

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rucaparib (Rubraca®)

Clovis Oncology Germany GmbH

Modul 3 A

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Fallzahlen für das Jahr 2014 bezogen auf die ICD-10 Codes C56, C48 und C57 (1, 70).....	30
Tabelle 3-2: Differenzierte Inzidenzdaten der Krebsregister.....	31
Tabelle 3-3: Zusammenfassung der ZfKD Fallzahlen für die Obergruppen ICD-10 C56, C48 und C57 sowie die ermittelten Inzidenzen differenziert für die Untergruppen ICD-10 C48.2 und C57.0.....	32
Tabelle 3-4: Übersicht und Zusammenfassung der kalkulierten Patientenzahlen.....	35
Tabelle 3-5: Entwicklung der Zielpopulation von Rucaparib in Deutschland für die Jahre 2018 bis 2023.....	38
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	39
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	49
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	51
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	52
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-12: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	56
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	59
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	61
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/ Patientengruppe insgesamt).....	62
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	63
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen.....	69
Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse.....	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: A) Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2014. B) Relative Überlebensraten beim Ovarialkarzinom bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, Deutschland 2013-2014, ICD-10 C56	15
Abbildung 3-2: Übersicht über die Charakteristika der Ovarialkarzinome des Typs I und Typs II, sowie über deren histologische Subklassen.....	17
Abbildung 3-3: Darstellung von Tumorerkrankungen bei einem Ovarialkarzinom.....	19
Abbildung 3-4: Schematische Darstellung ausgewählter Therapieoptionen beim rezidierten Ovarialkarzinom.....	22
Abbildung 3-5: Überlebenszeit von Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation bzw. epigenetischer Stilllegung des <i>BRCA1</i> Gens (30).	23
Abbildung 3-6: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C56, Deutschland 1999-2014/2015 (je 100.000, Europastandard).....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-Nutzen-V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATM	Ataxia Telangectasia Mutated (mutiertes Ataxia Telangectasia)
ATR	Ataxia Telangiectasia and Rad3 related (Ataxia Telangiectasia und Ras3 verbunden)
AUCinf	Area under the Curve inf (Fläche unter der Kurve inf)
AURKA	Aurora Kinase A (Aurora-Kinase A)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Widerstandsprotein)
BER	Base excision repair (Basen-Exzisions-Reparatur)
BRCA	Breast CAncer associated gene (Brustkrebsgen)
BRCA1, BRCA2	Breast CAncer 1, Breast CAncer 2 (Brustkrebsgen1, Brustkrebsgen 2)
CA-125	Cancer Antigen 125 (Tumormarker CA-125)
CHMP	The Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
CYP2B6	Cytochrom P450 2B6
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)

EMSY	BRCA2 interacting transcriptional repressor (transkriptioneller Repressor, BRCA2-interagierend)
EOC	epithelial ovarian carcinoma (epitheliales Ovarialkarzinom)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
FDG-PET	18F-Fluordeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)
FTC	Fallopian Tube Cancer (Eileiterkrebs)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRD	Homologous Recombination Deficiency (Defizit in der homologen Rekombination)
i.v.	intravenös
ICD	International statistical Classification of Diseases and related health problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
INR	International Normalized Ratio (International normiertes Verhältnis)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KOF	Körperoberfläche
LSF	Lichtschutzfaktor
MATE1	renaler Transporter
MATE2-K	renaler Transporter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MIP	Maximumintensitätsprojektion
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Magnetresonanztomographie)
MRT	Magnetresonanztomographie
OC	Ovarian Cancer (Ovarialkarzinom/Eierstockkrebs)
OCT1/2	organic cation transporter 1/2 (Organischer Kationentransporter)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PALB2	Partner AND Ligand of BRCA2 (Partner und Ligand von BRCA2)

PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase
PET	Positronenemissionstomographie
P-gp	P-Glykoprotein
PLD	Pegyliertes Liposomales Doxorubicin
PPC	Primary Peritoneal Cancer (Primärer Bauchfellkrebs)
PPI	Protonenpumpeninhibition
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on Chromosome 10 (Phosphatase- und Tensinhomolog auf Chromosom 10 gelöscht)
RAD51	DNA-bindendes Protein
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagementpläne
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SmPC	Summary of Product Characterization (Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels)
SN-38	aktiver Metabolit von Irinotecan
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen (Klassifikation)
UGT1A1	UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1 (UDP-Glycosyltransferase 1 Polypeptide A1)
UICC	Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
VEGF	vascular endothelial growth factor (Vaskularer endotherischer Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WidO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Im November 2016 hat Clovis Oncology, Inc. bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) einen Antrag auf Marktzulassung für Rucaparib (Rubraca®) als „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.“ (Indikation A) gestellt. Im Zuge dessen erhielt Clovis Oncology, Inc. am 22. Februar 2018 ein positives „Trend Vote“ des CHMP für Rucaparib und am 22. März 2018 eine positive „CHMP Opinion“. Die Europäische Kommission erteilte die finale Zulassung schließlich am 23. Mai 2018 (1).

Gemäß des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) muss „die zweckmäßige Vergleichstherapie [...] eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.“ (2).

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

In dem Anforderungsformular für ein G-BA Beratungsgespräch (3) wurden die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen anhand der vier Kriterien diskutiert, diese bildeten die Grundlage für die Benennung von **Topotecan** oder **pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD)** als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Rucaparib im vorgesehenen Anwendungsgebiet (Indikation A) (4).

Im Folgenden wird kurz auf die beiden Zytostatika eingegangen:

PLD ist in Deutschland zugelassen zur „Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen First-Line-Chemotherapie“ (5). PLD ist damit im Anwendungsgebiet zugelassen (trifft Kriterium 1) und in der Leitlinie zur Behandlung von rezidiviertem Ovarialkarzinom empfohlen, wenn eine Platin-basierte Therapie keine Option ist (trifft Kriterium 4). Da die empfohlene Anwendung zudem den Vorgaben der Zulassung entspricht, wird PLD als zVT in Betracht gezogen.

Topotecan ist angezeigt als Monotherapie zur „Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer First-Line- oder Folgetherapie“ (6). Topotecan ist damit im Anwendungsgebiet zugelassen (trifft Kriterium 1). Die in der Leitlinie empfohlene Anwendung von Topotecan (trifft Kriterium 4) entspricht zudem den Vorgaben der Zulassung. Demzufolge wird Topotecan als mögliche zVT in Betracht gezogen.

In der aktuellen S3-Leitlinie werden PLD und Topotecan unter anderem zur Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms, wenn eine Platin-haltige Therapie keine Option ist, mit einem Empfehlungsgrad von A (Level of Evidence 1+) beschrieben (7).

Für die Bestimmung des Zusatznutzens im vorgesehenen Anwendungsgebiet (Indikation A) von Rucaparib stellt demnach eine nicht Platin-basierte Chemotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Hierfür wird im Speziellen die Monotherapie mit Topotecan oder die Monotherapie mit PLD als nicht Platin-basierte Chemotherapie vom G-BA als zVT für die Bestimmung des Zusatznutzens von Rucaparib herangezogen und der Empfehlung des G-BA wird gefolgt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-137) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®) wurde am 21. Juni 2018 beantragt und hat am 13. September 2018 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses stattgefunden (4).

In diesem Beratungsgespräch erfolgte unter anderem die Ausführung der Frage, ob der Gemeinsame Bundesausschuss zustimmt, dass für die Bestimmung des Zusatznutzens in der vorgesehenen Indikation A (Behandlung) von Rucaparib eine nicht Platin-basierte Chemotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Clovis Oncology, Inc. stimmt mit der Entscheidung des G-BAs überein und zieht Topotecan bzw. pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bestimmung des Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) in dem hier vorliegenden Dossier heran.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Beratungsgespräch zum Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat am 13. September 2018 stattgefunden. Clovis Oncology, Inc. stimmt mit dem Beschluss des G-BAs überein und benennt Topotecan und PLD als zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.1.2 genannten Informationen bezüglich des hier zu untersuchenden Wirkstoffes entstammen der Fachinformation und den öffentlich zugängigen Unterlagen der Europäischen Arzneimittelagentur von Rucaparib (8).

Informationen und Anmerkungen des G-BAs sind dem Protokoll des G-BA Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2018-B-137) entnommen worden (4).

Für weitere Informationen bezüglich der in Abschnitt 3.2.1 benannten zVT oder der Beschreibung der Erkrankung und der Zielpopulation von Rucaparib wurden Quellen des Abschnitts 3.2 herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. EPAR_Rucaparib, EMA/199068/2018, EMEA/H/C/004272 (Stand 31.05.2018). 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2018.
3. Clovis Oncology. Anforderungsformular für ein G-BA Beratungsgespräch. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-137. 2018.
5. Janssen-Cilag International NV. Pegyliertes liposomales Doxorubicin. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Dezember 2017). 2017.
6. European Medicines Agency. Hycamtin_Topotecan_EPAR-Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand April 2018). 2018.
7. AWMF. S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1. Leitlinienprogramm Onkologie. 2016;AWMF-Registernummer:032/035OL.
8. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels_kombiniert. 2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zusammenfassung

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom ist eine unheilbare Krebserkrankung mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 37%. Meist ereilt die Diagnose Frauen in einem Alter von etwa 70 Jahren (1). Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation weisen dabei ein erhöhtes Krankheitsrisiko auf (2-4). Ausgehend von den Eileitern breitet sich der aggressive Tumor lange Zeit unbemerkt im Unterleib der Patientinnen aus, bis die ersten Symptome auftreten. Unspezifische Bauchschmerzen, zunehmende Blähungen, Verdauungsprobleme und häufiger Harndrang lassen zunächst meist gastroenterologische Probleme vermuten (5). So ist die Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der spezifischen Erstdiagnose durch einen Gynäkologen meist bereits so weit fortgeschritten, dass eine Heilung selbst mit hochinvasiven operativen Eingriffen und intensiven Chemotherapien nicht mehr möglich ist. Dementsprechend liegt der Rezidiv-Anteil nach der Erstlinien Chemotherapie innerhalb der ersten zwei Jahre bei ca. 70% der Patientinnen (5). Daraufhin folgen lebenslang vielzählige Rezidive, welche im Verlauf der Krankheit in immer kürzeren Abständen auftreten, da der Tumor zunehmend schlechter auf die Standardtherapie – Platin - anspricht (6, 7). Die Patientinnen sind lebenslangen Zyklen von Tumorrezidiven, Operationen und toxischen Chemotherapien ausgesetzt. Dazwischen bleiben nur kurze therapiefreie Intervalle zur Erholung. Die Patientinnen leiden sowohl unter der Tumorsymptomatik als auch unter den Nebenwirkungen und Spätfolgen der Chemotherapien (8), zusätzlich sind die therapiefreien Intervalle geprägt von dem Bewusstsein, dass das nächste Rezidiv folgen wird. (9-11).

Für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom besteht derzeit keine kurative Therapieoption. Die Schwere und das Mortalitätsrisiko der Erkrankung und damit verbunden die verkürzte Lebenszeit stellen eine große psychosoziale Belastung für die Patientinnen und ihr soziales Umfeld dar. Alternative Therapieoptionen sind daher von essenzieller Bedeutung und können den Patientinnen neue Hoffnung geben. Im Folgenden werden Ätiologie, Pathologie, Diagnose und aktuelle Behandlungsmöglichkeiten des Ovarialkarzinoms näher beschrieben.

Das rezidierte Ovarialkarzinom ist eine chronische, unheilbare Tumorerkrankung, welche in vielen Fällen innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose zum Tod führt.

Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke. Es stellt nach Brustkrebs die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (5), die insgesamt 3,25% aller malignen Neubildungen der Frauen und 5,3% aller Krebssterbefälle bei Frauen in Deutschland ausmacht (1) (Abbildung 3-1 A). Eine von 72 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom (5). Durch den anfänglich symptomfreien bzw. nur unspezifisch symptomatischen Verlauf der Erkrankung erfolgt die richtige Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Stadien (60% im Stadium T3) (1). Zu diesem Zeitpunkt ist eine kurative Therapie oftmals nicht mehr möglich. Nach Erstdiagnose erhalten die Patientinnen eine hochinvasive, operative Tumoresektion und eine (intensive) meist Platin-basierte Erstlinientherapie (5). Danach erleiden die Betroffenen häufig lebenslang wiederkehrende Rezidive. Diese werden, angepasst an die Eigenschaften des Tumors und die Präferenz der Patientinnen, mit intensiven, Platin-basierten oder nicht Platin-basierten (Kombinations-) Therapien behandelt (5). Dennoch zeigt das Ovarialkarzinom im Vergleich zu anderen gynäkologischen Krebserkrankungen eine schlechtere Prognose: Das absolute 5-Jahres-Überleben bei Vorliegen eines Ovarialkarzinoms liegt weltweit bei durchschnittlich 20% und in Deutschland bei etwa 37% (1, 5) (Abbildung 3-1 B), während beispielsweise das absolute 5-Jahres-Überleben bei Gebärmutterhalskrebs bei 65% und bei Brustdrüsenkrebs bei 79% liegt (1). Die Erkrankungsraten beim Ovarialkarzinom steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 70 Jahren (1). Das fortgeschrittene Alter bringt zahlreiche Komorbiditäten mit sich, welche die Prognose ebenfalls beeinflussen können.

