

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

5. April 2024

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

Rucaparib

(neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie)

**veröffentlicht am 15. März 2024
Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1031
IQWiG Bericht Nr. 1744**

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. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Lebensqualität
 - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses neue Verfahren zum Einsatz von Rucaparib (Rubraca®) betrifft die Erstlinientherapie. Rucaparib ist indiziert für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	- Bevacizumab - Olaparib - Niraparib - Olaparib / Bevacizumab	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Der von uns im folgenden verwendete Terminus „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Zulassungsindikation „high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom (Tubenkarzinom) oder primäres Peritonealkarzinom“.
- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Rucaparib in dieser Indikation ist ATHENA-MONO, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 4:1 Randomisierung zugunsten des Rucaparib-Arms.
- Rucaparib führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) mit einer Hazard Ratio von 0,50, aber nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Das Nebenwirkungsspektrum entspricht dem der Substanzklasse der PARPi.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Rucaparib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Rucaparib wird als Monotherapie eingesetzt.

Rucaparib ist eine weitere Option für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade Ovarialkarzinom sowie Tubenkarzinom und primärem Peritonealkarzinom. Aufgrund fehlender Daten zum Vergleich mit den zwischenzeitlich etablierten Standardtherapien (PARPi, Bevacizumab) ist die Quantifizierung eines Zusatznutzens nicht möglich.

2. Einleitung

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 Frauen an einem Ovarialkarzinom, die Erkrankungsrate wird für das Jahr 2022 auf 6.800 geschätzt [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären BRCA-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein

Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die krebspezifische 10-Jahres-Überlebensrate lag aber im Jahr 2018 nur bei 33% [1]. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch und meist mit erheblichen, zum Teil lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.

Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lässt sich die Überlebenszeit der Patientinnen aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte signifikant verbessern.

3. Stand des Wissens

Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven Chirurgie erfolgt die Gabe der systemischen Erstlinientherapie. Bei Patientinnen mit Einsatz von Bevacizumab in der Induktionstherapie besteht die Erhaltungstherapie aus Bevacizumab.

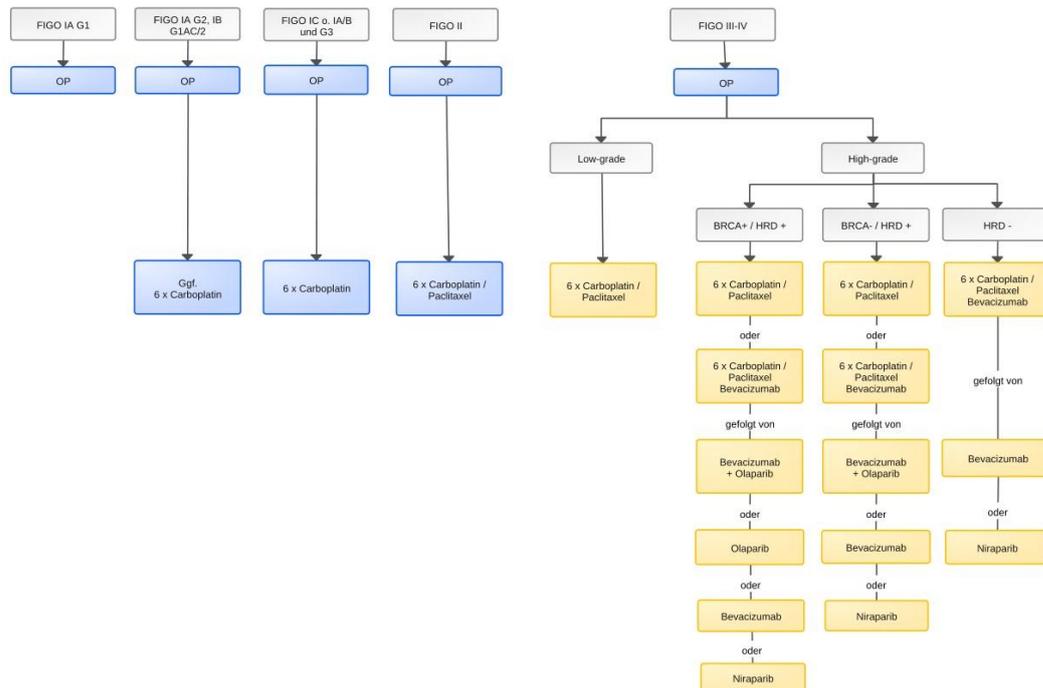
Die aktuelle S3 Leitlinie gibt diese Empfehlungen [2]:

- Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III–IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen. Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden [2]:
 - o Bevacizumab
 - o PARP-Inhibitor
 - o PARP-Inhibitor + Bevacizumab.

