR: 0,15 [0,08; 0,26] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Rucaparib vs. Placebo^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der Änderung seit Studienbeginn bis Behandlungszyklus 3 bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 14,87 [4,70; 47,04]; p < 0,001 HR: 0,07 [0,02; 0,21] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
akute myeloische Leukaemie (UE, PT)	n. e. vs. n. e. 0,3 % vs. 0 % HR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
myelodysplastisches Syndrom (UE, PT)	n. e. vs. n. e. 0,5 % vs. 0 % HR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)</p> <p>b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀)</p> <p>d: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>e: Der pU ordnet das Instrument FOSI-18 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).</p> <p>f: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>g: Ausmaß des beobachteten Effekts nicht mehr als geringfügig</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Rucaparib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
-	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptome: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar
	Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▫ darunter Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Lichtempfindlichkeitsreaktion sowie Geschmacksstörung)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

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 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der eine Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

ARIEL-3

Clovis Oncology. A study of rucaparib as switch maintenance following platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive, high-grade serous or endometrioid epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer (ARIEL3): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.03.2019 [Zugriff: 06.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01968213>.

Clovis Oncology. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of rucaparib as switch maintenance following platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive, high-grade serous or endometrioid epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 22.03.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000518-39.

Clovis Oncology. A study of rucaparib as switch maintenance following platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive, high-grade serous or endometrioid epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer (ARIEL3): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.11.2018 [Zugriff: 22.03.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968213>.

Clovis Oncology. Phase III Studie zu Rucaparib als Switch-Erhaltungstherapie nach Platin bei rezidiviertem hochgradigem serösem und endometrioidem Ovarialkrebs (ARIEL3) [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 14.04.2015 [Zugriff: 22.03.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00006376>.

Clovis Oncology. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of rucaparib as switch maintenance following platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive, high-grade serous or endometrioid epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer: study CO-338-014; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Clovis Oncology. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of rucaparib as switch maintenance following platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive, high-grade serous or endometrioid epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer: study CO-338-014; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10106): 1949-1961.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt das Beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens liefert der pU nicht.

Eine Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der eingeschlossenen Studie ARIEL-3 befindet sich in Abschnitt 2.3.2.2.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). Die Bewertung soll auf Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien basieren und in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit / Verträglichkeit erfolgen. Der Fragestellung des pU wird gefolgt.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind bis auf folgenden Punkt sachgerecht:

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die Suchen im EU Clinical Trials Register und im ICTRP Search Portal wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

Der pU hat in der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register keine Klammern verwendet. Dadurch werden zum einen die zusammengesetzten Suchbegriffe bzw. Phrasen vom System nicht erkannt. Zum anderen werden die zur Strukturierung der Syntax benutzten OR- bzw. AND-Verknüpfungen innerhalb der Syntax nicht so eingesetzt, wie es der pU angestrebt hat. Zudem berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention [9].

Im ICTRP Search Portal berücksichtigt der pU ebenfalls keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention [9].

Darüber hinaus ist aufgrund der Dokumentation unklar, in welchen Feldern und wie genau die Suchen im ICTRP Search Portal sowie in ClinicalTrials.gov ausgeführt wurden. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde neben der eingeschlossenen Studie ARIEL-3 keine zusätzliche geeignete Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU besteht aus der Studie ARIEL-3. In der RCT wurde Rucaparib mit Placebo verglichen. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet und wird, dem pU folgend, trotz bestehender Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.2).

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), schließt der pU die Studie ARIEL-3 ein. Das Studiendesign der Studie ARIEL-3 ist hinreichend beschrieben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie ARIEL-3 wurde Rucaparib mit Placebo verglichen. Eine Placebobehandlung ist jedoch nicht unbeschrieben mit der Nachsorgestrategie Beobachtendes Abwarten gleichzusetzen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung vorgenommene Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens und eine ausführliche Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ARIEL-3 ist in Abschnitt 2.3.2.2 zu finden.

Die Studie ARIEL-3 wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Aspekte in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie ARIEL-3 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Er begründet dies mit der äquivalenten Versorgung der Patientinnen in europäischen und amerikanischen Studienzentren, bedingt dadurch, dass deutsche Leitlinien für die Therapie des Ovarialkarzinoms mit europäischen und amerikanischen Leitlinien weitgehend konform seien. In diesem Zusammenhang verweist der pU darauf, dass ca. 50 % der eingeschlossenen Patientinnen in westeuropäischen und ca. 35 % in nordamerikanischen Studienzentren behandelt worden seien.

Um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ARIEL-3 auf den deutschen Versorgungskontext abzuleiten, benennt der pU als weitere Kriterien die Patientencharakteristika Vorbehandlungsstatus sowie Ethnizität. Der pU beschreibt, dass bei einem Großteil der eingeschlossenen Patientinnen die Behandlung ihres Rezidivs mit einer Kombination aus Carboplatin mit Paclitaxel, Gemcitabin oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin erfolgte. Dies, so der pU, entspräche den Empfehlungen der deutschen Leitlinie. Darüber hinaus sei der überwiegende Anteil der Studienteilnehmerinnen weiß.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Der pU beschreibt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und bezieht sich für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen und die Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA. Das geplante Vorgehen des pU zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs ist sachgerecht.

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für die Studie ARIEL-3, sowie die Bewertung für das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind für die vorliegende Nutzenbewertung vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Morbidität (EQ-5D VAS, DRS-Subskala des FOSI-18) aufgrund des nicht adäquat umgesetzten ITT-Prinzips als hoch.

Dieser Einschätzung wird gefolgt, da ein relevanter Anteil von Patienten nicht in die Auswertung zum Zyklus 3 eingegangen sind (> 10 %). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Auswertung zum Zyklus 3 herangezogen, da die Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen (> 30 %) nicht verwertbar sind.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen als niedrig. Dieser Einschätzung wird für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs gefolgt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar. Für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), sowie der spezifischen UEs wird dieser Bewertung nicht gefolgt. 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 informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte. Bei einem Verhältnis der medianen Beobachtungszeit des Placeboarm gegenüber der des Rucaparib-Arms von etwa 66 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell verletzt. 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.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Der pU präsentiert im Dossier Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten PFS sowie zu Responderanalysen zum Gesamtscore des FOSI-18 und zur Symptomskala DRS-P des FOSI-18. Wie in Abschnitt 2.7.4.3 beschrieben, wird das PFS nicht als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels DRS-P des FOSI-18, wird für die Nutzenbewertung ausschließlich die stetige Auswertung herangezogen. Somit sind die

angeführten Sensitivitätsanalysen für die Nutzenbewertung nicht relevant und die zugehörige Methodik wird daher nicht kommentiert.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie ARIEL-3 ist er definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben liegen die beiden folgenden Operationalisierungen vor:

- PFS1 (RECIST, Prüfarzt beurteilt sowie durch eine unabhängige radiologische Begutachtung beurteilt)
- PFS2 (RECIST oder CA-125 oder Symptomatik)

Das PFS1 war definiert als Zeit von Randomisierung bis zur 1. objektiven Krankheitsprogression nach RECIST oder Tod jedweder Ursache. Die Operationalisierung des PFS1 in der Studien ARIEL-3 stützt sich auf bildgebende Verfahren und nicht auf eine von den Patientinnen wahrgenommene Symptomatik. In der vorliegenden Operationalisierung wird das PFS1 somit nicht als patientenrelevant angesehen. Der Endpunkt wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Das PFS2 war in der Studie ARIEL-3 definiert als Zeit von Randomisierung bis zur 2. Progression oder Tod jedweder Ursache. Die Bestimmung einer Krankheitsprogression für die Operationalisierung PFS2 war nicht eingeschränkt auf ein Kriterium, sondern erfolgte auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST oder aufgrund eines erhöhten CA-125-Spiegels oder aufgrund von nicht näher definierter Symptomatik. In Modul 4 B wertet der pU für das PFS2 – wie aus einem Abgleich mit den Studienunterlagen hervorgeht – die Gesamtzahl aller Patientinnen mit einer 2. Progression aus. 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.

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 (siehe Abschnitt 2.3.2.1).