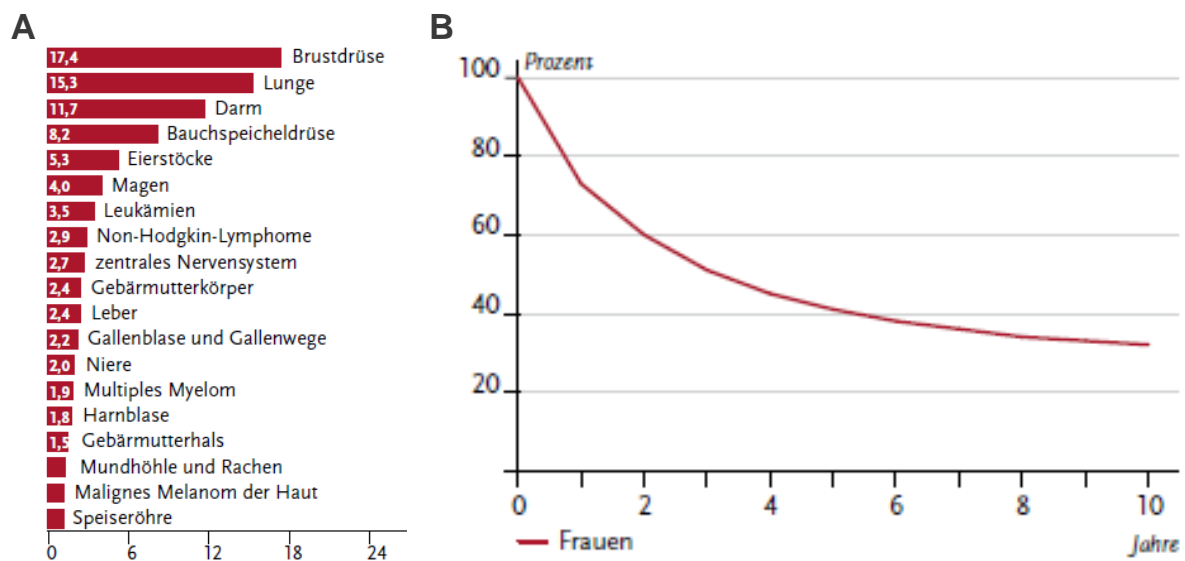


Abbildung 3-1: A) Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2014. B) Relative Überlebensraten beim Ovarialkarzinom bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, Deutschland 2013-2014, ICD-10 C56 (1).

Das Ovarialkarzinom sowie Karzinome der Eileiter und des Peritoneums werden als eine Tumorart verstanden.

Das Ovarialkarzinom und die Karzinome der Eileiter (Tuben) und des Peritoneums werden aufgrund ihrer vergleichbaren Genese, Histomorphologie, Molekularpathologie und klinischen Charakteristika als eine Tumorentität verstanden. Der Ursprung des Ovarialkarzinoms ist in der Literatur nicht eindeutig dargelegt. Nach aktuellem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse lässt sich das Ovarialkarzinom aus dem Epithelium der Eileiter ableiten (12-14). Andere Studien hingegen gehen von einem Ursprung des Ovarialkarzinoms aus Stammzellen des Epitheliums der Ovarien aus (15, 16). Diese Klassifikation entspricht ebenfalls der aktuellen FIGO-(Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)- sowie TNM (Tumor, Nodus, Metastasen)-Klassifikation und den aktuellen Leitlinien, in denen *high-grade* seröse Karzinome dieser drei anatomischen Regionen als eine Erkrankung dargestellt werden (5, 17, 18). Zudem ist die Inzidenz primärer Karzinome des Peritoneums und der Eileiter gering und nur wenige Behandlungsoptionen sind derzeit verfügbar (19, 20). Entsprechend werden sie gemäß den Empfehlungen der Leitlinien zur Behandlung von Ovarialkarzinomen behandelt.

Träger einer BRCA-Mutation weisen ein erhöhtes Risiko zur Entstehung von Ovarialkarzinomen auf. Auch hormonelle Faktoren spielen eine Rolle in der Entwicklung.

Träger einer BRCA-Mutation weisen ein genetisch bedingtes erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Ovarialkarzinomen und damit verbunden ein früheres Erkrankungsalter auf (2-4). Diesem erhöhten Risiko zur Entstehung von Ovarialkarzinomen bei Vorliegen einer BRCA-Mutation liegt ein genetisch bedingter Ausfall eines DNA-Reparaturmechanismus zugrunde, der mit einer verstärkten Metastasenbildung und erhöhten Aggressivität des Tumors assoziiert ist (21, 22). Auch Mutationen in anderen Genen (z.B. *RAD51*, *ATR*, *ATM*, *EMSY*, *PALB2*, *PTEN*, *AURKA*) können eine solche Defizienz in bestimmten DNA-Reparaturmechanismen bedingen

(23-30) und damit zu einer erblichen Veranlagung zur Entwicklung von Ovarialkarzinomen beitragen (2-4, 29, 31-33) (siehe Modul 2). Unter den hereditären Faktoren des Ovarialkarzinoms zeigen Keimbahnmutationen der Gene BRCA1/2 einen erheblichen Einfluss (2, 34). Ungefähr 10-21% aller Patientinnen mit *high-grade* epitheliale Ovarialkarzinom weisen somatische Mutationen der *BRCA1* oder *BRCA2* Gene auf (35-38).

Neben einer genetischen Prädisposition stellen hormonelle Aspekte, wie ein frühes Eintreten der Periode, Kinderlosigkeit, Eintritt der Menopause in einem Alter von über 50 Jahren, sowie Infertilität/Unfruchtbarkeit, Risikofaktoren der Entwicklung von Ovarialkarzinomen dar (5).

High-grade Tumore sind besonders aggressive Formen des Ovarialkarzinoms, die sich schnell ausbreiten.

Für das Ovarialkarzinom existieren verschiedene Graduierungssysteme, anhand derer man verschiedene Grade (*Tumorgrading*) des Ovarialkarzinoms unterscheidet, welche Rückschlüsse auf die Malignität des Tumors zulassen und entsprechend als prognostische Faktoren herangezogen werden können. Hierfür werden unterschiedliche Tumorparameter und zelluläre Charakteristika, wie der Differenzierungsgrad oder die mitotische Aktivität, betrachtet (39). Histologisch kann das Ovarialkarzinom als serös, endometrioid, klarzellig, maligner Brenner-Tumor, muzinös, oder undifferenziert klassifiziert werden. Neben der histologischen Klassifizierung können Ovarialkarzinome zudem einem bestimmten Grad zugeordnet werden (17, 39). Das Graduierungssystem nach WHO unterscheidet drei Grade und bezieht die Architektur sowie die Zytologie des Tumors in die Beurteilung mit ein (39). Ein Tumor des Grades 1 (G1) weist dabei eine gute Differenzierung auf und wird als *low-grade* bezeichnet. Ein Grad 2 (G2)-Tumor ist durch eine mäßige Differenzierung gekennzeichnet und wird als *intermediate* bis *high-grade* eingestuft. Ein Grad 3 (G3)-Tumor hingegen weist eine sehr geringe bis keine Differenzierung auf und wird als *high-grade* eingestuft (5). Während *low-grade* Tumore (G1) eher langsam wachsen, sind *high-grade* Tumore besonders aggressiv. Sie verbreiten sich schnell über Gewebsgrenzen hinweg aus und bilden Metastasen.

Neben der dreistufigen Graduierung nach WHO verfolgen bspw. Kurman und Shih eine duale Einteilung der Ovarialkarzinome (40). Typ I-Tumore (circa 25% aller Ovarialkarzinome) sind häufig auf ein Organ begrenzt und entwickeln sich über definierte Vorstufen (*low-grade* seröse Karzinome, endometrioid Karzinome, seromuzinöse Karzinome, muzinöse Karzinome, klarzellige Karzinome sowie maligne Brennertumoren) (40). Meist entstehen sie aus gut erkennbaren Vorläufer-Läsionen (Borderline-Tumore), welche sich ausgehend von dem Epithelium der Oberfläche des Ovars, von Inklusionszysten oder Endometriosen entwickeln (41).

Typ II-Karzinome, welche circa 75% aller Ovarialkarzinome ausmachen, sind hingegen hochmaligne/ *high-grade* Tumore. Sie verbreiten sich schnell und aggressiv. Die Diagnose erfolgt häufig erst, wenn der Tumor schon weit fortgeschritten ist und sich über das Ovar hinweg ausgebreitet hat (41). Dies betrifft *high-grade* seröse Karzinome, *high-grade* endometrische Karzinome, Karzinosarkome und einige klarzellige Karzinome. Die große Mehrheit der Todesfälle beim Ovarialkarzinom (90%) ist durch Typ II Tumore bedingt (5).

Basierend auf der anatomischen Lokalisation des Tumorursprungs unterscheidet man verschiedene Histotypen von Ovarialkarzinomen (14). Epitheliale Ovarialkarzinome machen zirka 90% der Ovarialkarzinome aus. Unter den epithelialen Ovarialkarzinomen ist das seröse Ovarialkarzinom mit 75% der häufigste Untertypus und stellt unter den fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen die Mehrheit dar (14, 42). Der Großteil der epithelialen, serösen Ovarialkarzinome sind als *high-grade* (70%, G3) und nur weniger als 5% als *low-grade* (G1) Typ eingestuft. Neben den serösen Ovarialkarzinomen, stellen die endometrischen Ovarialkarzinome mit 10% den zweithäufigsten Histotyp dar. Endometrische Ovarialkarzinome können sowohl vom *low-grade* als auch vom *high-grade* Typ sein. Des Weiteren unterscheidet man klarzellige Ovarialkarzinome (10%), die stets hochgradig verlaufen, sowie muzinöse Subtypen (5, 14).

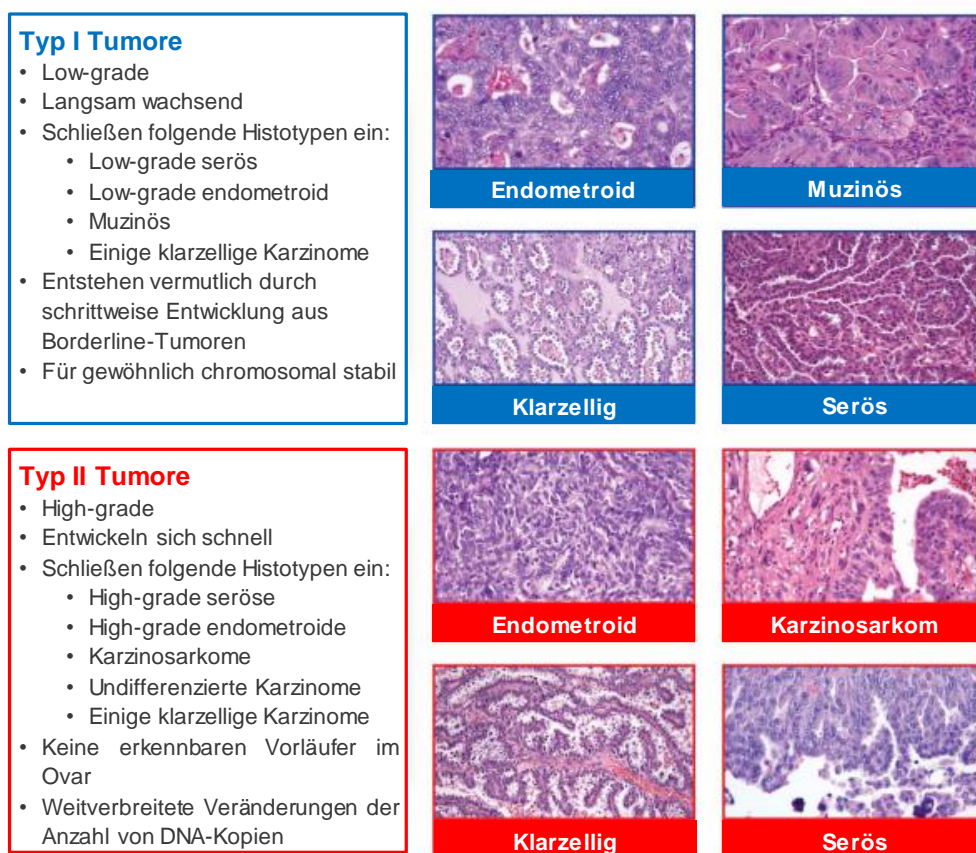


Abbildung 3-2: Übersicht über die Charakteristika der Ovarialkarzinome des Typs I und Typs II, sowie über deren histologische Subklassen. Modifiziert nach Jones und Drapkin (2013) (41).

