

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

24. Juli 2023

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Rucaparib (erneute Nutzenbewertung, Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-mutiert, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie)

veröffentlicht am 3. Juli 2023

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Rucaparib (Rubraca®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
5. Kombinationstherapie
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses erneute Verfahren zum Einsatz von Rucaparib (Rubraca®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Rucaparib ist zugelassen für die Therapie von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem, high-grade epithelialem Karzinom der Ovarien, der Tuben oder primär peritonealer Metastasierung, die nach erneuter platinbasierter Chemotherapie eine partielle oder komplette Remission erreicht haben. Der pharmazeutische Unternehmer hat kein Dossier vorgelegt.

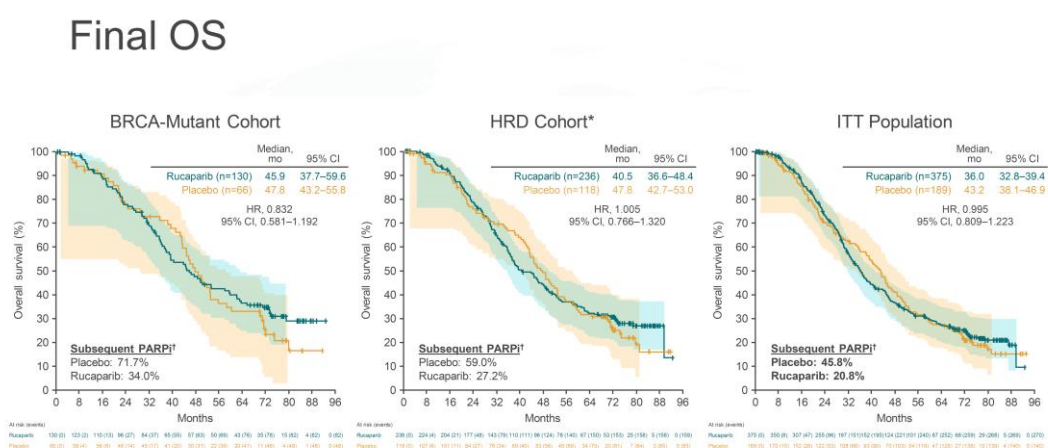
Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Olaparib oder beobachtendes Verhalten	-	-	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Der von uns im folgenden verwendete Terminus „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Zulassungsindikation „high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom (Tubenkarzinom) oder primäres Peritonealkarzinom“.
- Basis der ersten frühen Nutzenbewertung von Rucaparib in dieser Indikation war die ARIEL3 Studie, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Rucaparib-Arms.
- Rucaparib führte sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne BRCA1/2-Mutationen zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS1) mit einem Hazard Ratio von 0,23 bzw. 0,36 [1, 2]. Dies führte in der BRCAmut (HRD+) Gruppe auch zur Verlängerung der chemotherapie-freien Zeit, der Zeit bis zur nächsten Therapie (TFST), der Zeit bis zum Krankheitsprogress unter einer nachfolgenden Therapie (PFS2) und der Zeit bis zum Start einer weiteren Folgetherapie (TSST).
- Rucaparib führte nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Dies zeigt sich auch in aktuellen Auswertungen, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Gesamtüberleben in ARIEL3 [2]



- Nearly half (45.8%) of patients randomized to the placebo group received subsequent PARP inhibitor therapy

- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Rucaparib in der Erhaltungstherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)) [4].
- Die zwischenzeitlich von der EMA ausgesprochene Empfehlung, Rucaparib nicht mehr als Monotherapie im fortgeschrittenen Rezidiv nach mindestens zwei Vortherapien einzusetzen, hat formal keinen Einfluss auf dieses Verfahren der Neubewertung von Rucaparib in der Erhaltungstherapie.

Mit Niraparib, Olaparib und Rucaparib sind drei wirksame PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie von Patientinnen mit rezidiviertem, serösem Ovarialkarzinom, die erneut auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, zugelassen. Sie werden in Leitlinien empfohlen [5, 6]. Daten aus direkt vergleichenden Studien liegen bisher nicht vor.

2. Literatur

1. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, 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*. 390:1949-1961, 2017. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32440-6
2. Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D et al.: Rucaparib for Patients With Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Carcinoma (ARIEL3): Post-Progression Outcomes and Updated Safety Results From a Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 21:710-722, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30061-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30061-9)
3. Oza AM, Lisyanskaya AS, Fedenko AA et al.: Overall survival results from ARIEL4: A phase III study assessing rucaparib vs chemotherapy in patients with advanced, relapsed ovarian carcinoma and a deleterious BRCA1/2 mutation. Abstract ESMO 2022, *Ann Oncol* 33 (Suppl 7):S235-2382, Abstract 5180, 2022. [ESMO Congress | OncologyPRO](#)
4. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
5. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2022-06.pdf
6. Busse A et al.: Ovarialkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2023.

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit PD Dr. Antonia Busse (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Jalid Sehouli (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), und Prof. Dr. Uwe Wagner (Philipps Universität Marburg, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Marburg) erarbeitet.