- Zeit bis zur Folgetherapie (erste und zweite) sowie chemotherapiefreies Intervall: nicht eingeschlossen

In der Studie ARIEL-3 wurde die Zeit bis zur 1. Folgetherapie (TFST), die Zeit bis zur 2. Folgetherapie (TSST) als auch das chemotherapiefreie Intervall (CFI) ausgewertet. Die TFST war dabei operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der 1. Krebstherapie nach Abbruch der Studienbehandlung (Rucaparib bzw. Placebo) oder Tod. Analog dazu war die TSST definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der 2. Krebstherapie nach Abbruch der Studienbehandlung mit Rucaparib bzw. Placebo oder Tod. Das CFI war definiert als die Zeitspanne zwischen der letzten Dosis des Chemotherapie-Regimes, welches vor Beginn der Erhaltungstherapie mit der Studienmedikation (Rucaparib bzw. Placebo) verabreicht wurde und der Verabreichung der ersten Dosis eines Chemotherapie-Regimes nach Abbruch der Studienbehandlung (Rucaparib bzw. Placebo).

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.

Mögliche Vorteile einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen bzw. der Verschlechterung der Lebensqualität oder einer Vermeidung von belastenden Nebenwirkungen. Um einen solchen Nachweis zu führen wäre jedoch eine Datenerfassung über den Zeitpunkt der Diagnose einer Krankheitsprogression mittels Bildgebung hinaus notwendig gewesen.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ARIEL-3 über die EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin die Frage zu ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Als Auswertungen sind zum einen mittlere Änderungen von Studienbeginn zum jeweiligen Messzeitpunkt verfügbar. Die Erhebung des Instruments erfolgte erstmalig am Tag der Erstuntersuchung. Im weiteren Behandlungsverlauf erfolgten Messungen jeweils am 1. Tag eines jeden Zyklus, also alle 28 Tage. Nach Diagnose einer Progression bzw. einem

Behandlungsabbruch erfolgte eine letztmalige Erhebung während einer 28-tägigen Nachbeobachtungsperiode.

Darüber hinaus legt der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als MID legt er post hoc eine Veränderung von 7 Punkten fest und verweist dabei auf Pickard et al. (2007) [10]. Die Arbeit von Pickard et al. ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefergehende Diskussion dazu ist in der Nutzenbewertung A18-33 [11] zu finden). Für die Nutzenbewertung wird daher die stetige Auswertung zu diesem Endpunkt herangezogen. Dabei wird die mittlere Änderung zu Zyklus 3 betrachtet, da Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen (> 30 %) nicht verwertbar sind (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer ergeben sich Einschränkungen in der Interpretation der Ergebnisse dieser Auswertung. Vom pU in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.4.1.4 präsentierte Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS zeigen jedoch, dass beobachtete Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bereits während der ersten 3 Behandlungszyklen deutlich ausgeprägt waren, sodass trotz der verkürzten Nachbeobachtungsdauer eine hinreichend valide Nutzensaussage möglich ist. Die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Responderanalysen sind ergänzend in Anhang C dargestellt.

- Symptomatik (erhoben über den FOSI-18): teilweise eingeschlossen

Bei dem FOSI-18 handelt es sich um ein aus 18 Fragen bestehendes krankheitsspezifisches Messinstrument, welche einen Teil des Fragebogens FACT-O darstellen. Der FOSI-18 besteht aus 4 Subskalen, welche körperliche Symptome (DRS-P; 9 Items), Nebenwirkungen (5 Items), funktionelles Wohlbefinden (3 Items) sowie emotionale Symptomatik (1 Item) erfassen. Der pU erachtet den FOSI-18 in der vorliegenden Indikation als nicht ausreichend validiert. Er stellt die Ergebnisse zum FOSI-18 daher nur deskriptiv dar und ordnet den Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Er legt Auswertungen des Gesamtscores und der Symptomskala DRS-P vor.

Der FOSI-18 wurde gemäß den Kriterien des FACIT Measurement System [12] entwickelt und wird als validiertes Instrument eingeschätzt. Abweichend vom pU wird der FOSI-18 nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die Entwickler des FOSI-18 haben diesen ebenfalls nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet [13]. Die Symptomskala DRS-P wird der Morbidität zugeordnet. Die 9 Items, die der FOSI-18 zusätzlich zu den 9 Symptomfragen des DRS-P enthält, sind nicht geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Da diese zusätzlichen Fragen des FOSI 18 jedoch auch nicht spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden können, wird ausschließlich der DRS-P zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Als Auswertungen für den DRS-P sind zum einen mittlere Änderungen von Studienbeginn zum jeweiligen Messzeitpunkt verfügbar. Die Erhebung des Instruments erfolgte, analog zum EQ-5D VAS, erstmalig am Tag der Erstuntersuchung. Im weiteren Behandlungsverlauf

erfolgten Messungen jeweils am 1. Tag eines jeden Zyklus, also alle 28 Tage. Nach Diagnose einer Progression bzw. einem Behandlungsabbruch erfolgte eine letztmalige Erhebung während einer 28-tägigen Nachbeobachtungsperiode.

Darüber hinaus legt der pU für den DRS-P Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als MID war in Studie ARIEL-3 a priori eine Veränderung von 4 Punkten festgelegt. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass diese MID einem Wert von 10 % der Gesamtbreite der Skala entspricht. Bei dem gewählten Kriterium handelt es sich somit nicht um eine MID im Sinne einer minimal wichtigen Veränderung, für eine adäquate MID-Bestimmung wären vielmehr primär ankerbasierte Verfahren zu verwenden. Darüber hinaus wird auch in den Studienunterlagen explizit beschrieben, dass eine Validität für die Veränderung von 4 Punkten nicht gezeigt wurde. Für die Nutzenbewertung wird daher die stetige Auswertung zu diesem Endpunkt herangezogen. Dabei wird die mittlere Änderung zu Zyklus 3 betrachtet, da Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen (> 30 %) nicht verwertbar sind (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer ergeben sich Einschränkungen in der Interpretation der Ergebnisse dieser Auswertung. Vom pU in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.4.1.5 präsentierte Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung des DRS-P zeigen jedoch, dass beobachtete Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bereits während der ersten 3 Behandlungszyklen deutlich ausgeprägt waren, sodass trotz der verkürzten Nachbeobachtungsdauer eine hinreichend valide Nutzensaussage möglich ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie bereits im Abschnitt zu den Endpunkten zur Morbidität erläutert, ordnet der pU den FOSI-18 Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Dieser ist jedoch nicht geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Da in der ARIEL-3-Studie keine weiteren Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet wurden, liegen für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zu dieser Endpunktkategorie vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten in den Studienarmen der Studie ARIEL-3 ist eine Auswahl spezifischer UEs ausschließlich auf Basis von Ereignishäufigkeiten und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen nicht sachgerecht. Die Auswahl erfolgte stattdessen unter Betrachtung der auf Basis von Überlebenszeitanalysen auf Systemorganklasse(SOC)- und bevorzugter Begriff(PT)-Ebene des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Darüber hinaus können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
- Lichtempfindlichkeitsreaktion (PT)
- Geschmacksstörung (PT)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3 , SOC)
- akute myeloische Leukämie (PT)
- myelodysplastisches Syndrom (PT)

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen diskrepante Angaben zwischen Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.4.2 und den Zusatzanalysen für die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen vor. Eine Begründung für diese Diskrepanz liefert der pU nicht.

Subgruppenmerkmale

Der pU zieht bei seiner Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib eine Reihe von Subgruppenmerkmalen heran.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen:

- Alter (< 65; 65 bis 74; ≥ 75)
- Mutationsstatus (tBRCA; non-tBRCA; Biomarker-negativ)
- Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studienbeginn (6 bis 12 Monate, > 12 Monate)
- bestes Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studienbeginn (vollständig, partiell)
- geografische Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien / Neuseeland, Israel)
- Krankheitsschwere zu Studienbeginn (messbare Krankheit, keine Krankheit)
- Anzahl vorangehender Chemotherapien (2, 3, ≥ 4)

Mit Ausnahme des Merkmals Anzahl vorangehender Chemotherapien waren alle oben genannten Subgruppenmerkmale prädefiniert.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rucaparib herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rucaparib herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rucaparib herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studie ARIEL-3. Diese ordnet er der Evidenzstufe 1b zu und bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als auch für den überwiegenden Teil der von ihm

herangezogenen Endpunkte als niedrig. Der pU beschreibt, dass sich aus den von ihm vorgelegten Nachweisen Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten lassen.

Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. 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. Auch unabhängig von der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte, außer denen zum Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft. Abweichungen vom Vorgehen des pU zur Herleitung der Aussagekraft der Nachweise gibt es zudem bezüglich des Einschlusses von Endpunkten in die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), auf Basis der Gesamtpopulation der Studie ARIEL-3 insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Die Einstufung des Zusatznutzens begründet er mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Endpunkte PFS, TFST und CFI, einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen Endpunkt PFS2 sowie einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt TSST. Alle zuvor genannten Endpunkte wurden in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D VAS leitet er keinen Zusatznutzen ab. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen betrachtet der pU in der Gesamtschau. Nach seiner Einschätzung ergibt sich für diese Endpunkte dabei kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Rucaparib im Vergleich mit Beobachtendem Abwarten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Einschätzung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie und der Relevanz von Endpunkten.