Neben Gradierungssystemen zur Einstufung der Tumormalignität helfen Stagingssysteme (Stadien) die lokale Ausbreitung des Tumors im Körper zu kategorisieren und das Fortschreiten der Krankheit zu quantifizieren.

Das Ovarialkarzinom kann sich ausgehend vom Unterleib durch den gesamten Bauchraum, über das Zwerchfell hinweg, bis in die Lungen, ausbreiten.

Das Ovarialkarzinom kann sich ausgehend von den Eierstöcken über die Eileiter, in das kleine Becken und den Oberbauch ausbreiten; es kann den Darm, das Bauchfell (Peritoneum), das Brustfell (Pleura) und andere Organe infiltrieren (wie Milz, Pankreas und Gallenblase).

Stagingsysteme wie die TNM-Klassifikation (Tumor node metastasis classification) (43) oder die FIGO-Klassifikation (17) beschreiben und kategorisieren die Ausbreitung des malignen Tumorgewebes im Körper. Die aktuelle TNM-Klassifikation (2017) nach UICC (Union internationale contre le cancer) richtet sich nach der aktuellen WHO- und FIGO-Klassifikation von Tumoren. Die Einteilung der Tumore erfolgt dabei in vier verschiedene Entwicklungsstadien. Im Anfangsstadium IA (gemäß FIGO) ist der Tumor zunächst auf einen Eierstock oder Eileiter begrenzt. Rasch breitet er sich aber auf beide Eierstöcke aus (Stadium IB) und im Stadium IC lassen sich bereits auf der Oberfläche der Eierstöcke oder Eileiter und im Bauchwasser Tumorzellen nachweisen. In Stadium II ist der Tumor bereits zum Uterus und anderen intraperitonealen Beckenorganen vorgedrungen. In Stadium III weisen die Patientinnen auch im oberen Abdomen mikroskopische, extrapelvine Metastasen auf, die sich auf einen Durchmesser von mehr als 2 cm vergrößern können. In der vorangeschrittenen späten Phase des Stadiums III haben die Metastasen des Ovarialkarzinoms auch Lymphknoten, Leber und Milz befallen. In Stadium IV haben sich Fernmetastasen außerhalb des Peritoneums gebildet. Die Lunge ist befallen und in der Pleuraeffusion können Tumorzellen nachgewiesen werden (17) (Abbildung 3-3).

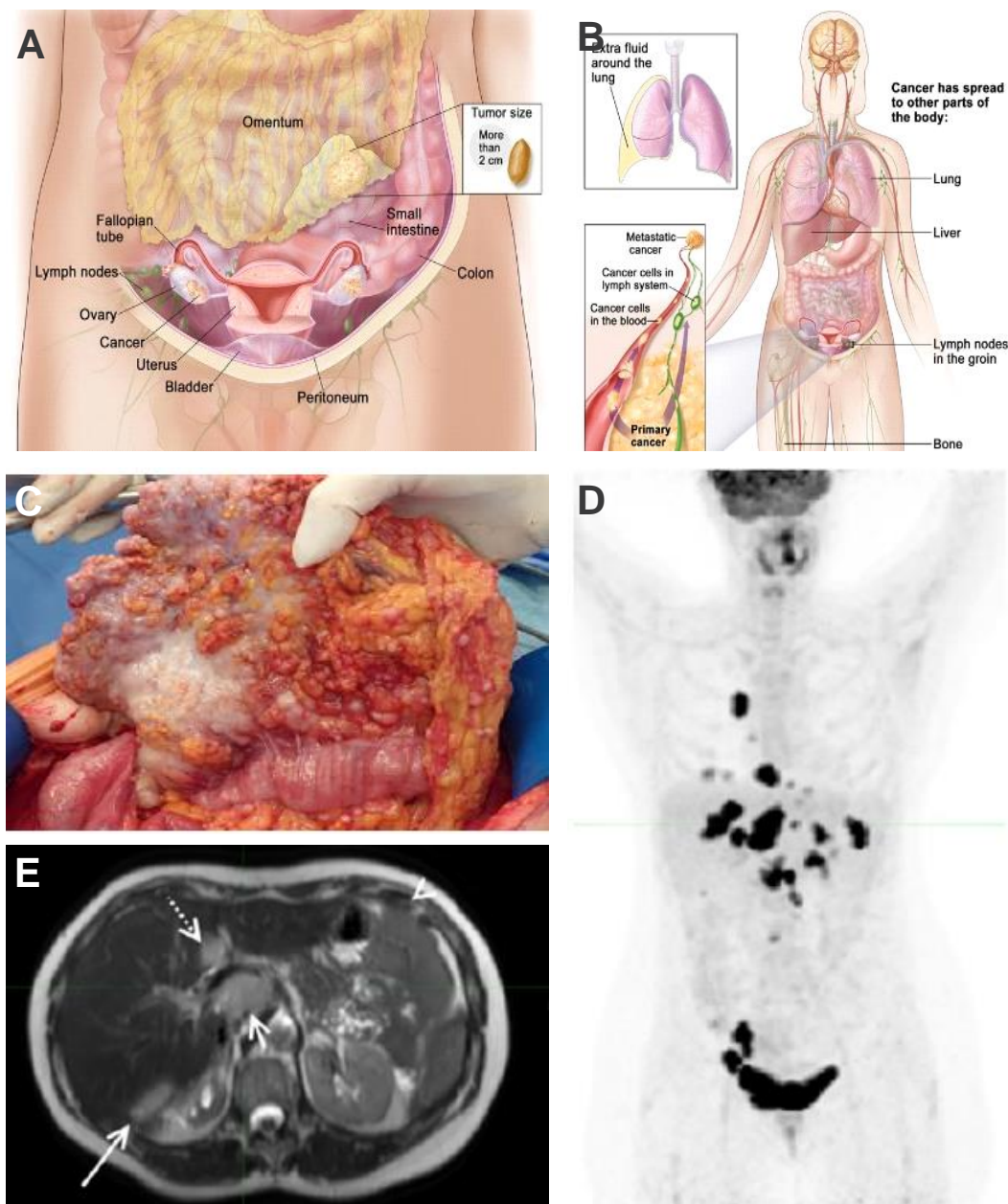


Abbildung 3-3: Darstellung von Tumorkläsionen bei einem Ovarialkarzinom. A) Zeichnung eines Ovarialkarzinoms in Stadium IIIC mit Tumorkläsionen > 2 cm im Omentum. B) Zeichnung eines Ovarialkarzinoms in Stadium IV, in welchem sich der Tumor durch die lymphatischen Organe bis in die Lungen ausgebreitet hat (Quelle Abb. 3A und Quelle Abb. 3B: https://www.cancer.gov/types/ovarian/patient/about-ovarian-cancer-pdq#section/_130). C) Diffuser, knotiger Befall des Peritoneums bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (44). D) Axialer PET/MRI Scan multipler Tumorkläsionen an Leber und Peritoneum (45). E) Multiple Kläsionen in Brust und Abdomen bei Ganzkörperaufnahme (MIP) (45).

Patientinnen mit *BRCA*-Mutation zeigen vornehmlich Ovarialkarzinome des *high-grade* serösen Typs (3, 35, 46), während bei Patientinnen ohne *BRCA*-Mutation sämtliche Histotypen aufgezeigt werden können. Das Vorliegen einer *BRCA1*-Mutation ist zudem mit einer höheren

Wahrscheinlichkeit des Auftretens viszeraler Metastasen verknüpft, während das Risiko bei Vorliegen einer *BRCA2*-Mutation geringer ist. Ohne Vorliegen einer Mutation ist das Auftreten viszeraler Metastasen seltener (21, 22).

Aufgrund unspezifischer Symptomatik ist das Ovarialkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose meist weit fortgeschritten.

Die Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms erfolgt meist symptomtasiert. In 75% der Fälle wird das Ovarialkarzinom dabei erst in Stadium III/IV diagnostiziert, da die anfänglichen Stadien oft keine und nur unspezifische Symptome, wie Schmerzen im Bauchraum (in 25% der Fälle), bedingen (5). Dies ist im Besonderen der Fall, solange das Tumorwachstum nur auf die Ovarien begrenzt ist. Breitet sich der Tumor innerhalb des Beckens und Oberbauchs aus, führt dies zu Völlegefühl, Verstopfung oder Durchfall, Probleme bei der Nahrungsaufnahme, einer erhöhten Miktionsfrequenz, vaginalen Blutungen und Fatigue. Die Patientinnen vermuten häufig erst eine gastrointestinale Ursache der Beschwerden, ehe sie einen Gynäkologen aufsuchen und dieser die Symptomatik mit dem Verdacht auf Eierstockkrebs in Verbindung bringt. Wird die Erkrankung erkannt, hat sich das Ovarialkarzinom meist bereits über die Eierstöcke hinweg im Becken und Abdomen ausgebreitet (47). Im fortgeschrittenen Stadium leiden die Patientinnen unter abdominellen Schmerzen, starken gastrointestinalen Beschwerden, Aszites (Bauchwasser), Harndrang, vaginalen Blutungen und Fatigue, bis hin zu pleuralen Ergüssen und Atembeschwerden, wenn sich die Erkrankung bereits über das Zwerchfell hinweg ausgebreitet hat (5). Im Endstadium sind die Patientinnen durch den Tumor stark ausgezehrt und abgemagert.

Die meist späte Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms ist der Tatsache geschuldet, dass aufgrund der niedrigen Inzidenz des Ovarialkarzinoms ein generelles Screening zur Früherkennung in der Normalbevölkerung laut Leitlinie nicht empfohlen ist. Bei Frauen ab 50 Jahren und speziell Risikopatientinnen (bspw. mit einer Anamnese von Brust- oder Eierstockkrebs und/ oder Vorliegen einer *BRCA*-Mutation) werden bei wiederholtem Auftreten der beschriebenen anfänglichen Symptomatik weitere Untersuchungen empfohlen (5).

Bei der Vermutung von Tumorerläsionen werden zunächst gynäkologische Spiegelungen und Tastuntersuchungen durchgeführt, sowie ein transvaginaler Ultraschall (5). Nachfolgend kommen auch bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Detektion von Tumorerläsionen zum Einsatz. Bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wird die Diagnose zudem durch das Auftreten von Aszites bestätigt, sowie durch ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose-PET (FDG-PET), zur Detektion von peritonealen Tumorerläsionen und Metastasen in den Lymphknoten (5).

Nach der Diagnose folgt die operative Entfernung aller betroffenen Organteile und eine intensive, zytotoxische Chemotherapie.

Nach der Erstdiagnose werden die Patientinnen zunächst einer zytoreduktiven, operativen Therapie unterzogen, auf welche eine meist Platin-basierte, primäre Chemotherapie folgt (5). Die initiale Tumorerresektion dient dem klinischen Ziel einer makroskopischen Kompletterresektion, bei welcher beide Eierstöcke, die Eileiter, der Uterus, das Omentum majus

und betroffene Lymphknoten entfernt werden. Die operative Therapie erlaubt zudem eine differenzierte Bestätigung der Erstdiagnose sowie ein Tumorstaging. Häufig werden ergänzend Teile des Darms entfernt, was zur medizinischen Notwendigkeit eines künstlichen Darmausgangs führt. Oft müssen ebenfalls Teile des Bauchfells entfernt werden. Zudem können multiviszzerale Resektionen (z.B. der Milz, der Leber oder des Pankreas) notwendig sein (5). Das Ergebnis dieser radikalen operativen Therapie hat einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose der Krankheit. Nur eine Komplettresektion, gefolgt von einer systemischen Chemotherapie, kann eine potenzielle Heilung des Ovarialkarzinoms hervorrufen. In zirka 80% der Fälle ist das Ovarialkarzinom jedoch mit lebenslang wiederkehrenden Rezidiven verbunden, welche eine palliative Versorgung nötig machen (48).

Nach der operativen Therapie wird laut Leitlinie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom der Stadien II, III und IV eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie empfohlen (bei Karzinomen des Stadiums IA und Grad 1 ist dies nicht notwendig; bei Patientinnen mit Stadium IA Grad 2 und Stadium IB Grad 1-2 wird individuell entschieden) (5). Die Nebenwirkungen dieser Primärtherapie können klinisch kontrolliert werden, limitieren aber dennoch eine Platin-basierte Chemotherapie auf maximal sechs Zyklen. Anschließend erhalten die Patientinnen eine Nachbehandlung (Erhaltungstherapie). Eine Kombination Platin-basierter Therapien mit Bevacizumab ist zur Primärtherapie ebenfalls möglich, wobei Bevacizumab als Monotherapie im Anschluss an die Primärtherapie bis zum Auftreten eines Rezidivs (maximal 15 Monate lang) als „Erhaltungstherapie“ weitergeführt werden kann (5, 49).