Die Rate des Einsatzes von Bevacizumab in der Erstdiagnose liegt etwa bei 80% in Deutschland. Ein aktueller Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms [3]

Therapiealgorithmus für die Primärtherapie



Legende:

■ Therapie in kurativer Intention; ■ Therapie in nicht-kurativer Intention

FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HRD, Homologe Rekombinationsdefizienz; BRCA, BReast Cancer-Gen

Rucaparib ist der dritte zugelassene, orale PARP-Inhibitor. Daten zur Wirksamkeit von Rucaparib in der Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Rucaparib in der medikamentöse Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade (mäßig bis undifferenziertem), Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie

Erstautor / Jahr	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
ATHENA-MONO [4]	FIGO III/IV alle	Placebo	Rucaparib	538	9,2 vs 20,2 ⁷ 0,52 ⁸ p < 0,0001	n. b. ⁹ vs 38,8 0,96 n. s. ¹⁰
	BRCAmut ⁵	Placebo	Rucaparib	115	14,7 vs n. e. ¹¹ 0,40	
	HRD negativ ⁶	Placebo	Rucaparib	216	9,1 vs 12,1 0,65	

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ BRCAmut: Nachweis einer BRCA1/2 Mutation; ⁶ HRD positiv: kein Nachweis einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁹ n. b. – nicht berechenbar; ¹⁰ n. s. - nicht signifikant; ¹¹ n. e. – Median nicht erreicht;

Rucaparib wurde für die EU im November 2023 für die Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemotherapie zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Olaparib / Bevacizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat Bevacizumab, Olaparib, Niraparib und Olaparib / Bevacizumab als ZVT festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ATHENA-MONO, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 4:1 zugunsten des Rucaparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Als Berichtsdatum wird der 1. August 2022 angegeben.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das invasive progressionsfreie Überleben (invPFS) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier bestätigte sich ein deutliche Unterschied zugunsten von Rucaparib mit einem Unterschied im Median von 11,0 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,52.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels FACT-O und EQ-5D VAS erhoben. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Keiner der zur Verfügung stehenden Fragebögen wurde zur Erfassung der Lebensqualität für Erhaltungstherapien entwickelt und validiert. Im Allgemeinen sind die Progression oder das Rezidiv beim Ovarialkarzinom aufgrund des Tumorbefallmusters mit Aszites, Pleuraerguss und Peritonealkarzinose mit erheblichem, negativem Einfluss auf die Lebensqualität assoziiert. Erneute belastende Therapieoptionen wie Chemotherapie bzw. Operationen sind ebenfalls sehr belastend.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Eine tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse [4]

TABLE 3. Most Common TEAEs ($\geq 10\%$ any grade, and corresponding grade ≥ 3) in the Safety Population

TEAE	Rucaparib (n = 425)		Placebo (n = 110)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
At least one TEAE, No. (%)	411 (96.7)	257 (60.5)	102 (92.7)	25 (22.7)
Nausea	239 (56.2)	8 (1.9)	33 (30.0)	0
Asthenia/fatigue	237 (55.8)	21 (4.9)	41 (37.3)	1 (0.9)
Anemia/decreased hemoglobin	198 (46.6)	122 (28.7)	10 (9.1)	0
Increased ALT/AST	181 (42.6)	45 (10.6)	9 (8.2)	1 (0.9)
Neutropenia/neutrophil count decreased	118 (27.8)	62 (14.6)	8 (7.3)	1 (0.9)
Abdominal pain	106 (24.9)	2 (0.5)	31 (28.2)	2 (1.8)
Diarrhea	102 (24.0)	6 (1.4)	23 (20.9)	1 (0.9)
Thrombocytopenia/platelet count decreased	101 (23.8)	30 (7.1)	1 (0.9)	0
Vomiting	100 (23.5)	6 (1.4)	13 (11.8)	0
Dysgeusia	90 (21.2)	1 (0.2)	6 (5.5)	0
Arthralgia	86 (20.2)	1 (0.2)	25 (22.7)	0
Headache	85 (20.0)	2 (0.5)	16 (14.5)	0
Constipation	82 (19.3)	0	17 (15.5)	0
Decreased appetite	76 (17.9)	2 (0.5)	16 (14.5)	0
Pruritus	69 (16.2)	1 (0.2)	11 (10.0)	0
Rash	61 (14.4)	1 (0.2)	8 (7.3)	0
Insomnia	59 (13.9)	1 (0.2)	8 (7.3)	0
Dizziness	57 (13.4)	0	9 (8.2)	0
Myalgia	53 (12.5)	1 (0.2)	10 (9.1)	0
Cough	52 (12.2)	0	11 (10.0)	0
Blood creatinine increased	47 (11.1)	1 (0.2)	6 (5.5)	0
Dyspnea	45 (10.6)	6 (1.4)	12 (10.9)	0
Pyrexia	43 (10.1)	0	6 (5.5)	0
Abdominal distension	42 (9.9)	0	14 (12.7)	0
Back pain	42 (9.9)	1 (0.2)	13 (11.8)	0
Edema peripheral	33 (7.8)	0	12 (10.9)	0