Die zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5.2 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rucaparib eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rucaparib herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zulassung, wonach Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), angewendet wird [4]. Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Rucaparib spätestens 8 Wochen nach Abschluss ihrer letzten platinbasierten Therapie beginnen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, verbunden mit einer Verzögerung krankheitsbedingter Symptomatik und einer Verzögerung der Folgetherapie, speziell in der Therapiesituation von Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom einen hohen Stellenwert hat. Es bestehe ein hoher medizinischer Bedarf an weiteren Optionen für die Erhaltungstherapie, welche unter anderem für eine breite Patientenpopulation angewendet werden könne.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Zielpopulation für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten:

Schritt 1) inzidente Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

1a) Der pU entnimmt die Fallzahlen zur Inzidenz aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) [14]. Er bestimmt somit 7246 Patientinnen mit dem International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 Code C56 „Bösartige Neubildung des Ovars“, 718 Patientinnen mit dem ICD-10 Code C57 „Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane“ und 506 Patientinnen mit dem ICD-10 Code C48 „Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums“ jeweils für das Jahr 2014.

1b) Um die neu erkrankten Fälle des Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms zu bestimmen, zieht der pU die Registerdaten der Jahre 2010 bis 2014 von Bremen, Niedersachsen, Saarland und Schleswig-Holstein [15-18] heran. Er ermittelt einen Anteil von 63,64 % inzidente Fälle mit dem ICD-10 Code C57.0 „Tuba uterina [Fallopio]“ an allen inzidenten Fällen mit ICD-10

Code C57 sowie einen Anteil von 22,46 % inzidente Fälle mit dem ICD-10 Code C48.2 „Peritoneum, nicht näher bezeichnet“ an allen inzidenten Fällen mit dem ICD-10 Code C48.

Durch Übertragung dieser Anteile auf die Fälle mit den entsprechenden ICD-10 Codes aus Schritt 1a) ergibt sich laut pU in der Summe eine Inzidenz von 7817 Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinoms.

Schritt 2) inzidente Patientinnen mit epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

Der pU gibt 4 Quellen zur Bestimmung eines Anteils von 90 % der Ovarialkarzinome mit epitheliale Ursprung an [19-22], wobei sich eine Publikation auf eine Auswertung mit laut Autoren annähernd vollständigen Registerdaten der Jahre 2010 bis 2014 in den Vereinigten Staaten stützt [22]. In anderen Quellen wird auf den Anteil von 90 % ohne eigene Datenerhebung hingewiesen [19,20].

Schritt 3) inzidente Patientinnen mit high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

Der pU bestimmt die Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom mit der Graduierung „high-grade“ über diejenigen Patientinnen, die einen Typ 2-Tumor aufweisen. Die Autoren der 3 herangezogenen Publikationen berichten, dass Typ 2-Tumoren sowohl high-grade seröse, high-grade endometroide, undifferenzierten Karzinome als auch Karzinosarkome umfassen [23-25]. Es lassen sich dazu aus 2 Publikationen Anteile über Studienpopulationen gewinnen [23,24]. Eine Publikation erwähnt einen Anteil an Typ 2-Tumoren [25]. Insgesamt stellt der pU eine Anteilsspanne von 72 bis 84 % dar. Es ergeben sich 5065 bis 5909 Patientinnen in diesem Schritt.

Schritt 4) inzidente Patientinnen mit high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, platinsensitivem Rezidiv und 2 oder mehr platinhaltigen Chemotherapien

In den nachfolgenden Schritten, verweist der pU auf die vorangegangene Dossierbewertung zu Niraparib aus dem Jahr 2018 [26] und auf die dort als plausibel angesehenen und ausgewiesenen Anteile:

4a) Zunächst wird ein Anteil von 22,4 % für Patientinnen mit einem 1. platinsensitiven Rezidiv zugrunde gelegt. Diesen Anteil überträgt der pU auf die Population aus Schritt 3, sodass 1134 bis 1323 Patientinnen resultieren.

4b) Anschließend wird die Population auf diejenigen Patientinnen mit einem 1. platinsensitiven Rezidiv und einer weiteren platinhaltigen Chemotherapie eingegrenzt. Hier entnimmt der pU einen Anteil von 64 % bezogen auf die Population aus Schritt 4a (726 bis 847 Patientinnen).

4c) Als nächsten Schritt bestimmt der pU die Patientinnen mit mehr als 2 platinhaltigen Chemotherapien, indem er einen Anteil von 30 % auf die Patientinnen aus Schritt 4b überträgt (218 bis 254 Patientinnen).

Abschließend addiert der pU die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 4b und 4c und weist laut seinen Aussagen 944 bis 1101 inzidente Patientinnen in der Zielpopulation aus. Der pU geht insgesamt von einer Überschätzung beziehungsweise von einer Obergrenze aus, da sich seine Herleitung auf den Erhalt einer entsprechenden Therapielinie und nicht auf das erforderliche Ansprechen bezieht.

Schritt 5) prävalente Patientinnen mit high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom, platinsensitivem Rezidiv und 2 oder mehr platinhaltigen Chemotherapien

Der pU schätzt die prävalente Patientinnen im Indikationsgebiet auf 1935 bis 2257 Patientinnen. Nach seinen Aussagen nimmt er dazu die 5-Jahres-Prävalenz aus einem Bericht des RKI zur Hilfe. Seine Angaben erweitert er um eine „Unsicherheitsspanne“ von $\pm 10\%$ zu einer Untergrenze von 1743 und einer Obergrenze von 2483 Patientinnen im Anwendungsgebiet.

Zuletzt setzt der pU einen GKV-Anteil von 89,6 % an und weist 1561 bis 2225 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

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.

Schritt 1a) Die Fallzahlen mit dem ICD-Code C56 „Bösartige Neubildung des Ovars“ werden vom RKI mit 6900 Patientinnen für das Jahr 2018 etwas niedriger prognostiziert als die vom pU zugrunde gelegte Fallzahl des RKI aus dem Jahr 2014 [27].

Schritt 3) Die vom pU vorgenommene Operationalisierung zur Graduierung „high-grade“ führt zu einer ungenauen Abgrenzung der Zielpopulation, denn die Typ 2-Tumoren umfassen die 4 oben genannten Formen des Ovarialkarzinoms. Laut AWMF-Leitlinie kann die Graduierung „high-grade“ folgende 3 histologische Formen umfassen: seröse, endometroide und klarzellige Karzinome [3].

Schritt 4) Der pU entnimmt sämtliche Anteile zu Schritt 4 aus einer vorangegangenen Dossierbewertung zu Niraparib aus dem Jahr 2018.

Den Anteil von 22,4 % (Schritt 4a) bezieht der pU auf die Patientinnen aus Schritt 3 mit einem high-grade epitheliale Karzinom. Die Übertragung dieses Anteilswertes ist unangemessen, denn die herangezogene Dossierbewertung ermittelte mit diesem Anteilswert die Anzahl der Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinom bezogen auf eine abweichende Patientenpopulation (Patientinnen mit epitheliale invasivem Ovarialkarzinom).

Für Schritt 4b und c sind der späteren Dossierbewertung zu Olaparib aus dem Jahr 2018, mit demselben Anwendungsgebiet wie das vorliegende Dossier, aktuellere und dadurch abweichende Anteilswerte zu entnehmen [28].

Methodisch betrachtet entspricht die in Schritt 4b und c gebildete Summe der Patientinnen (944 bis 1101 Patientinnen) der zu bewertenden Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation, da in diesem Herleitungsschritt mit der kumulativen Inzidenz die Kriterien der Zielpopulation erfüllt sind. An mehreren Stellen ist jedoch von Unsicherheit auszugehen. Zudem sind die Anteilswerte in Schritt 4 nicht auf die entsprechenden Populationen übertragbar.

Schritt 5). Es ist nicht nachvollziehbar, aus welchem Grund und auf welche Weise der pU aus der kumulativen Inzidenz eine prävalente Population ermittelt.