Innerhalb von zwei Jahren erleidet die Mehrheit der Patientinnen ein Rezidiv.

Je nach Ausmaß der post-operativ verbleibenden Krankheits-/ Tumorlast und dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie, beträgt das erste progressionsfreie Intervall meist 1,5 bis 2 Jahre (5). Auch nach operativer Therapie und systemischer Primärtherapie erleiden 70% der Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom innerhalb von ca. 2 Jahren nach der Erstlinientherapie ein Tumorrezidiv (18). Ab der Diagnose eines Rezidivs ist das Ovarialkarzinom per Definition nicht mehr kurativ behandelbar.

Wie auch die Erstdiagnose erfolgt die Diagnose eines Rezidivs meist symptom-basiert. Zur Evaluierung der Symptomursachen sind radiologische Untersuchungen unerlässlich (z.B. PET, PET/CT, CT oder MRT) (5). Sind die Patientinnen asymptomatisch und liegt ein Rezidiv-Verdacht allein aufgrund eines Anstiegs des Tumormarkers CA-125 vor, muss die Diagnose und der weitere Diagnoseweg patientenindividuell diskutiert werden. Es wurde allerdings gezeigt, dass eine frühe, präsymptomatische Rezidivtherapie (basierend auf einem CA-125 Anstieg) keinen Vorteil im Gesamtüberleben sichert, sondern zu einer vorzeitigen Verschlechterung der Lebensqualität. Zudem sind die Patientinnen einer insgesamt höheren Anzahl an chemotherapeutischen Behandlungen hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens ausgesetzt (5).

Die Durchführung einer Rezidivoperation analog zu einer initialen Tumorresektion nach Diagnose ist gemäß der aktuellen Leitlinie nicht für alle Patientinnen empfohlen, kann jedoch unter bestimmten Umständen einen klinischen Nutzen haben. Retrospektive Studiendaten deuten auf einen medizinischen Nutzen hin, wenn eine makroskopische Komplettresektion erreicht werden kann (5).

Die Auswahl der Rezidivtherapie erfolgt patientenindividuell. Multiple Faktoren, wie die Sensitivität des Tumors gegenüber Platin, aber auch die persönlichen Präferenzen der Patientinnen spielen hierbei eine Rolle.

Nach Auftreten eines Rezidivs wird anhand verschiedener Faktoren bestimmt, welche patientenindividuelle Rezidivtherapie für die weitere Behandlung angemessen ist. Dazu zählen die Präferenz der Patientinnen, ihr Alter und ihre Belastbarkeit sowie genetische und tumorbiologische Aspekte. Ein wesentlicher Faktor ist zudem der Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs. So kann zwischen einem Rezidiv, welches innerhalb der ersten sechs Monate auftritt (ehemals platinresistent) und ab dem sechsten Monat (ehemals platinsensitiv) des therapiefreien Intervalls unterschieden werden. Zur Rezidivtherapie eines platinresistenten und/oder -refraktären Ovarialkarzinoms sind nicht Platin-haltige Monotherapien mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD), Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel empfohlen. Bevacizumab kann in Kombination mit den zuvor genannten Monotherapien angewendet werden (5), allerdings nur wenn die Patientin zuvor höchstens zwei Chemotherapien erhalten hat und zuvor nicht mit einem VEGF-Inhibitor behandelt wurde (49). Für Patientinnen, für die eine Platin-haltige Therapie eine Option darstellt, wird hingegen eine Platin-haltige Rezidivtherapie auf der Basis von Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin oder Gemcitabin und Bevacizumab oder PLD oder Paclitaxel empfohlen (5) (Abbildung 3-4). Ist für eine Patientin mit platinsensitivem Rezidiv aus anderen Gründen als der Tumoreigenschaft Platin keine geeignete Option kann beispielsweise eine Therapie mit Topotecan, PLD, Trabectedin/ PLD oder Rucaparib angeboten werden.

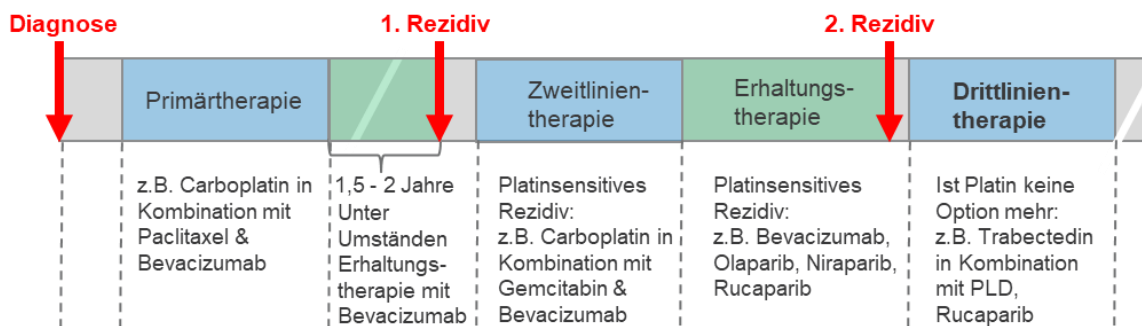


Abbildung 3-4: Schematische Darstellung ausgewählter Therapieoptionen beim rezidivierten Ovarialkarzinom. (Eigene Darstellung auf Basis der Leitlinie (5)).

Die Prognose des Ovarialkarzinoms hängt maßgeblich vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, dem postoperativem Tumorrest und dem Ansprechen des Tumors auf Platinbasierte Therapien ab.

Das absolute 5-Jahres-Überleben von Ovarialkarzinompatientinnen in Deutschland beträgt 37% (über alle Stadien gemittelt) (5). Die Prognose hängt neben dem Alter, dem Allgemeinzustand und histologischen Typ maßgeblich vom Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (5-Jahres-Überleben: IA-IC 80-90%, IV <20%; 10-Jahres-Überleben: III 20%, IV < 5%) (47) und dem Ausmaß der Tumorresektion bei operativer Ersttherapie ab (5,

50). Verbleiben keine sichtbaren Tumorkläsionen verlängert dies das Gesamtüberleben im Vergleich zu Patientinnen mit verbleibender Krankheitslast (IIB-III 60 Monate; III 47 Monate, IV 30 Monate) (5, 50).

Patientinnen mit BRCA-Mutation weisen trotz ihrer genetischen Prädisposition zur Entwicklung von Ovarialkarzinomen und einer hohen Wahrscheinlichkeit des Auftretens viszeraler Metastasen (z.B. in der Leber) ein verbessertes mittleres progressionsfreies Überleben und Kurz- und Langzeit-Gesamtüberleben auf als Patientinnen ohne Mutation (51) (Abbildung 3-5). Dies ist dadurch begründet, dass Patientinnen mit BRCA-Mutation häufig ein gutes Ansprechen auf Platin-basierte Therapien zeigen. BRCA-Mutationen sind ein Prädiktor für die Sensitivität gegenüber Platin (52).

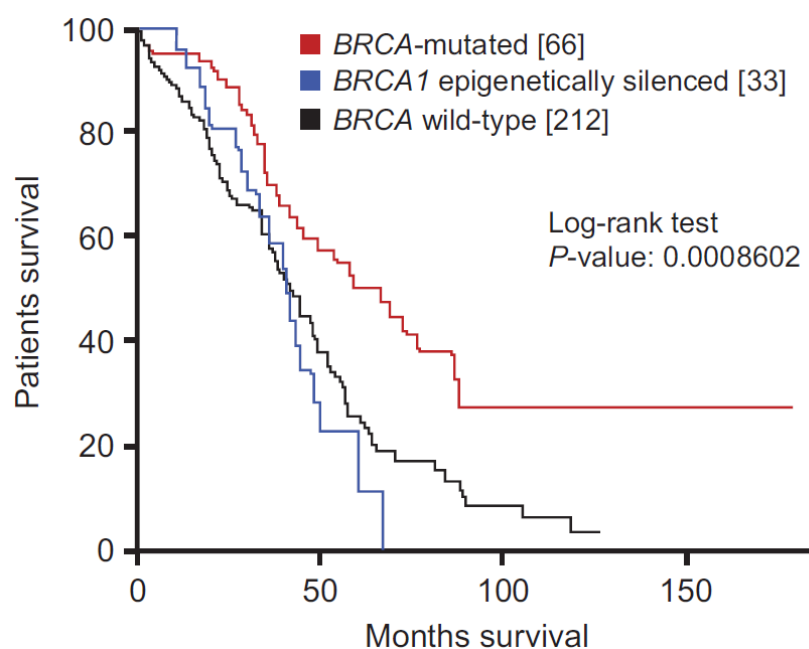


Abbildung 3-5: Überlebenszeit von Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation bzw. epigenetischer Stilllegung des *BRCA1* Gens (30).

Platinsensitive Tumore sind mit einer besseren Prognose assoziiert, so dass als Therapieziel eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens angestrebt wird. Patientinnen mit platinresistenten Tumoren zeigen im Vergleich eine schlechtere Prognose, so dass häufig allein palliativ behandelt wird, mit dem Ziel die Tumorsymptomatik zu kontrollieren und die Lebensqualität der Patientinnen möglichst lang zu erhalten (5).

Im Verlauf der Krankheit folgen die Rezidive des Ovarialkarzinoms immer schneller aufeinander. Die Lebensqualität der Patientinnen ist durch die intensiven Therapiebelastungen zusätzlich eingeschränkt.

Nach Auftreten eines ersten Rezidivs folgen im Verlauf der Krankheit meist immer weitere Rezidive, welche jedes Mal mit der Notwendigkeit einer weiteren chemotherapeutischen Folgetherapie verbunden sind (53). Während die Ansprechrate von Patientinnen mit Ovarialkarzinom auf eine Platin-basierte Primärtherapie bei 84-91% liegt, reduziert sich das

rezidivfreie Intervall zwischen nachfolgenden Behandlungslinien kontinuierlich (7, 54, 55). Auch bei Patientinnen, welche eine Platin-haltige Rezidivtherapie erhalten, verliert die Therapie zunehmend an Wirkung. Mit steigender Anzahl an vorherigen Zyklen Platin-basierter Therapien spricht das Ovarialkarzinom immer weniger an. Häufig weisen die Tumore der Patientinnen nur noch eine partielle Platinsensitivität auf, bei welcher nach einem nur kurzen therapiefreien Intervall von 6-12 Monaten der Tumor zurückkehrt.

So erleiden die Patientinnen eine lebenslange Wiederkehr der Krankheit, welche die Durchführung zahlreicher Chemotherapien, verbunden mit häufigen Klinikaufenthalten und Infusionen der Medikation, erfordern. Dies stellt zusätzlich zur Tumorsymptomatik eine psychosoziale Belastung und starke Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten der Patientinnen dar (8). Häufig sind Chemotherapien zudem mit schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Hämato- und Neurotoxizitäten, gastrointestinalen Beschwerden (z.B. Übelkeit und Erbrechen), Fatigue, Hautreaktionen und Haarausfall sowie respiratorischen und kardiologischen Komplikationen (54-56), verbunden. Auch Nebenwirkungen wie Neuropathie, eine bis zu fünf Episoden - mit Schwindel und Erbrechen – anhaltende Phase sowie schwache bis moderate Gelenkschmerzen (8) treten bei den Patientinnen vermehrt auf. Aufgrund unzureichender Alternativen nehmen die meisten Patientinnen die wiederholten Chemotherapiezyklen auf sich. Bei Auftreten nicht mehr akzeptabler Nebenwirkungen, in Abhängigkeit der Ausprägung der Nebenwirkungen sowie in höheren Therapielinien, kann ein Therapiewechsel zwingend erforderlich werden.

Daneben steigt bei wiederholter Gabe Platin-basierter Chemotherapien das Risiko der Entwicklung von Hypersensitivitäten. Hypersensitivitäten können irreversible Schäden hervorrufen (neuropathische Schmerzen, Lähmungen und Hörschäden), die eine starke Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen darstellen (53-55). Speziell Platin-basierte Kombinations-Chemotherapien, wie sie auch zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms erforderlich sind, können im Vergleich zur Monotherapie verstärkt zu Toxizität (57) und zur Hypersensitivität führen, was ebenfalls eine Umstellung des Therapieregimes erforderlich macht.

Viele Patientinnen nehmen ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität entsprechend als stark eingeschränkt wahr (58). Dies ist auch durch die Angst vor der Wiederkehr des Ovarialkarzinoms und einem frühen Tod durch die Krankheit bedingt (9, 59, 60). Hinzu kommen Einschränkungen ihrer physischen, sozialen, familiären und sexuellen Funktionen (einschließlich ihrer Fruchtbarkeit) sowie eine verringerte Arbeitsfähigkeit (5). Zu den häufigsten Stressfaktoren von Frauen mit Ovarialkarzinom (die Mehrheit in den Stadien II-IV) zählen Angst (76%), Fatigue (71%), mentale Probleme in Bezug auf die Aufgabenerledigung und das Gedächtnis (72%), Schmerzen, Blasenbeschwerden, Depressionen und neurologische Beschwerden (61). Patientinnen mit Ovarialkarzinom leiden unter einer hohen psychosozialen Belastung, Angst und Depressionen (9-11, 62). Aus diesem Grund sind Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom häufig auf psychoonkologische Betreuung angewiesen. Therapiealternativen können für die Patientinnen einen wichtigen Aspekt in der weiteren Behandlungsentscheidung darstellen und so die mentale Gesundheit beeinflussen.