NOTE. MedDRA-preferred terms are combined for the following adverse events: anemia or decreased hemoglobin, asthenia or fatigue, increased ALT or AST, neutropenia or decreased neutrophil count, and thrombocytopenia or platelet count decreased.
Abbreviation: TEAE, treatment-emergent adverse event.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 60,5% im Rucaparib- versus 22,7% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Rucaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (28,7%), Neutropenie (14,6%), Thrombozytopenie (7,1%) sowie ein Anstieg der Transaminasen (10,6%). Die Mehrzahl schwerer Nebenwirkungen ist temporär, entsprechend dem Profil aller PARPi.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 11,8% im Rucaparib- und bei 5,5% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist kurz. Aufgrund fehlender Daten zum Vergleich von Rucaparib mit der ZVT wird kein Zusatznutzen vorgeschlagen. Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir

unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Rucaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [5].

ESMO-MCBS v1.1 für Rucaparib: 3

6. Kombinationstherapie

Rucaparib wird entsprechend der Zulassung als Monotherapie, nicht in Kombination eingesetzt.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

PARP-Inhibitoren sind fester Bestandteil der Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit primärem fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom. Zugelassen sind (in alphabetischer Reihenfolge): Niraparib, Olaparib / Bevacizumab und Olaparib. Auch für Veliparib und Rucaparib liegen positive Daten vor, wobei diese Substanzen aber nicht für die Primärsituation zugelassen sind.

In ATHENA-MONO führte Rucaparib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,5. Diese Verlängerung führte auch zu einer Verzögerung der Zeit bis zur Einleitung erneuter, zytostatischer Therapien. Die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) ist hoch. Die Erhebung der Lebensqualität nach Beendigung der Therapie (End of treatment) bzw. Progress sollte zukünftig in den klinischen Studien mitintegriert werden. Patientinnen mit Ovarialkarzinom sehen diese Ziele nach Analyse einer in Deutschland der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) initiierten Umfrage auch als relevantes Behandlungsziel [6]. Leider wurde die Erhebung der Lebensqualität der Patientinnen nicht bis in die Folgetherapien fortgesetzt.

Die Daten zu Rucaparib bestätigen die bisherigen Resultate zur Erhaltungstherapie mit PARPi. Allerdings entspricht das nicht mehr dem Stand des Wissens und der wissenschaftlichen Diskussion. Aktuelle Fragen sind vor allem:

- Welcher PARPi hat die höchste Wirksamkeit?
- Ist eine Kombination mit Bevacizumab bei allen PARPi überlegen?
- Welche biologische Parameter sind Therapie-steuernd:
 - o BRCA1/2 Mutation?
 - o Weitere Defekte der homologen Rekombination, konkret welche Genmutationen?

Diese Fragen werden in ATHENA-MONO nicht beantwortet.

Rucaparib ist eine weitere Option für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade Ovarialkarzinom sowie Tubenkarzinom und primärem Peritonealkarzinom.

8. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. 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
3. Busse A et al.: Ovarialkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status

Juli 2023.

4. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC et al.: A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). J Clin Oncol 40:3952-3964, 2022. DOI: [10.1200/JCO.22.01003](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01003)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit 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 (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow) und Prof. Dr. Uwe Wagner (Philipps Universität Marburg, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Marburg) erarbeitet.