Zusammenfassung der Bewertung

Bei einem Vergleich mit der als plausibel eingeschätzten Anzahl (631 Patientinnen in der GKV) im selben Indikationsgebiet von Olaparib aus dem Jahr 2018 [28], ist die nun vorliegende Anzahl zur kumulativen Inzidenz der Patientinnen in der Zielpopulation (846 bis 987 Patientinnen in der GKV, bei einem zugrunde gelegten GKV-Anteil von 89,6 % des pU) überschätzt. Es ist zu beachten, dass die jetzige Herleitung zusätzlich die Fallzahlen des Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms einbezieht, die jedoch nicht das gesamte Ausmaß der höheren Anzahl der Patientinnen erklärt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU erwartet eine leicht abnehmende Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation. In diesem Zusammenhang erläutert er unter anderem die leicht rückläufigen Fälle zur Inzidenz des Ovarialkarzinoms des RKI.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5.2 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), ist:

- Beobachtendes Abwarten

Der pU geht für die zweckmäßige Vergleichstherapie von einer patientenindividuellen Behandlung aus.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Zulassung empfiehlt die Einnahme von Rucaparib bis zur Krankheitsprogression oder zu nicht akzeptabler Toxizität fortzuführen [4]. Der pU stellt die Behandlungsdauer für ein Jahr dar. Dies ist nachvollziehbar. Die Bewertung der Kosten erfolgt für die Behandlungsdauer von einem Jahr, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entspricht der Zulassung von Rucaparib [4]. Demnach erfolgt die Einnahme von Rucaparib in Form von Tabletten mit 2-mal täglich 600 mg.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten Rucaparib geben korrekt den aktuellen Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Rucaparib an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Rucaparib Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 106 668,82 € Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten. Die Angaben sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Zahlenangaben zu einem Versorgungsanteil. Er weist unter anderem auf andere zugelassene Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet, Kontraindikationen und Therapieabbrüche hin.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation überschätzt. Es ist unklar, aus welchem Grund und auf welche Weise der pU die prävalenten Patientinnen berechnet. Auf seinem Berechnungsweg bestimmt der pU die kumulative Inzidenz mit 846 bis 987 Patientinnen in der GKV, die die Kriterien der Zielpopulation schon ausreichend erfüllen. Bei einem Vergleich mit der als plausibel bewerteten Anzahl (631 Patientinnen in der GKV) im selben Indikationsgebiet von Olaparib aus dem Jahr 2018 [28] liegt auch für die kumulative Inzidenz eine Überschätzung vor.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Rucaparib sind in nachvollziehbar und plausibel. Der pU geht für die zweckmäßige Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ von einer patientenindividuellen Therapie aus.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Rucaparib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Rucaparib 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).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Rucaparib (Erhaltungstherapie)	erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom ^b , die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	1561 bis 2225	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation überschätzt. Es ist unklar, aus welchem Grund und auf welche Weise der pU die prävalenten Patientinnen berechnet. Auf seinem Berechnungsweg bestimmt der pU die kumulative Inzidenz mit 846 bis 987 Patientinnen in der GKV, die die Kriterien der Zielpopulation schon ausreichend erfüllen. Bei einem Vergleich mit der als plausibel bewerteten Anzahl (631 Patientinnen in der GKV) im selben Indikationsgebiet von Olaparib aus dem Jahr 2018 [28] liegt auch dafür eine Überschätzung vor.
<p>a: Angabe des pU b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in €	Kommentar
Rucaparib (Erhaltungstherapie)	erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom ^b , die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	106 668,82 ^c	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Rucaparib sind nachvollziehbar und plausibel.
Beobachtendes Abwarten		keine Angabe	Der pU geht für die zweckmäßige Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ von einer patientenindividuellen Therapie aus.
<p>a: Angabe des pU b: Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. c: Die Jahrestherapiekosten enthalten die Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden dem EPAR und den gesonderten EPAR-Produktinformationen entnommen.

Indikation A/ Indikation B

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rucaparib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung erfahren ist. Die empfohlene Dosis ist die Einnahme von 600 mg Rucaparib zweimal täglich, was einer Gesamttagesdosis von 1.200 mg entspricht, bis zur Krankheitsprogression oder zu nicht akzeptabler Toxizität. Zudem sollte vor der Einnahme von Rucaparib anhand eines validierten Tests schädigende Keimbahn- bzw. somatische Mutationen des BRCA1/2-Gens nachgewiesen worden sein.

Es gibt keine spezifische Behandlung für den Fall einer Überdosierung von Rubraca, und Symptome einer Überdosierung sind nicht geklärt. Bei einem Verdacht auf Überdosierung sollten Ärzte allgemeine unterstützende Maßnahmen durchführen und die Symptome behandeln.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosisanpassungen können nach dem Auftreten von Nebenwirkungen durch eine Dosisreduktion oder -unterbrechung erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rubraca bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Rucaparib wird zudem nicht für die Anwendung bei Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit von Rubraca bei Patientinnen, die eine vorherige Behandlung u. a. im Rahmen der Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor erhielten, wurde noch nicht untersucht. Daher ist die Anwendung in dieser Patientinnenpopulation nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Bei gleichzeitiger Verwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren ist Vorsicht geboten. Ebenso wenn Rucaparib gleichzeitig mit Arzneimitteln, die starke P-gp-Inhibitoren sind, gegeben wird. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Rucaparib ist eine

*Überwachung des therapeutischen Arzneimittelspiegels von Phenytoin in Betracht zu ziehen. Wenn Rucaparib bei Patienten mit UGT1A1*28 (schlechte Metabolisierer) gleichzeitig mit UGT1A1-Substraten (d. h. Irinotecan) angewendet wird, ist aufgrund einer möglichen Erhöhung der Exposition von SN-38 (dem aktiven Metaboliten von Irinotecan) und damit verbundenen Toxizitäten Vorsicht geboten.*

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen. Aufgrund des Potenzials schwerwiegender Nebenwirkungen von Rucaparib bei gestillten Säuglingen ist das Stillen während der Behandlung mit Rubraca und 2 Wochen lang nach der letzten Einnahme kontraindiziert.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Langversion 3.0 [online]. 01.2019 [Zugriff: 03.04.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_3_2018_LL_Ovarialkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
4. European Medicines Agency. Rubraca: European public assessment report; product information [online]. 19.02.2019 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_de.pdf.
5. European Medicines Agency. Rubraca: European public assessment report; variation EMEA/H/C/004272/II/0001 [online]. 13.12.2018 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rubraca-h-c-4272-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
6. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol* 2017; 28(4): 727-732.
7. Rustin GJ, Van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1155-1163.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
9. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75.
10. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
12. FACIT. Webauftritt [online]. [Zugriff: 11.04.2019]. URL: <http://www.facit.org/FACITOrg>.
13. Jensen SE, Kaiser K, Lacson L, Schink J, Cella D. Content validity of the NCCN-FACT ovarian symptom index-18 (NFOSI-18). *Gynecol Oncol* 2015; 136(2): 317-322.
14. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=5F4D505DE16997ADF56D6366353E76BA.2_cid363.
15. Bremer Krebsregister. Fallzahlen FTC, PPC und OC zwischen 2010 und 2014 in Deutschland [online]. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/auswertungen/datenbank/bremen-bremerhaven.html>.
16. Krebsregister Niedersachsen. Fallzahlen FTC, PPC und OC zwischen 2010 und 2014 in Deutschland [online]. URL: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/datenbankabfrage>.
17. Krebsregister Saarland. Fallzahlen FTC, PPC und OC zwischen 2010 und 2014 in Deutschland [online]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.
18. Krebsregister Schleswig-Holstein. Fallzahlen FTC, PPC und OC zwischen 2010 und 2014 in Deutschland [online]. URL: <http://www.krebsregister-sh.de/datenbank/index.php>.
19. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol* 2008; 26(32): 5284-5293.
20. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017; 14(1): 9-32.
21. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology (Phila)* 2011; 43(5): 420-432.
22. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD et al. Ovarian cancer statistics: 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(4): 284-296.
23. Alcazar J, Utrilla-Layna J, Minguez J, Jurado M. Clinical and ultrasound features of type I and type II epithelial ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(Suppl 1): 28-29.
24. Braicu EI, Sehouli J, Richter R, Pietzner K, Denkert C, Fotopoulou C. Role of histological type on surgical outcome and survival following radical primary tumour debulking of epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers. *Br J Cancer* 2011; 105(12): 1818-1824.
25. Kurman RJ, Le Shih M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3): 433-443.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Niraparib (Ovarialkarzinom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G17-15 [online]. 12.03.2018 [Zugriff: 26.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 604). URL: https://www.iqwig.de/download/G17-15_Niraparib_Bewertung-35a-Abs1-Satz11-SGB-V_V1-0.pdf.

27. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile.