Identifizierung der Zielpopulation

In der Versorgungsrealität treten aufgrund der beschriebenen therapieassoziierten Belastungen immer wieder Fälle von Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv auf, für die eine Platin-basierte Therapie keine geeignete Option darstellt oder die diese Option ablehnen (6, 7), obwohl sich ihr Tumor sensitiv gegenüber Platin zeigt. Darunter fallen bspw. Patientinnen, die wie beschrieben:

- unter der **platininduzierten/ kumulativen Toxizität** (z.B. Neuropathie) der wiederholten Chemotherapiezyklen leiden (medizinisch/ physischer Grund),
- eine **Hypersensitivität** (wie bspw. Platinallergie) entwickelt haben und Platin-basierte Therapieoptionen nicht mehr vertragen (medizinischer Grund),
- Patientinnen, mit partiell platinsensitiver Erkrankung,
- eine weitere Behandlung mit Platin-basierten Therapien aus **psychischen/ sozialen Aspekten** ablehnen (63-67).
- den Wunsch nach einer **anderen Applikationsart** haben (statt einer auf Infusionen basierenden, Platin-haltigen Therapie und den damit verbundenen zahlreichen Krankenhausaufenthalten; eine alternative Therapie in Tablettenform, die ihnen eine Einnahme von Zuhause aus ermöglicht (persönlicher Grund).

So ist nach langer Platin-basierter Therapie, die ein stetig abnehmendes Ansprechen (Wirksamkeitsverlust) zeigt, eine alternative Therapie basierend auf einem anderen Wirkmechanismus für viele Patientinnen mit neuer Hoffnung verbunden. Diese Patientinnen könnten von einer Therapie mit Rucaparib profitieren. Gemäß der Zulassung umfasst die Zielpopulation für eine Monotherapie zur Behandlung mit Rucaparib erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom ist eine schwere, lebenslang wiederkehrende Krankheit mit hoher Krankheitslast. Nur 37% der Patienten weisen ein absolutes 5-Jahres-Überleben nach Diagnosestellung auf (5). Trotz der jüngsten Fortschritte in der Entwicklung und Anpassung therapeutischer Möglichkeiten, kann eine Heilung des rezidierten Ovarialkarzinoms mit den derzeitigen pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten nicht erreicht werden, sodass sich die Patientinnen in einer palliativen Situation befinden.

Platin-basierte Chemotherapien stellen derzeit die Standardbehandlungsoption für Patientinnen mit rezidiertem, platinsensitivem Ovarialkarzinom dar. Mit zunehmender Zahl an Platin-haltigen Therapielinien sinkt das Ansprechen des Tumors auf Platin kontinuierlich (6, 7). Dies ist für die Patientinnen mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden, da die bestehenden (nicht Platin-basierten) Behandlungsmöglichkeiten limitiert sind.

Platin-basierte Therapien stellen allerdings keine zielgerichtete Behandlung des Ovarialkarzinoms dar. Anstelle eines zielgerichteten Angriffs der Tumorzellen, werden durch sie alle Körperzellen der Patientinnen zytotoxisch angegriffen. Entsprechend sind Platin-basierte Chemotherapien mit schweren Nebenwirkungen assoziiert. Dies trifft vor allem für Kombinationschemotherapien zu, wie sie bei rezidierten Ovarialkarzinomen Anwendung finden. Zu den toxischen Auswirkungen gehören: Myelosuppression, Schwindel und Übelkeit, Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden sowie respiratorische und kardiovaskuläre Komplikationen und Nierenprobleme. Zudem treten häufig Hypersensitivitäten gegenüber den Platin-basierten Chemotherapien auf. Diese müssen mittels langwieriger Infusionen und der hochdosierten Gabe von Steroiden oder Antihistaminika behandelt werden. Hypersensitivitäten können zu irreversiblen Schäden (wie neuropathischen Schmerzen, Parästhesie und Hörschäden) führen und damit verbunden zu Einbußen der Lebensqualität.

Für einige Patientinnen ist eine Platin-basierte Therapie, trotz einer noch verbliebenen Platin-sensitivität ihres Tumors, keine geeignete Option. Sie vertragen aus den genannten medizinischen/ körperlichen Gründen keine weitere Platin-haltige Therapie. Andere wünschen sich zudem aus persönlichen oder psychischen Gründen eine alternative Therapie, die nicht mit der Notwendigkeit einer intravenösen Anwendung und zahlreicher Aufenthalte in Kliniken/ Behandlungszentren verbunden ist und ihnen, im Gegensatz zu der immer weniger wirksamen Platin-basierten Therapie, neue Hoffnung gibt, wieder aktiver am Leben teilzunehmen.

Für diese Patientinnen besteht aufgrund eingeschränkter Behandlungsalternativen ein erheblicher, ungedeckter medizinischer Bedarf an nicht Platin-basierten, zielgerichteten

Therapien, die bei guter Verträglichkeit eine Reduktion der Tumorlast erlauben, ohne die Patientinnen den psychosozialen und körperlichen Belastungen einer Platin-basierten Therapie auszusetzen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Rucaparib

Bei der Auswahl von alternativen, nicht Platin-basierten Therapien muss im Hinblick auf die Lebensqualität der Patientinnen entsprechend eine Balance zwischen der Verringerung der Tumorlast/ Symptomatik und der Toxizität der Medikation gefunden werden. Speziell beim rezidivierten, wiederkehrenden Ovarialkarzinom, dessen Heilung ausgeschlossen ist, sind die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der allgemeinen Lebensqualität entscheidende Therapieziele. Die Lebensqualität der Patientinnen ist dabei maßgeblich von den therapieassoziierten Nebenwirkungen abhängig.

PARP-Inhibitoren, wie Rucaparib, bedienen diesen Bedarf. Einige PARP-Inhibitoren sind bereits als Erhaltungstherapien für Patientinnen mit Ovarialkarzinom zugelassen und weisen zudem, aufgrund ihres zielgerichteten Wirkmechanismus, eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit auf. Als Monotherapie zur direkten Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist allerdings bisher kein PARP-Inhibitor in Europa zugelassen.

Rucaparib ist zur Behandlung des rezidivierten, platin sensitiven Ovarialkarzinoms, entsprechend als erstes Produkt seiner Klasse (PARP-Inhibitoren) zugelassen. Als alternative Therapieoptionen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, sind vom G-BA Topotecan und PLD als zweckmäßige Vergleichstherapien definiert (68). Rucaparib stellt in dieser Indikation demzufolge eine neue therapeutische Option dar, welche aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus eine zielgerichtete Therapie erlaubt.

Somit deckt Rucaparib den therapeutischen Bedarf an einer nicht Platin-basierten, zielgerichteten Therapie zur Behandlung des *high-grade* Ovarialkarzinoms, die bei guter Verträglichkeit eine wirksame Reduktion der Tumorlast erlaubt.

Rucaparibs Wirkmechanismus führt mittels synthetischer Letalität spezifisch zum Zelltod der Tumorzellen (nähere Ausführungen in Modul 2): Rucaparib ermöglicht eine zielgerichtete Inhibition der Basenexzisionsreparatur (BER), einem essenziellen Mechanismus zur Behebung von DNA-Einzelstrangbrüchen. Dies führt mit höchster Wirksamkeit zum Zelltod von Tumorzellen, da diese in den meisten Fällen ebenfalls eine Defizienz in einem DNA-Doppelstrangreparaturmechanismus aufweisen (Prinzip der synthetischen Letalität); so z. B. bei Tumorzellen mit BRCA-Mutation und einer Defizienz der homologen Rekombination (HRD) (31, 69). Wird in Zellen mit HRD durch den Einsatz von PARP-Inhibitoren auch die BER inhibiert, kommt es zur Entwicklung „synthetischer Letalität“ und damit zu Schäden im Tumorgewebe (29, 69).

So stellt Rucaparib eine personalisierte Therapie dar, die, wie in Modul 4A anhand klinischer Daten dargelegt, für Patientinnen mit *high-grade* Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation (somatisch und/ oder Keimbahn) eine hochwirksame Therapiealternative darstellt.

Rucaparib erzielt bei aggressiven, schnell wachsenden *high-grade* Ovarialkarzinomen unabhängig von ihrem Histotyp eine gute Wirksamkeit. Zudem weisen selbst intensiv vorbehandelte Patientinnen, die bereits mindestens zwei Platin-basierte Chemotherapien erhalten haben, ein hohes objektives Ansprechen auf. Die durch Rucaparib erzielte Tumorremission (vollständige oder partielle Remission) dauert zudem nachhaltig über mehrere Monate (~9,2 Monate) hinweg an. Statt durch wiederholte Gabe einer zytotoxischen, Platin-basierten Chemotherapie, kann für die Patientinnen durch Anwendung von Rucaparib eine solide Reduktion der Tumorlast (und der tumorbedingten Symptomatik) erreicht werden. Die Notwendigkeit einer erneuten Platin-basierten Chemotherapie einschließlich der assoziierten starken Nebenwirkungen kann so umgangen werden.

Rucaparib weist aufgrund seines speziellen Wirkmechanismus ein anderes Sicherheitsprofil/ Tolerabilitätsprofil auf als vergleichbare Therapien in der Indikation. In Modul 4A wird dies anhand klinischer Daten dargelegt. Im Vergleich zu einer zytotoxischen Platin-basierten Kombinationschemotherapie bzw. einer nicht-Platin-basierten Monotherapie stellt eine Rucaparib-basierte Therapie eine gut tolerierbare Behandlungsmöglichkeit dar. Die durch Rucaparib bedingten Nebenwirkungen sind klinisch gut handhabbar, sodass ein Großteil der Patientinnen die Therapie, trotz Nebenwirkungen, weiter fortsetzt.

Zudem stellt die orale Gabe von Rucaparib (Darreichungsform in Tabletten) einen maßgeblichen Vorteil gegenüber bisherigen Therapien dar. Während sowohl die Platin-basierten als auch die nicht-Platin-basierten Chemotherapien intravenös verabreicht werden und wiederholte Klinikaufenthalte erfordern, erfolgt die orale Einnahme von Rucaparib von Zuhause aus, ohne die alltäglichen Aktivitäten der Patientinnen weiter zu beeinträchtigen.

So deckt Rucaparib speziell den therapeutischen Bedarf von Patientinnen mit rezidiviertem, *high-grade* Ovarialkarzinom, die aufgrund eines stetigen Wirksamkeitsverlusts Platin-basierter Therapien, Platin-assoziierten Toxizitäten und Überempfindlichkeitsreaktionen keine weitere Platin-basierte Therapie tolerieren oder diese aus anderen persönlichen Gründen ausschließen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zielpopulation für eine Monotherapie mit Rucaparib (Rubraca®) sind erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

Um innerhalb dieses Anwendungsgebietes die Zielpopulation von Rucaparib möglichst genau und differenziert darstellen zu können werden relevante Publikationen, Registerdaten und publizierte Analysen klinischer Studiendaten herangezogen.

Inzidenz

Ovarial-, Eileiter- und primäres Peritonealkarzinom

Das Ovariakarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke und stellt nach Brustkrebs die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (5), die insgesamt 3,25% aller malignen Neubildungen der Frauen und 5,3% aller Krebssterbefälle bei Frauen in Deutschland ausmacht (1). Das absolute 5-Jahres-Überleben bei Vorliegen eines Ovariakarzinoms liegt weltweit bei durchschnittlich 20% und in Deutschland bei etwa 37% (1, 5).

In der Publikation "Krebs in Deutschland" herausgegeben von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI), werden epidemiologische Auswertungen präsentiert, die auf Daten des Jahres 2014 beruhen (1). Basierend auf diesen Angaben beläuft sich die Inzidenz für bösartige Neubildungen des Ovars (ICD-10 C56) auf 7.246 Patientinnen, bösartige Neubildung des Retroperitoneums und Peritoneums (ICD-10 C48) auf 506 Patientinnen und der sonstigen und nicht näher bezeichneten weiblichen Genitalorgane (ICD-10 C57) auf 718 Patientinnen (Tabelle 3-1). Dies entspricht zusammengenommen rund 8.470 Patientinnen für das Jahr 2014 (70). Für das Jahr 2018 werden laut ZfKD 6.900 Frauen mit der Diagnose Eierstockkrebs prognostiziert (1). In Anbetracht der deutschen Bevölkerungszahl im **Jahr 2014 mit 81.197.500** und einem Anteil von **41.362.100 Frauen**, lässt sich eine grobe Annäherung der Inzidenzrate von ca. 10:100.000 Einwohnern bzw. ca. 21:100.000 Frauen in Deutschland für das Jahr 2014 berechnen.