28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Zulassungserweiterung / Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A18-36 [online]. 13.09.2018 [Zugriff: 25.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 666). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-36_Olaparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ARIEL-3

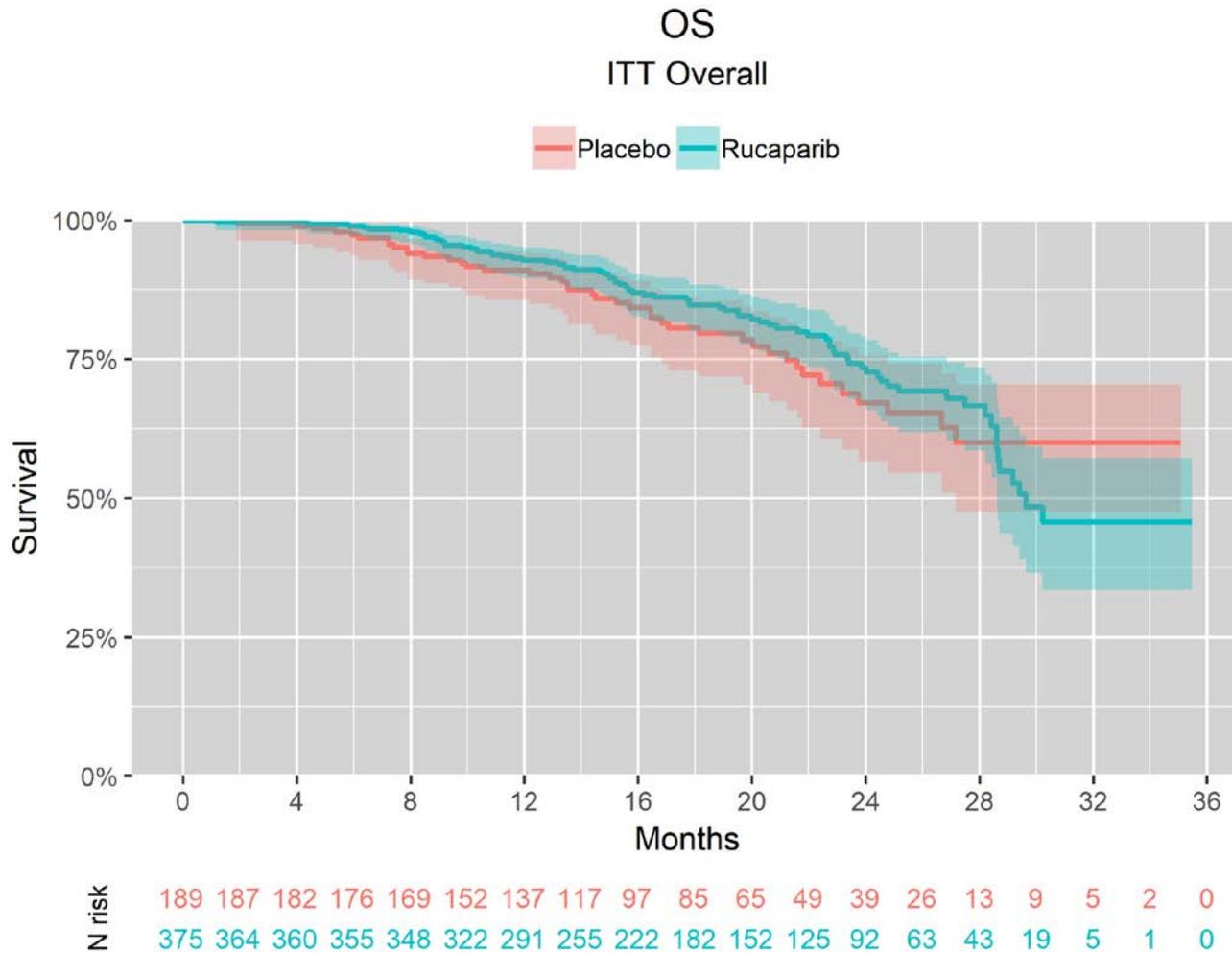


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 15.04.2017

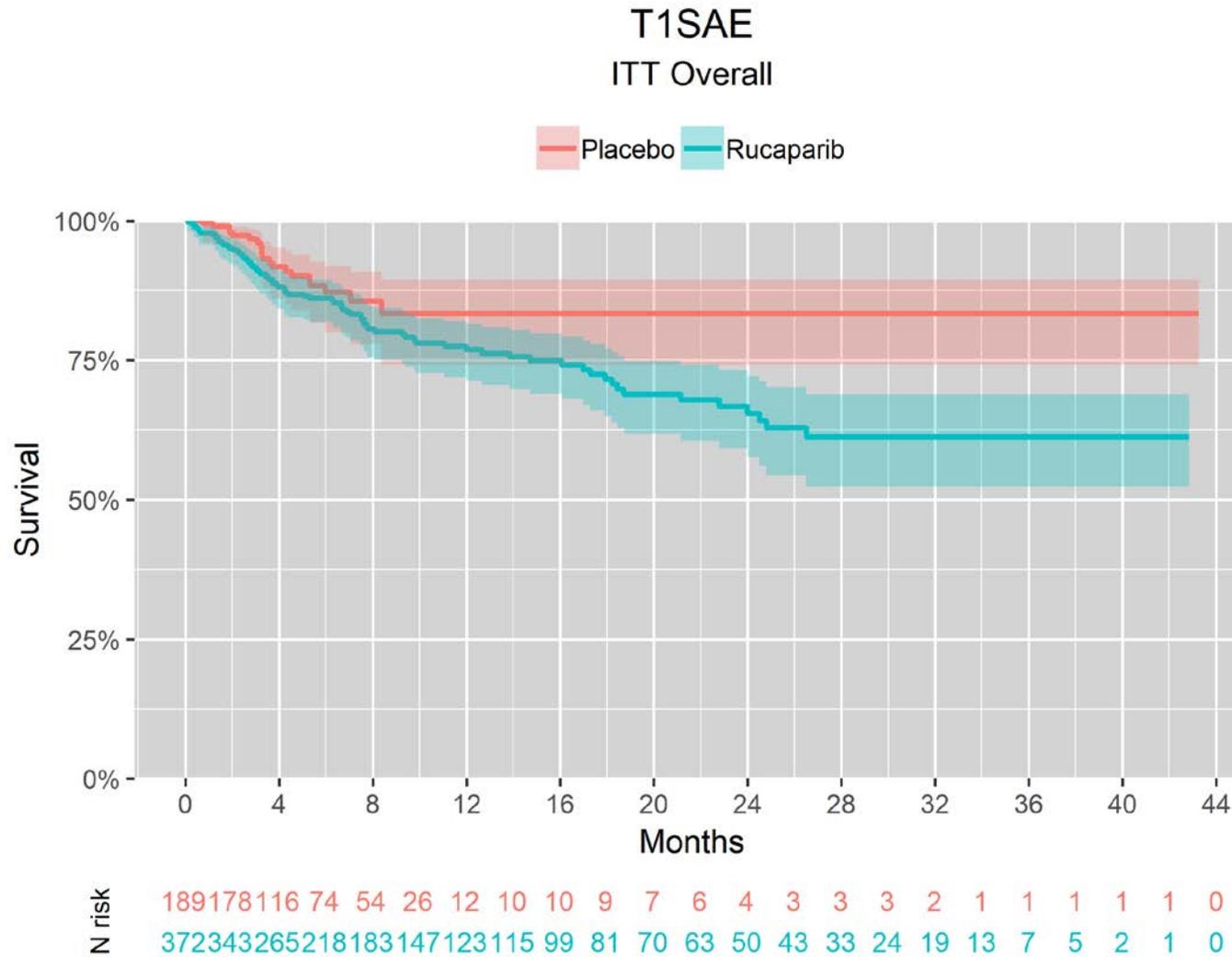


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 31.12.2017

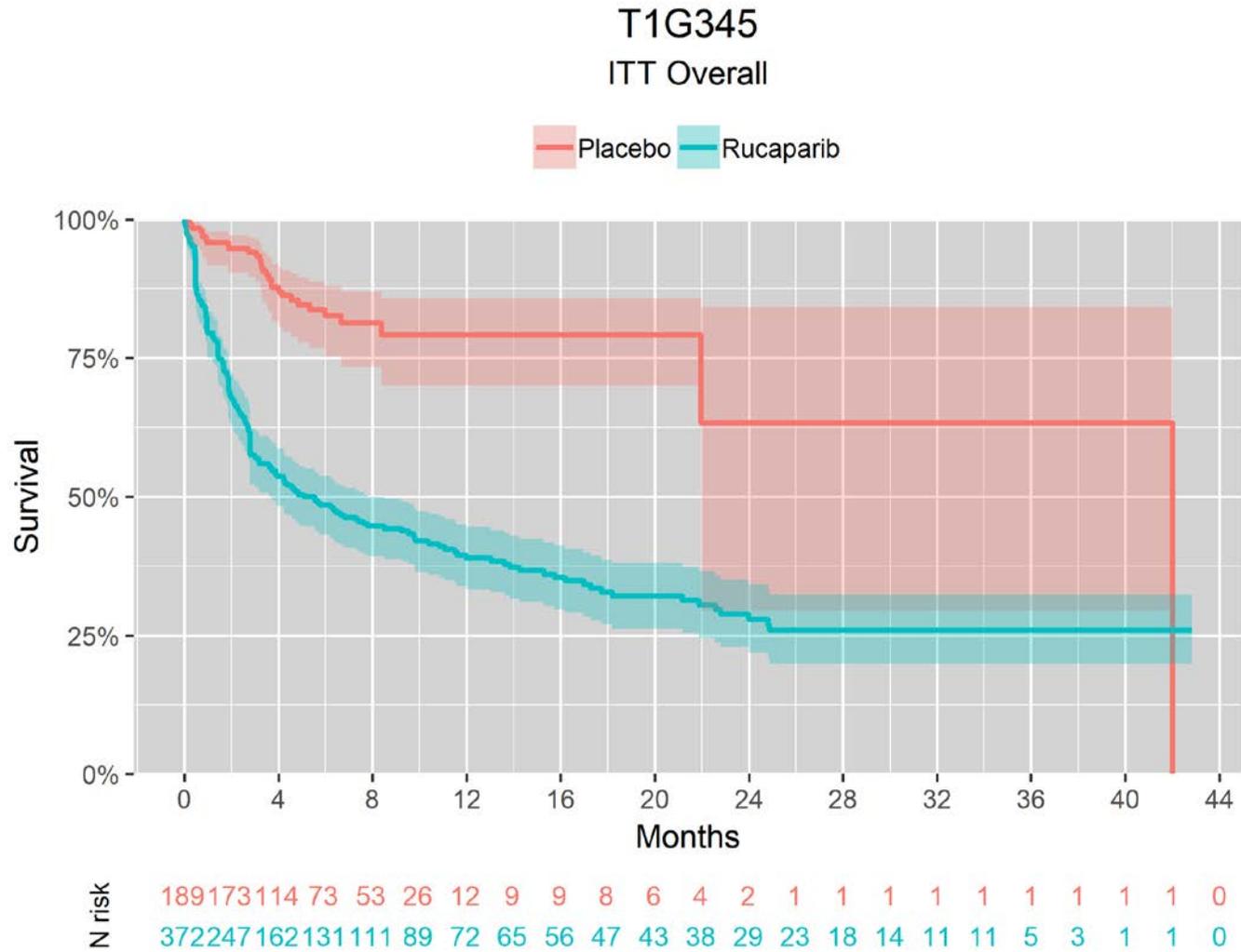


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 31.12.2017

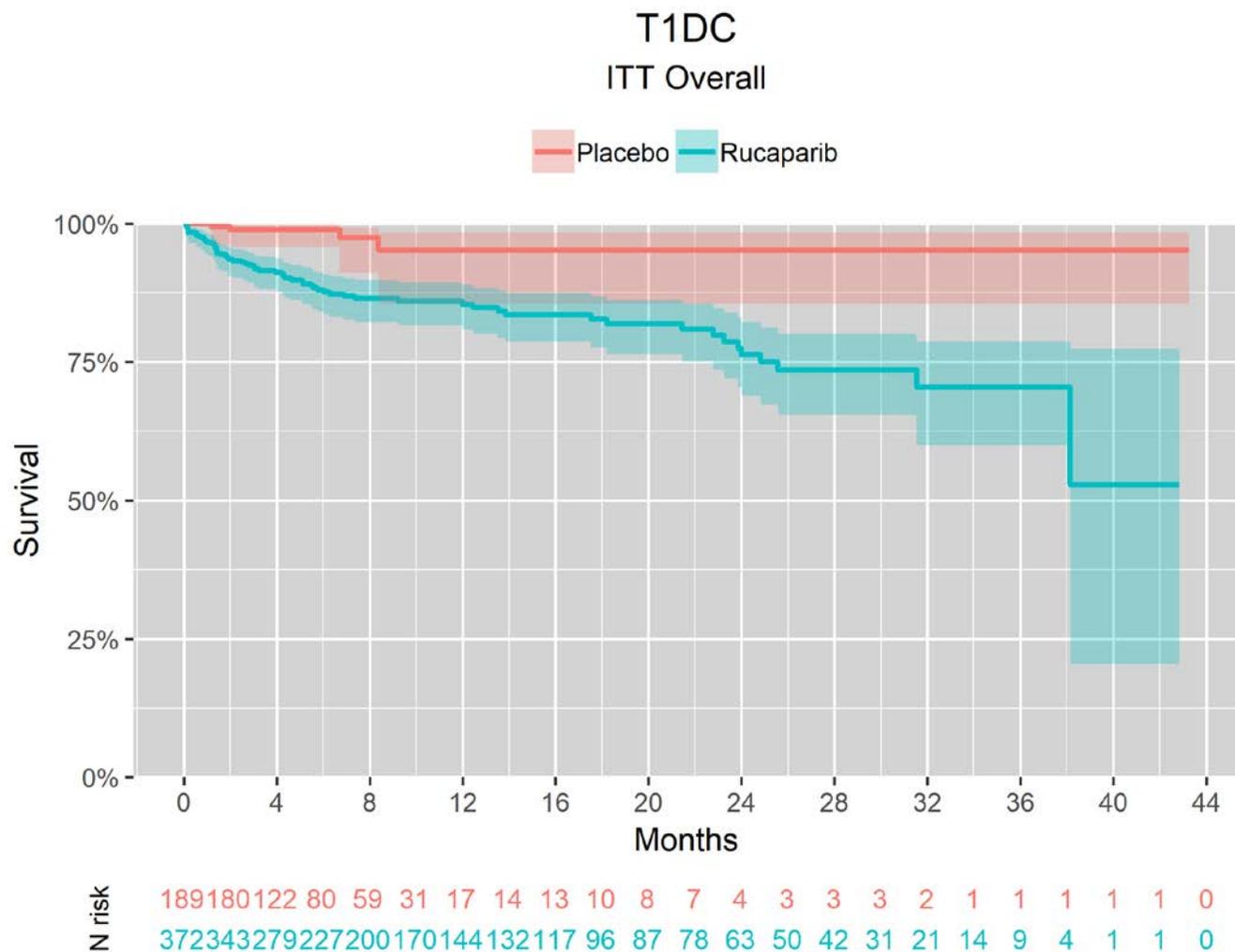


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 31.12.2017

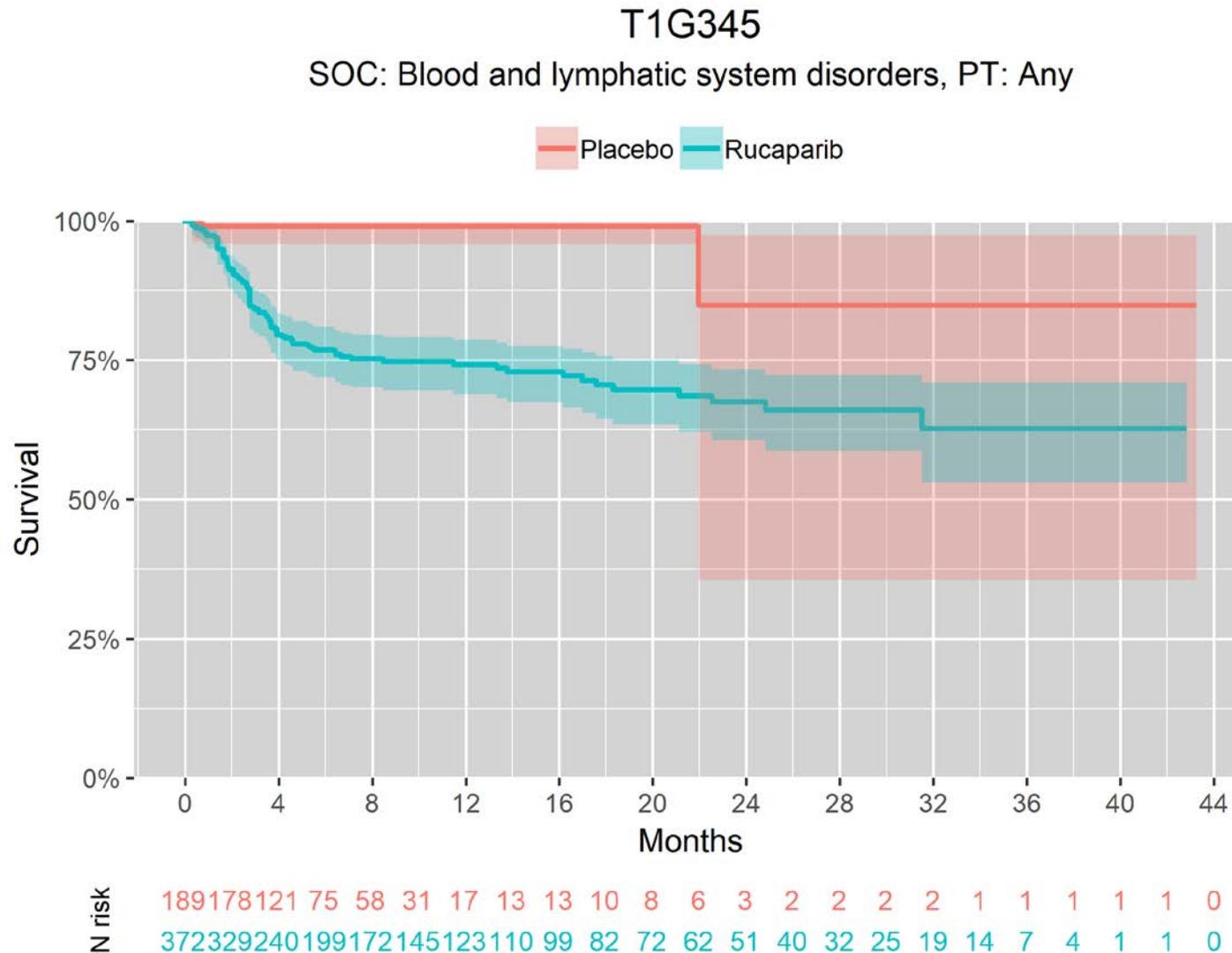


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 31.12.2017

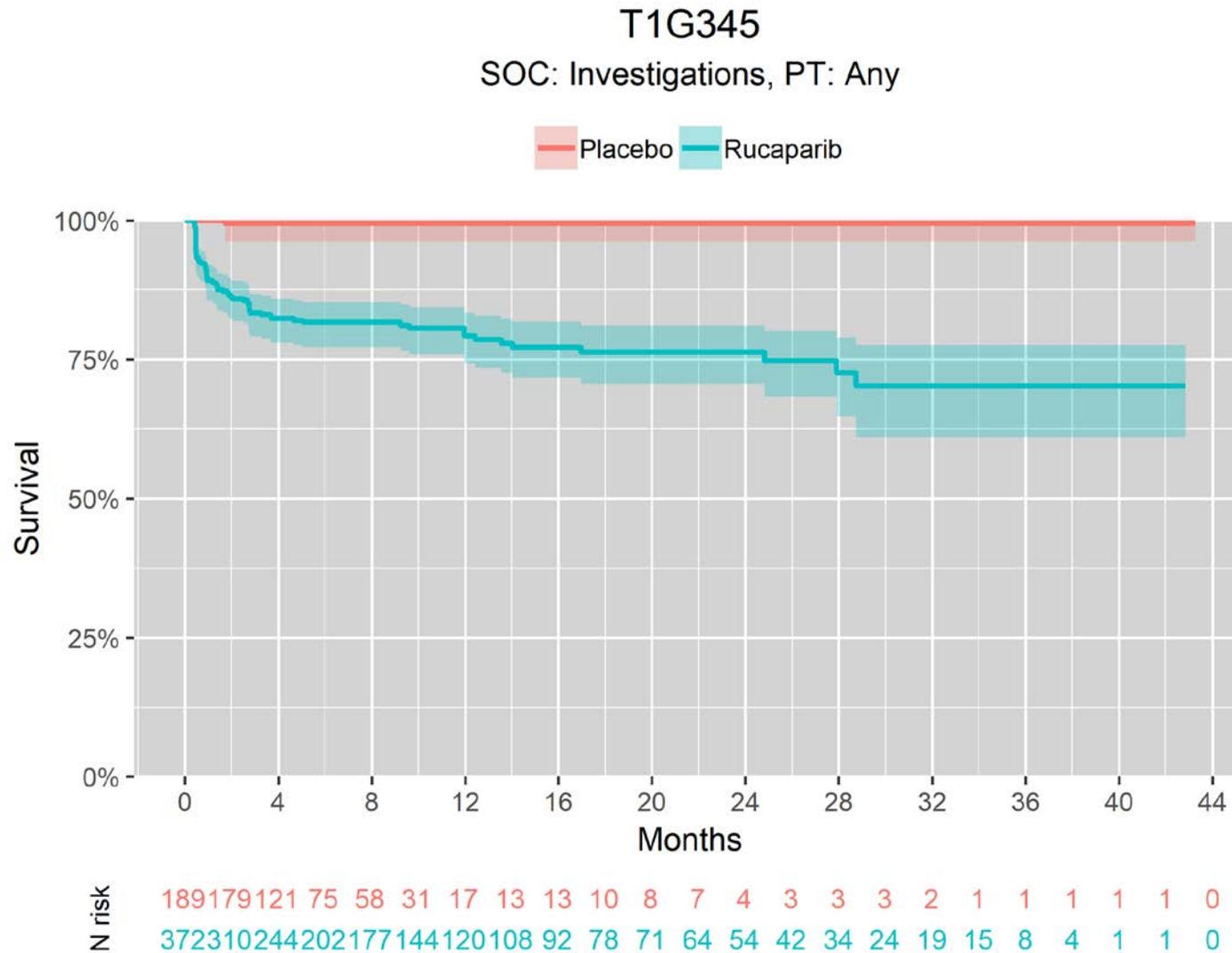


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Untersuchungen“ – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten, Gesamtpopulation, Datenschnitt 31.12.2017