Tabelle 3-1: Fallzahlen für das Jahr 2014 bezogen auf die ICD-10 Codes C56, C48 und C57 (1, 70).

	ICD-10 C56 Eierstock^a	ICD-10 C48 Retroperitoneum und Peritoneum^a	ICD-10 C57 Sonstige und nicht näher bezeichnete weibliche Genitalorgane^a	Gesamt
Betroffene Patientinnen (n)^a	7.246	506	718	8.470
%	85,5%	5,9%	8,5%	100%
a: Die Anzahl der betroffenen Patientinnen (Inzidenz) wurde dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2014 entnommen (70).				

Während für das Ovarialkarzinom epidemiologische Auswertungen existieren, muss für die Ermittlung der Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet eine weitere Differenzierung der Fallzahlen des ZfKD für das Peritoneal- und Eileiterkarzinom vorgenommen werden. Hierfür werden neben dem ICD-10 Code C56 (bösartige Neubildungen des Ovars) die Sub-Codes C57.0 für Krebs der Tuba uterina (Fallopio, inkl. Eileiter und Ovidukt), sowie C48.2 für das Peritoneum (nicht näher bezeichnet) betrachtet, um eine möglichst genaue und differenzierte Darstellung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet zu ermöglichen.

Da vom ZfKD keine differenzierten Daten zu den jeweiligen Sub-Codes vorliegen, werden Daten aus dem Krebsregister der jeweiligen deutschen Bundesländer hinzugezogen (Tabelle 3-2).

Für drei bis vier der deutschen Bundesländer liegen bis zum Jahr 2014 Angaben zu den Inzidenzen, differenziert nach den ICD-10 Codes C48.2 und C57.0 vor, die herangezogen werden, um neben den Patientinnen mit Ovarialkarzinom den Anteil an Patientinnen abschätzen zu können, die an primärem Peritonealkarzinom und Eileiterkarzinom erkrankt sind (71-74).

Diese Daten werden im nächsten Schritt über einen Verlauf von 5 Jahren (2010 bis 2014) für die Ermittlung des prozentualen Anteils an Patientinnen mit einer C57.0 und C48.2 Diagnose herangezogen. Der gemittelte prozentuale Anteil im Vergleich zur Hauptdiagnose ICD-10 C57 bzw. C48 dient der Annäherung differenzierter Werte für die Inzidenzen. Bei der Evaluierung ergibt sich für den ICD-10 Code C48.2 ein Anteil von ca. 22,5% an den Fallzahlen des ICD-10 Code C48 und für C57.0 ein Anteil von 63,6% an den Fallzahlen des ICD-10 Code C57. In einem nächsten Schritt werden auf Basis dieser ermittelten Anteile und der vom Robert Koch-Institut publizierten Fallzahlen für Krebs im Bereich der Eierstöcke, des Retroperitoneums und

Peritoneums sowie der sonstigen und nicht näher bezeichneten weiblichen Genitalorgane (Tabelle 3-2), die Inzidenzen für Peritoneal- und Eileiterkarzinom berechnet.

Tabelle 3-2: Differenzierte Inzidenzdaten der Krebsregister.

Jahr	ICD-10 C48^a (n)	ICD-10 C48.2 PPC^a (n)	%-Anteil ICD-10 C48.2 PPC	ICD-10 C57^b (n)	ICD-10 C57.0 FTC^b (n)	%-Anteil ICD-10 C57.0 FTC
2010	56	12	21,43%	80	50	62,50%
2011	51	9	17,65%	84	50	59,52%
2012	50	10	20,00%	84	50	59,52%
2013	77	24	31,17%	78	51	65,38%
2014	59	13	22,03%	87	62	71,26%
Summe Σ		68	-		263	-
Mittelwert Ø		13,6	22,46%		52,6	63,64%
a: inkl. Registerdaten Niedersachsen (72), Bremen (71), Schleswig-Holstein (74) und Saarland (73)						
b: inkl. Registerdaten Niedersachsen, Bremen, Schleswig-Holstein						

Für die Anzahl an Patientinnen mit Ovarialkarzinom wird ein Wert von 7.246 verwendet, der vom ZfKD für deutsche Frauen ermittelt wurde und demnach für die weibliche deutsche Population als valide und ohne hohe Unsicherheitsspanne betrachtet werden kann (1, 75). Bei der Berechnung für das primäre Peritonealkarzinom ergibt sich mit einem Ausgangswert von 506 Patientinnen (ICD-10 Code C48) und einem prozentualen Anteil von 22,46% eine Population von 114 Frauen. Für Patientinnen mit einem Eileiterkarzinom lassen sich auf Basis der erhobenen RKI Daten von 718 Patientinnen (ICD-10 Code C57) im Jahr 2014 und einem Anteil von 63,64% eine Anzahl von 457 Patientinnen berechnen (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Zusammenfassung der ZfKD Fallzahlen für die Obergruppen ICD-10 C56, C48 und C57 sowie die ermittelten Inzidenzen differenziert für die Untergruppen ICD-10 C48.2 und C57.0.

	ICD-10 C56	ICD-10 C48 bzw. berechnete Fallzahlen für C48.2	ICD-10 C57 bzw. berechnete Fallzahlen für C57.0	Gesamt
Publizierte Fallzahlen des ZfKD^a	7.246	506	718	8.470
Berechnete Fallzahlen der differenzierten Sub-Codes^b	7.246 OC	114 PPC	457 FTC	7.817
a: Erhebungsjahr 2014. Datenabfrage 09/2018 (70).				
b: Erhebungsjahr 2010-2014. Datenabfrage 09/2018 (71-74).				

In den USA werden auf Basis von Registeranalysen die Inzidenzraten für das Eileiterkarzinom zwischen 3,72 und 4,1 von 1 Mio. Frauen und für das primäre Peritonealkarzinom zwischen 6,5 und 6,78 von 1 Mio. Frauen angegeben (19, 20, 76). In Finnland wurde durch eine Registeranalyse, basierend auf den Daten von 1993 – 1997, eine Inzidenzrate von 5,4/ 1 Mio. Frauen für das primäre Peritonealkarzinom analysiert (77). Dies würde, übertragen auf die weibliche Bevölkerung in Deutschland (41.362.100 in 2014), zu höheren Patientenzahlen im Fall des Eileiterkarzinoms (154 bis 223 Patientinnen) bzw. geringeren Patientenzahlen für das primäre Peritonealkarzinom (269 bis 280 Patientinnen) führen. Dies entspricht einer Abweichung nach oben um 51 bis 67% für das Eileiterkarzinom und um 57 bis 59% nach unten für das primäre Peritonealkarzinom verglichen mit den kalkulierten Angaben auf Basis der Registeranalyse der Bundesländer und des ZfKD (siehe Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2). Demzufolge ist die Patientenanzahl für das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom und somit auch in der Gesamtbetrachtung zum Teil über- bzw. unterschätzt. Allerdings sind die Daten der Registeranalysen aus den USA und Finnland hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf Deutschland mit hoher Unsicherheit behaftet. Aus diesem Grund erscheint die Kalkulation der Patientenpopulation mit Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinom auf Basis der Analyse der deutschen Krebsregister auf Bund- und Länderebene als die geeignetere Methode.

In der Summe ergeben sich damit in Deutschland für 2014 schätzungsweise **7.817 inzidente Patientinnen** mit einem neu diagnostizierten Ovarial-, Eileiter und primären Peritonealkarzinom.

Der epitheliale Phänotyp des Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms

Ungefähr 90% der Ovarialkarzinome sind epithelialen Ursprungs (14, 37, 42, 78). Der Großteil der epithelialen Ovarialkarzinome wird zudem als *high-grade* seröser Histotyp eingestuft (70%). Ausgehend von einer geschätzten Anzahl von 7.817 inzidenten Patientinnen in Deutschland im Jahr 2014 (1) ergeben sich **7.035 Patientinnen**, die neu an einem epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom erkrankt sind.

High-grade epithelialer Ovarial-, Eileiter- und primärer Peritonealkarzinom

High-grade epitheliale Karzinome des Ovars, Eileiters und primären Peritoneums werden in der Literatur auf einen Anteil zwischen **72 – 84%** geschätzt. Auf Basis der 7.035 zuvor berechneten Patientinnen, lässt sich hieraus eine Spanne von **5.065 bis 5.909** Patientinnen mit einem *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- und primärer Peritonealkarzinom abschätzen (79-81).

BRCA-mutierte Patientinnen mit einem high-grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinom

Aus der aktuellen Literatur ist zu entnehmen, dass schätzungsweise zwischen **10 – 21%** der Patientinnen, die an einem (epithelialen) Ovarialkarzinom erkrankt sind, eine Mutation in den BRCA-Genen 1 oder 2 tragen (35-38). Harter et al. (2016) präsentiert dabei Werte für Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines invasiven epithelialen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Laut dieser Publikation sind in ca. 21% der Patientinnen BRCA1/2 Mutationen dokumentiert worden (36). Die Berechnung der Anzahl an Patientinnen mit einer BRCA-Mutation und einem *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinom ergeben eine Spanne von **507 – 1.241** betroffenen Patientinnen.

Platinsensitivität des high-grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms

Rucaparib ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren. Dies setzt voraus, dass mindestens eine vorherige Platin-basierte Chemotherapie appliziert wurde. Trotz neuer Therapiemöglichkeiten für die Behandlung von Ovarialkarzinomen, entwickelt ein Großteil der Patientinnen nach einer Chemotherapie eine Platinresistenz woraufhin die Patientinnen Rezidive erfahren (54). Um den Anteil platin sensitiver Patientinnen nach einem rezidivierten Ovarialkarzinom nach Erstlinientherapie mit Platin zu ermitteln, wurden Daten aus drei Phase-III RCTs (Ermittlung der Auswirkungen einer Zweit- bis Sechstlinientherapie auf das Überleben von Patientinnen mit Rezidiv eines Ovarialkarzinoms aus den Jahren 1995 bis 2002) herangezogen, die unter anderem durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom und der Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens

durchgeführt wurden (54). Auf Basis der zu Studienbeginn vorliegenden Daten der eingeschlossenen Patientinnen hinsichtlich weiterer Folgebehandlungen nach dem ersten Rezidiv, konnte für diese Population ein Anteil von **68,4%** ermittelt werden (54). Da die Verwendung und Ableitung von Aussagen klinischer Studien aufgrund der jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist, werden zur Ermittlung des Anteils an platinsensitiven Patientinnen weitere Publikationen zur Verifizierung herangezogen. Veskimäe et al. (2018) ermittelten in ihrer Studie einen vergleichbaren prozentualen Gesamtanteil von **71,7%** an platinsensitiven EOC Patientinnen nach einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie (82). Eine weitere Publikation dokumentiert, dass in etwa **77,5 – 85,4%** der analysierten Patientinnen mit epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom nach einer Platin-basierter Erstbehandlung eine Platinsensitivität aufwiesen (80).

Unter Verwendung einer (Unsicherheits-)Spanne von **68,4 – 85,4%**, die den Anteil platinsensitiver Patientinnen nach Erhalt einer Platin-haltigen Erstlinientherapie repräsentiert, so ergibt sich basierend auf den 507 – 1.241 Patientinnen mit BRCA-Mutation, die (in 2014) an einem *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinom erkrankt sind, eine Menge von **347 – 1.060** Patientinnen.

Patientinnen, die nach einer Erstbehandlung eine weitere Platin-haltige Chemotherapie erhalten

Zur Ermittlung des Anteils an Patientinnen, die nach einem ersten platinsensitiven Rezidiv erneut eine Platin-haltige Chemotherapie erhalten, werden Aussagen und Werte des IQWiGs aus dem Jahr 2018 herangezogen (83). Diese besagen, dass 81,2% der Patientinnen mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv erneut chemotherapeutisch behandelt werden, wobei von diesem Anteil 78,5% der Patientinnen erneut mit einer Platin-haltigen Chemotherapie behandelt werden. Daraus lässt sich ein Gesamtanteil an Patientinnen von **64%** ableiten (83), die nach Erstbehandlung eine weitere Platin-haltige Chemotherapie erhalten. Um den Anteil an Patientinnen zu ermitteln, die mehr als zwei vorherige Platin-basierte Chemotherapien erhalten haben, wird eine weitere Publikation hinzugezogen, die einen geschätzten Anteil von **14 - 21%** dokumentiert (84).