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Rucaparib N = 372	Placebo ^b N = 189
ARIEL-3		
Gesamtrate UEs	372 (100)	182 (96,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	177 (47,6)	16 (8,5)
Anaemie	135 (36,3)	10 (5,3)
Leukopenie	15 (4,0)	0 (0)
Neutropenie	47 (12,6)	3 (1,6)
Thrombozytopenie	64 (17,2)	2 (1,1)
Herzerkrankungen	35 (9,4)	6 (3,2)
Palpitationen	13 (3,5)	4 (2,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	28 (7,5)	8 (4,2)
Vertigo	11 (3,0)	2 (1,1)
Augenerkrankungen	39 (10,5)	14 (7,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	344 (92,5)	146 (77,2)
abdominale Beschwerden	13 (3,5)	3 (1,6)
Bauch aufgetrieben	42 (11,3)	24 (12,7)
Abdominalschmerz	112 (30,1)	49 (25,9)
Schmerzen Unterbauch	12 (3,2)	7 (3,7)
Schmerzen Oberbauch	54 (14,5)	11 (5,8)
Obstipation	141 (37,9)	46 (24,3)
Diarrhö	121 (32,5)	41 (21,7)
Mundtrockenheit	29 (7,8)	9 (4,8)
Dyspepsie	54 (14,5)	9 (4,8)
Flatulenz	11 (3,0)	4 (2,1)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	18 (4,8)	7 (3,7)
Mundulzeration	14 (3,8)	1 (0,5)
Uebelkeit	282 (75,8)	69 (36,5)
Stomatitis	35 (9,4)	5 (2,6)
Erbrechen	138 (37,1)	29 (15,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	296 (79,6)	108 (57,1)
Asthenie	86 (23,1)	20 (10,6)
Ermuedung	189 (50,8)	65 (34,4)
grippeaehnliche Erkrankung	17 (4,6)	1 (0,5)
Unwohlsein	11 (3,0)	1 (0,5)
Schleimhautentzündung	33 (8,9)	9 (4,8)
Oedem peripher	41 (11,0)	14 (7,4)
Fieber	45 (12,1)	9 (4,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Rucaparib N = 372	Placebo ^b N = 189
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (4,0)	4 (2,1)
Erkrankungen des Immunsystems	13 (3,5)	3 (1,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	174 (46,8)	65 (34,4)
Bronchitis	10 (2,7)	4 (2,1)
Gastroenteritis	13 (3,5)	4 (2,1)
Grippe	25 (6,7)	4 (2,1)
Nasopharyngitis	32 (8,6)	12 (6,3)
oralen Herpes	15 (4,0)	3 (1,6)
Sinusitis	19 (5,1)	3 (1,6)
Infektion der oberen Atemwege	44 (11,8)	6 (3,2)
Harnwegsinfektion	34 (9,1)	9 (4,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	49 (13,2)	20 (10,6)
Sonnenbrand	10 (2,7)	1 (0,5)
Untersuchungen	214 (57,5)	43 (22,8)
Alaninaminotransferase erhöht	126 (33,9)	6 (3,2)
Aspartataminotransferase erhöht	97 (26,1)	5 (2,6)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	19 (5,1)	1 (0,5)
Cholesterin im Blut erhöht	16 (4,3)	7 (3,7)
Kreatinin im Blut erhöht	61 (16,4)	3 (1,6)
Haemoglobin erniedrigt	10 (2,7)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	27 (7,3)	6 (3,2)
Thrombozytenzahl vermindert	51 (13,7)	3 (1,6)
Transaminasen erhöht	12 (3,2)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	25 (6,7)	2 (1,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	22 (5,9)	8 (4,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	176 (47,3)	49 (25,9)
Appetit vermindert	88 (23,7)	26 (13,8)
Dehydratation	15 (4,0)	0 (0)
Hypercholesterinaemie	27 (7,3)	4 (2,1)
Hyperglykaemie	13 (3,5)	3 (1,6)
Hypertriglyzeridaemie	11 (3,0)	0 (0)
Hypokaliaemie	11 (3,0)	6 (3,2)
Hypomagnesiaemie	43 (11,6)	11 (5,8)
Hyponatriaemie	11 (3,0)	5 (2,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Rucaparib N = 372	Placebo ^b N = 189
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	172 (46,2)	86 (45,5)
Arthralgie	59 (15,9)	24 (12,7)
Rueckenschmerzen	50 (13,4)	28 (14,8)
Muskelspasmen	12 (3,2)	16 (8,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	15 (4,0)	7 (3,7)
Myalgie	21 (5,6)	7 (3,7)
Nackenschmerzen	19 (5,1)	4 (2,1)
Osteoarthrose	10 (2,7)	2 (1,1)
Schmerz in einer Extremität	18 (4,8)	15 (7,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (4,6)	9 (4,8)
Erkrankungen des Nervensystems	244 (65,6)	67 (35,4)
Schwindelgefuehl	57 (15,3)	15 (7,9)
Geschmacksstoerung	148 (39,8)	13 (6,9)
Kopfschmerz	71 (19,1)	31 (16,4)
Lethargie	11 (3,0)	2 (1,1)
periphere Neuropathie	11 (3,0)	6 (3,2)
Paraesthesie	11 (3,0)	5 (2,6)
periphere sensorische Neuropathie	14 (3,8)	3 (1,6)
Psychiatrische Erkrankungen	107 (28,8)	38 (20,1)
Angst	28 (7,5)	14 (7,4)
Depression	33 (8,9)	6 (3,2)
Schlaflosigkeit	54 (14,5)	15 (7,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	58 (15,6)	12 (6,3)
Dysurie	11 (3,0)	3 (1,6)
Pollakisurie	14 (3,8)	6 (3,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	27 (7,3)	20 (10,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	144 (38,7)	42 (22,2)
Husten	55 (14,8)	25 (13,2)
Dyspnoe	53 (14,2)	14 (7,4)
Belastungsdyspnoe	13 (3,5)	2 (1,1)
Nasenverstopfung	11 (3,0)	4 (2,1)
Schmerzen im Oropharynx	17 (4,6)	6 (3,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Rucaparib N = 372	Placebo ^b N = 189
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214 (57,5)	70 (37,0)
Alopezie	32 (8,6)	14 (7,4)
trockene Haut	34 (9,1)	17 (9,0)
Erythem	33 (8,9)	5 (2,6)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	68 (18,3)	1 (0,5)
Pruritus	51 (13,7)	20 (10,6)
Ausschlag	50 (13,4)	17 (9,0)
Ausschlag makulo-papuloes	13 (3,5)	3 (1,6)
Gefaesserkrankungen	77 (20,7)	33 (17,5)
Hitzewallung	22 (5,9)	8 (4,2)
Hypertonie	36 (9,7)	16 (8,5)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Rucaparib N = 372	Placebo ^b N = 189
ARIEL-3		
Gesamtrate SUEs	83 (22,3)	20 (10,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (6,2)	1 (0,5)
Anaemie	16 (4,3)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (6,5)	9 (4,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (3,0)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	11 (3,0)	5 (2,6)
<p>a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Rucaparib N = 372	Placebo ^b N = 189
ARIEL-3		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3	222 (59,7)	30 (15,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	95 (25,5)	3 (1,6)
Anaemie	73 (19,6)	1 (0,5)
Neutropenie	19 (5,1)	1 (0,5)
Thrombozytopenie	12 (3,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (13,2)	12 (6,3)
Abdominalschmerz	11 (3,0)	1 (0,5)
Uebelkeit	14 (3,8)	1 (0,5)
Erbrechen	15 (4,0)	2 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (8,3)	6 (3,2)
Asthenie	10 (2,7)	1 (0,5)
Ermuedung	16 (4,3)	4 (2,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	15 (4,0)	5 (2,6)
Untersuchungen	77 (20,7)	1 (0,5)
Alaninaminotransferase erhoehrt	37 (9,9)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (3,0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	19 (5,1)	1 (0,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (3,0)	3 (1,6)
Gefaesserkrankungen	12 (3,2)	4 (2,1)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UE nach SOC und PT – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Rucaparib N = 372	Placebo ^b N = 189
ARIEL-3		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	61 (16,4)	4 (2,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (5,6)	0 (0)
Anaemie	10 (2,7)	0 (0)
Febrile Neutropenie	3 (0,8)	0 (0)
Histiozytose haematophag	1 (0,3)	0 (0)
Leukopenie	1 (0,3)	0 (0)
Neutropenie	2 (0,5)	0 (0)
Panzytopenie	1 (0,3)	0 (0)
Thrombozytopenie	8 (2,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	2 (0,5)	0 (0)
Herzstillstand	1 (0,3)	0 (0)
Tachykardie	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (3,8)	3 (1,6)
Abdominalschmerz	1 (0,3)	0 (0)
Dyspepsie	1 (0,3)	0 (0)
Darmobstruktion	1 (0,3)	1 (0,5)
Uebelkeit	10 (2,7)	1 (0,5)
neutropene Kolitis	1 (0,3)	0 (0)
Duenn Darmobstruktion	0 (0)	1 (0,5)
Erbrechen	6 (1,6)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (1,6)	0 (0)
Asthenie	2 (0,5)	0 (0)
Ermuedung	4 (1,1)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Leberversagen	1 (0,3)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Untersuchungen	10 (2,7)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhoecht	2 (0,5)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoecht	2 (0,5)	0 (0)
glomerulaere Filtrationsrate vermindert	1 (0,3)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (0,5)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (0,8)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	2 (0,5)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UE nach SOC und PT – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Rucaparib N = 372	Placebo ^b N = 189
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Muskelschwäche	1 (0,3)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (2,2)	1 (0,5)
akute myeloische Leukaemie	1 (0,3)	0 (0)
B-Zell-unklassifiziertes Lymphom von hohem Malignitätsgrad	1 (0,3)	0 (0)
Progression eines malignen Neoplasmas	4 (1,1)	0 (0)
Hirnhautmetastasen	0 (0)	1 (0,5)
myelodysplastisches Syndrom	2 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,8)	0 (0)
Amnesie	1 (0,3)	0 (0)
Lethargie	1 (0,3)	0 (0)
Krampfanfall	2 (0,5)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	1 (0,3)	0 (0)
Gemuetszustand veraendert	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (0,8)	0 (0)
akute Nierenschaedigung	1 (0,3)	0 (0)
Nierenversagen	1 (0,3)	0 (0)
Nierenfunktionsbeeintraechtigung	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,5)	0 (0)
Akutes respiratorisches Distress - Syndrom	1 (0,3)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (0,8)	0 (0)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	1 (0,3)	0 (0)
Pruritus	1 (0,3)	0 (0)
schwellendes Gesicht	1 (0,3)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,3)	0 (0)

a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit
Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl
Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang C – ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Rucaparib		Placebo ^a		Rucaparib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ARIEL-3					
Morbidität					
Gesundheitszustand EQ-5D VAS					
MID 7 Punkte (ergänzend dargestellt)	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
<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2.2)</p> <p>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.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					