Unter Berücksichtigung dieser Anteilswerte und der zuvor ermittelten Anzahl von 347 – 1.060 platinsensitiven Patientinnen, die bereits eine Platin-haltige Erstlinientherapie zur Behandlung eines *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms mit zugrundeliegender BRCA-Mutation erhalten haben, ergibt sich für Patientinnen, die als Zweit- und über eine Zweitlinientherapie hinaus mit weiteren Platin-basierten Chemotherapien behandelt werden eine Spanne von **31 – 142** Patientinnen.

Tabelle 3-4: Übersicht und Zusammenfassung der kalkulierten Patientenzahlen.

Population	%	Inzidenz (Unsicherheitsspanne)	Quellen
Jahresinzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland (2014)	85,5%	7.246 OC	(1, 70)
Inzidenz des primären Peritonealkarzinoms	1,5%	114 PPC	(71-74)
Inzidenz des Eileiterkarzinoms	5,9%	457 FTC	(71-74)
Inzidenz des Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms in Deutschland	100%	7.817	-
Patientinnen mit der epithelialen Form des Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms	90%	7.035	(14, 37, 42, 78)
Patientinnen mit high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom	72 – 84%	5.065 - 5.909	(79-81)
Patientinnen mit high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom, die eine BRCA-Mutation tragen	10 – 21%	507 – 1.241	(35-38)
Patientinnen mit einem platin-sensitiven, high-grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom, die eine BRCA-Mutation tragen	68,4 – 85,4%	347– 1.060	(54, 80, 82)
Patientinnen mit einem platin-sensitiven, high-grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom, mit BCRA-Mutation, die eine weitere Platin-haltige Chemotherapie erhalten	64%	222– 678	(83)

Patientinnen mit einem platin-sensitiven, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom, mit BCRA-Mutation, die ≥ 2 Platin-haltige Chemotherapien erhalten	14 – 21%	31 – 142	(84)
Patientinnen mit platin-sensitiven, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom, mit BCRA-Mutation, mit ≥ 2 Platin-haltige Chemotherapien erhalten haben und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie mehr tolerieren	1-33%	0 – 47	(65, 85-88)
Gesamt-Jahresinzidenz		≤ 47 Patientinnen	

Die relevante Zielpopulation für das vorliegende Dossier von Rucaparib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsene Patientinnen mit platin-sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren, wird unter Verwendung der genannten Quellen eine Gesamtanzahl von bis zu **47 Patientinnen** berechnet (Tabelle 3-4).

Aufgrund der nur unzureichend konkretisierten Angaben zu der zu ermittelnden Population in der aktuellen Literatur und der damit einhergehenden Notwendigkeit, unterschiedliche Quellen zur Herleitung der Zielpopulation heranzuziehen, muss von einer hohen Unsicherheitsspanne ausgegangen werden. Es liegen keine Angaben in der Literatur vor, die eine Aussage über die Vertretbarkeit einer weiteren Platin-haltigen Chemotherapie machen. Hier wurde dementsprechend auf die Einschätzung von relevanten Ärzten zurückgegriffen, die davon ausgehen, dass ca. 1/3 der Patientinnen keine weitere Therapie mit Platin tolerieren bzw. vertragen (65, 85-88). Der tatsächliche Anteil ist daher nur mit hoher Unsicherheit abzuschätzen.

Prävalenz

Für die Indikation Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) sind in Deutschland derzeit ausschließlich Angaben zur „5-Jahres-Prävalenz“ und „10-Jahres-Prävalenz“ publiziert. Unter der 5- bzw. 10-Jahres-Prävalenz wird der Anteil an lebenden Patientinnen zusammengefasst, die innerhalb der letzten fünf bzw. zehn Jahre vor dem Zeitpunkt der Feststellung, neu an Krebs erkrankt ist (1). Anhand der Auswertung des RKI ist erkennbar, dass ein Abwärtstrend in Bezug auf die Anzahl der Neuerkrankungen erkennbar ist. Laut dem RKI nehmen die „Erkrankungs- und Sterberaten

am Ovarialkarzinom [...] in Deutschland seit der Jahrtausendwende weiter deutlich ab, auch die absoluten Zahlen der Neuerkrankungen sind leicht rückläufig.“ (1) Auch regionale Unterschiede zwischen den einzelnen Bundesländern sind nur gering ausgeprägt, sodass etwaige Abweichungen zwischen den Neuerkrankungs- und Sterberaten vernachlässigt werden können (1).

Die relative 5-Jahres-Prävalenz belief sich für die Auswertungsperiode von 2013-2014 auf 41%, die 10-Jahres-Prävalenz auf 32%. Im Jahr 2014 sind demnach schätzungsweise 33.000 Frauen mit der Diagnose Ovarialkarzinom zu verzeichnen, die innerhalb der letzten 10 Jahre die Diagnose Ovarialkarzinom erhalten haben (1).

Basierend auf der 5-Jahres Prävalenz und den kalkulierten Angaben zur Inzidenz (siehe Tabelle 3-4) kann die Populationsgröße abgeschätzt werden, so wird eine Spanne von etwa 0 bis 96 prävalenten Patienten mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren, angenommen. Aufgrund der hohen Unsicherheit, insbesondere in Bezug auf die zum Teil fehlenden spezifischen Angaben für das Eileiter- und primäre Peritonealkarzinom und dem beschriebenen rückläufigen Trend in Bezug auf die Neuerkrankungen wird für die Bestimmung der Zielpopulationsgröße zusätzlich ein Unsicherheitsfaktor von $\pm 10\%$ inkludiert. Daraus ergibt sich eine Spanne für die Populationsgröße von **maximal 106 Patientinnen**.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

In Anbetracht der Abnahme der Inzidenzrate für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) von 18,4:100.000 im Jahr 2013, über 17,6:100.000 im Jahr 2014 und einer prognostizierten Rate von 16,5:100.000 für das Jahr 2018, lässt sich ein leichter Abwärtstrend für die Inzidenzrate in Deutschland erkennen. Da laut RKI die Erkrankungs- und Sterberaten aufgrund der Diagnose Ovarialkarzinom in Deutschland bereits seit der Jahrtausendwende kontinuierlich rückläufig sind und auch die absoluten Zahlen der Neuerkrankungen leicht abnehmen, kann daraus abgeleitet werden, dass auch die Prävalenz über die Jahre abgenommen hat und eine weitere Abnahme innerhalb der nächsten Jahre wahrscheinlich ist. In Abbildung 3-6 sind die bereits seit 1999 abnehmenden Erkrankungs- und Sterberaten für Patientinnen mit Ovarialkarzinom dargestellt, die den abnehmenden Trend widerspiegeln. Die stärker abfallende Erkrankungsrate im Vergleich zur Sterberate, bestätigt die Annahme einer abnehmenden Inzidenz und Prävalenz in Deutschland (1).

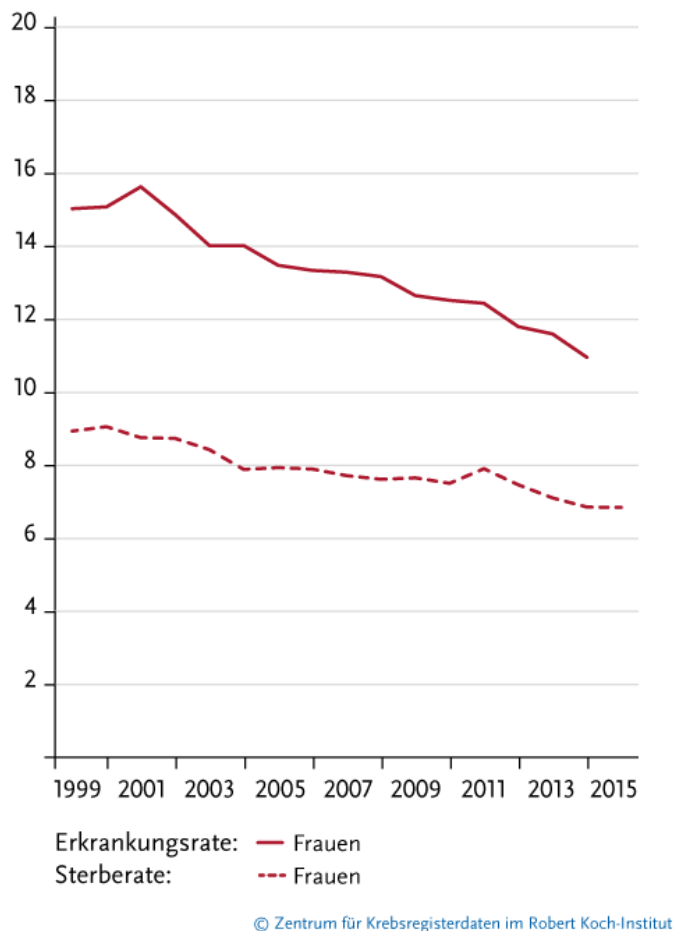


Abbildung 3-6: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C56, Deutschland 1999-2014/2015 (je 100.000, Europastandard) (1).

Für den Zeitraum der nächsten 5 Jahre wird daher ein leicht abnehmender Trend für die Größe der Zielpopulation von Rucaparib erwartet (Tabelle 3-5). Da keine genauen Angaben zu der erwarteten Entwicklung der Zielpopulation vorhanden sind, sind die prognostizierten Angaben der Patientenzahlen allerdings mit Unsicherheit versehen.

Tabelle 3-5: Entwicklung der Zielpopulation von Rucaparib in Deutschland für die Jahre 2018 bis 2023. (eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten)

2018	2019	2020	2021	2022	2023
≤ 106	≤ 104	≤ 102	≤ 101	≤ 100	≤ 99

Quelle: Eigene Berechnung basieren auf den Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (1)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Rucaparib, Rubraca®	≤ 106	≤ 95

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Im Jahr 2018 ist von einer Gesamtbevölkerung von ca. 82.792.400 und einem Anteil von 41.948.800 Frauen auszugehen. Der Anteil an Frauen entspricht demnach ca. 50,6%. Nach Angaben des IQWiG sind 89,6% der Frauen in der GKV versichert (83).

Für den Anteil der GKV-versicherten Patientinnen in der Zielpopulation lässt sich eine Anzahl von maximal **95 Patientinnen** berechnen.

Die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung und damit die Definition der Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-6) beruht auf der Analyse von relevanten Publikationen, Registerdaten und publizierten Analysen klinischer Studiendaten und ist innerhalb einer Excel-Tabelle noch einmal zusammengefasst (89).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Rucaparib, Rubraca®	Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.	Nicht quantifizierbar	≤ 95

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Basierend auf den Studiendaten der Zulassungsstudie ARIEL2 und Studie10 lässt sich für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten. Dieser Zusatznutzen ist gültig für die gesamte ermittelte Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen der vorangegangenen Kapitel basieren auf einer generellen Literaturrecherche und dem Wissensstand, der während der gesamten Entwicklungsphase von Rucaparib von Clovis Oncology, Inc. aufgebaut und gesammelt wurde. Die Quellen sind in den jeweiligen Abschnitten hinterlegt und gekennzeichnet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016. 2016(11. Ausgabe).
2. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654-63.
3. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA.* 2000;283(17):2260-5.
4. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol.* 2005;23(2):276-92.
5. AWMF. S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1. Leitlinienprogramm Onkologie. 2016;AWMF-Registernummer:032/035OL.
6. Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;83(1):128-34.
7. Giornelli GH. Management of relapsed ovarian cancer: a review. *Springerplus.* 2016;5(1):1197.
8. Minion LE, Coleman RL, Alvarez RD, Herzog TJ. Endpoints in clinical trials: What do patients consider important? A survey of the Ovarian Cancer National Alliance. *Gynecol Oncol.* 2016;140(2):193-8.
9. Ozga M, Aghajanian C, Myers-Virtue S, McDonnell G, Jhanwar S, Hichenberg S, et al. A systematic review of ovarian cancer and fear of recurrence. *Palliat Support Care.* 2015;13(6):1771-80.
10. Norton TR, Manne SL, Rubin S, Carlson J, Hernandez E, Edelson MI, et al. Prevalence and predictors of psychological distress among women with ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):919-26.
11. Bodurka-Bevers D, Basen-Engquist K, Carmack CL, Fitzgerald MA, Wolf JK, de Moor C, et al. Depression, anxiety, and quality of life in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;78(3 Pt 1):302-8.
12. Diebold J. Seröse Tumoren des Ovars. *Der Pathologe.* 2014;35(4):314-21.
13. Salvador S, Rempel A, Soslow RA, Gilks B, Huntsman D, Miller D. Chromosomal instability in fallopian tube precursor lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008;110(3):408-17.
14. 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):5284-93.
15. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2519-29.
16. Flesken-Nikitin A, Hwang CI, Cheng CY, Michurina TV, Enikolopov G, Nikitin AY. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature.* 2013;495(7440):241-5.

17. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(1):1-5.
18. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
19. Stewart SL, Wike JM, Foster SL, Michaud F. The incidence of primary fallopian tube cancer in the United States. *Gynecol Oncol.* 2007;107(3):392-7.
20. Goodman MT, Shvetsov YB. Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(1):132-9.
21. Gourley C, Michie CO, Roxburgh P, Yap TA, Harden S, Paul J, et al. Increased incidence of visceral metastases in scottish patients with BRCA1/2-defective ovarian cancer: an extension of the ovarian BRCAness phenotype. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2505-11.
22. Sekine M, Yoshihara K, Komata D, Haino K, Nishino K, Tanaka K. Increased incidence of brain metastases in BRCA1-related ovarian cancers. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(1):292-6.
23. Casadei S, Norquist BM, Walsh T, Stray S, Mandell JB, Lee MK, et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. *Cancer Res.* 2011;71(6):2222-9.
24. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2015;5(11):1137-54.
25. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet.* 2011;43(9):879-82.
26. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* 2010;42(5):410-4.
27. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, Jonasdottir A, Sigurdsson A, Jonasdottir A, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet.* 2011;43(11):1104-7.
28. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(44):18032-7.
29. Dedes KJ, Wilkerson PM, Wetterskog D, Weigelt B, Ashworth A, Reis-Filho JS. Synthetic lethality of PARP inhibition in cancers lacking BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cell Cycle.* 2011;10(8):1192-9.
30. Network CGAR. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609-15.
31. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005;434(7035):917-21.
32. Minion LE, Dolinsky JS, Chase DM, Dunlop CL, Chao EC, Monk BJ. Hereditary predisposition to ovarian cancer, looking beyond BRCA1/BRCA2. *Gynecol Oncol.* 2015;137(1):86-92.
33. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(10):814-9.
34. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(12):1111-20.

35. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S, et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.* 2008;26(34):5530-6.
36. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Marme F, et al. CONFERENCE ABSTRACT: Incidence of germline mutations in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer (OC) patients (AGO TR-1). *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(15_suppl):5538-.
37. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017;14(1):9-32.
38. Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, 2nd, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(22):3570-6.
39. Hauptmann S, du Bois A, Meinhold-Herlein I, Pfisterer J, Avril S. [Histological grading of epithelial ovarian cancer. Review and recommendation]. *Der Pathologe.* 2014;35(5):497-503.
40. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *The American journal of pathology.* 2004;164(5):1511-8.
41. Jones PM, Drapkin R. Modeling High-Grade Serous Carcinoma: How Converging Insights into Pathogenesis and Genetics are Driving Better Experimental Platforms. *Front Oncol.* 2013;3:217.
42. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology.* 2011;43(5):420-32.
43. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage. Wiley-VCH 2017:1-25; 207-40; 99-304.
44. Seck K, Schmalfeldt B. Aktuelle Behandlungsstrategien für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom. *gynäkologie + geburtshilfe.* 2016;21(5):36-43.
45. Partovi S, Kohan A, Rubbert C, Vercher-Conejero JL, Gaeta C, Yuh R, et al. Clinical oncologic applications of PET/MRI: a new horizon. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;4(2):202-12.
46. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA.* 2012;307(4):382-90.
47. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S161-92.
48. Narod S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(4):255-61.
49. Roche Registration Limited. Bevacizumab. Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Juni 2017). 2005.
50. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115(6):1234-44.

51. Hollis RL, Churchman M, Gourley C. Distinct implications of different BRCA mutations: efficacy of cytotoxic chemotherapy, PARP inhibition and clinical outcome in ovarian cancer. *Onco Targets Ther.* 2017;10:2539-51.
52. Mylavaram S, Das A, Roy M. Role of BRCA Mutations in the Modulation of Response to Platinum Therapy. *Front Oncol.* 2018;8:16.
53. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-45.
54. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2605-12.
55. Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. *EJC Suppl.* 2014;12(2):13-6.
56. Dunton CJ. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. *Oncologist.* 2002;7 Suppl 5:11-9.
57. Pfisterer J, Ledermann JA. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Seminars in oncology.* 2006;33(2 Suppl 6):S12-6.
58. von Gruenigen VE, Huang HQ, Cella D, Zevon M, LaChance JA, Walker JL, et al. Quality of life, symptoms and care needs in patients with persistent or recurrent platinum-resistant ovarian cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2018;150(1):119-26.
59. Steele R, Fitch MI. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs.* 2008;31(4):284-91.
60. Dinkel A, Herschbach P. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors. In: Goerling U, Mehnert A, editors. *Psycho-Oncology.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 13-33.
61. Teng FF, Kallagher SE, Brotto L, McAlpine JN. Determinants of quality of life in ovarian cancer survivors: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(8):708-15.
62. Brown LF, Kroenke K. Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics.* 2009;50(5):440-7.
63. Poveda A, Marth C. Platinum or nonplatinum in recurrent ovarian cancer: that is the question. *Future Oncol.* 2017;13(23s):11-6.
64. Runnebaum IB, Reichert D, Ringsdorf U, Kuther M, Hesse T, Sehouli J, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a prospective, observational, multicenter study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(6):1185-95.
65. Colombo N. When nonplatinum is the answer: the role of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Future Oncol.* 2017;13(23s):23-9.
66. 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):727-32.
67. Gonzalez-Martin A. Update on relapsed ovarian cancer treatment: from new consensus to daily clinical practice. *Future Oncol.* 2017;13(23s):3-9.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-137. 2018.

69. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*. 2005;434(7035):913-7.
70. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Diagnose Retroperitoneum und Peritoneum (C48), Eierstöcke (C56) und sonstige./n.n.bez. weibliche Geschlechtsorgane (C57). Datenstand: 29.11.2017. Datenbankabfrage: 09/2018. 2018.
71. Krebsregister Bremen. Fallzahlen FTC, PPC und OC zw. 2010 und 2014 in Deutschland. <http://www.krebsregister.bremen.de/auswertungen/datenbank/bremen-bremerhaven.html>.
72. Krebsregister Niedersachsen. Fallzahlen FTC, PPC und OC zw. 2010 und 2014 in Deutschland. <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/datenbankabfrage>
73. Krebsregister Saarland. Fallzahlen FTC, PPC und OC zw. 2010 und 2014 in Deutschland. <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [
74. Krebsregister Schleswig-Holstein. Fallzahlen FTC, PPC und OC zw. 2010 und 2014 in Deutschland. <http://www.krebsregister-sh.de/datenbank/index.php>.
75. Robert K-I. Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017(11. Ausgabe).
76. Liao CI, Chow S, Chen LM, Kapp DS, Mann A, Chan JK. Trends in the incidence of serous fallopian tube, ovarian, and peritoneal cancer in the US. *Gynecol Oncol*. 2018;149(2):318-23.
77. Riska A, Leminen A, Pukkala E. Sociodemographic determinants of incidence of primary fallopian tube carcinoma, Finland 1953-97. *Int J Cancer*. 2003;104(5):643-5.
78. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018.
79. Alcazar J. U-LJ, Minguez J., Jurado M. CONFERENCE ABSTRACT: Clinical and ultrasound features of type I and type II epithelial ovarian cancer.
80. 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):1818-24.
81. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433-43.
82. Veskimäe K, Scaravilli M, Niininen W, Karvonen H, Jaatinen S, Nykter M, et al. Expression Analysis of Platinum Sensitive and Resistant Epithelial Ovarian Cancer Patient Samples Reveals New Candidates for Targeted Therapies. *Translational oncology*. 2018;11(5):1160-70.
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte-Nr. 604, Niraparib (Ovariakarzinom) - Bewertung gemäß §35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Dossierbewertung. 2018.
84. Ayers S. TT, Mescallado N., Wright A., Evans G., Clamp A., Jayson G., Hasan J. POSTER: Natural history of serous ovarian carcinoma: High grade versus low grade and carcinomas with BRCA mutations. 2012.
85. Gabra H. Introduction to managing patients with recurrent ovarian cancer. *EJC Suppl*. 2014;12(2):2-6.
86. Gonzalez A. Increasing the chances for platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Future Oncol*. 2013;9(12 Suppl):29-35.

87. Jerzak KJ, Deghan Manshadi S, Ng P, Maganti M, McCuaig JM, Bulter M, et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;24(2):83-90.
88. Koshiba H, Hosokawa K, Kubo A, Miyagi Y, Oda T, Miyagi Y, et al. Incidence of Carboplatin-related hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(3):460-5.
89. Schätzung des Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung - Definition der Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rucaparib (Rubraca [®] , Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platinhaltige Chemotherapie tolerieren.	Kontinuierlich ¹	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: PLD				
PLD	Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.	Zyklisch	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Topotecan				
Topotecan	Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie.	Zyklisch	14	5
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>¹: Die Behandlung sollte bis zur Progression der Grunderkrankung oder nicht akzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Quellen: Fachinformation, SmPC (1-3).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Tabelle 3-8 werden die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Rucaparib sowie zu den für das vorliegende Dossier bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) und Topotecan für die entsprechenden Patientengruppen angegeben. Bei der Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patientin und der Behandlungstage pro Patientin pro Jahr wird jeweils von einer Behandlung während einer Jahresdauer von 365 Tagen ausgegangen und damit auf die Berücksichtigung eines Schaltjahres verzichtet. Da in den Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben sind, wird hier und im Folgenden rechnerisch davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer ein Jahr beträgt. Die Angaben zum Behandlungsmodus und die daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1, 2).

Rucaparib wird als kontinuierliche Erhaltungstherapie in einer Dosierung von 600 mg als Tabletten à 300 mg zweimal täglich angewendet. Die Gesamtdosis pro Behandlungstag beträgt demnach 1.200 mg bei insgesamt 365 Behandlungstagen pro Jahr. Gemäß Empfehlung der aktuellen Fachinformation ist die Behandlung mit Rucaparib bei Patientinnen spätestens acht Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-basierten Therapie zu beginnen und bis zur Progression der Grunderkrankung oder dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortzuführen.

PLD als Monotherapie wird alle vier Wochen intravenös (i.v.) in einer Dosis von 50 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht, daraus ergeben sich 13 Behandlungszyklen pro Jahr mit einer Behandlungsdauer von einem Tag je Zyklus. Die Therapie kann bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bzw. bis die Patientin die Behandlung nicht mehr toleriert, fortgesetzt werden (1).

Laut Fachinformation ist die empfohlene Dosis von Topotecan 1,5mg/m² KOF pro Tag. Die Behandlung erfolgt dabei zyklisch, indem an fünf aufeinanderfolgenden Tagen Topotecan verabreicht wird, gefolgt von einer dreiwöchigen behandlungsfreien Zeit. Dies resultiert in 14 Behandlungszyklen pro Jahr mit je fünf Behandlungstagen. Die Therapie kann bei guter Verträglichkeit bis zur Progression der Erkrankung fortgeführt werden (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rucaparib (Rubraca [®] , Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high- grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.	Kontinuierlich ¹	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: PLD			
PLD	Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Platin- haltigen First-Line- Chemotherapie.	Zyklisch	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Topotecan			
Topotecan	Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie.	Zyklisch	70
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>¹: Die Behandlung sollte bis zur Progression der Grunderkrankung oder nicht akzeptabler Toxizität fortgeführt werden.</p> <p>Quelle: Fachinformation, SmPC (1-3)</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rucaparib (Rubraca®, Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.	365	600 mg (2 Tabletten à 300mg) zweimal täglich; entspr. Gesamtdosis von 1.200 mg täglich (4 Tabletten à 300mg)	DDD: 1.200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD, entspricht 438.000 mg bzw. 1.460 Tabletten à 300 mg

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: PLD				
PLD	Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.	13	87,5 mg (1 DSF à 50 mg 2 DSF à 20 mg)	DDD: 3 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.170 mg 13 DSF à 50 mg 26 DSF à 20 mg 13 Packungen à 1 DSF (50 mg) 26 Packungen à 1 DSF (20 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Topotecan				
Topotecan	Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie.	70	2,625 mg (1 DSF à 2 mg 1 DSF à 1 mg)	DDD: 0,65 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 210 mg 70 DSF à 2 mg 70 DSF à 1 mg 70 Packungen à 1 DSF (2 mg) 70 Packungen à 1 DSF (1 mg)
Quellen: (1-3) DDD: Defined Daily Dose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sind auf Basis der Empfehlungen aus den aktuellen Fachinformationen und den beschriebenen Behandlungstagen pro Patient pro Jahr kalkuliert (1-3).

Für Rucaparib liegt derzeit offiziell keine Defined Daily Dose (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) vor (4). Da Rucaparib laut Fachinformation unabhängig von der Körperoberfläche oder des Gewichts der Patientin zweimal täglich à 600 mg oral verabreicht wird, ergibt sich rechnerisch eine DDD von 1.200 mg. Durch die kontinuierliche Einnahme entspricht dies einem Verbrauch von 4 Tabletten à

300 mg an 365 Tagen im Jahr. Der Jahresdurchschnittsverbrauch (365 DDD) entspricht 438.000 mg, bzw. 1.460 Tabletten (3).

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien werden nach Quadratmeter KOF dosiert. Zur Berechnung der durchschnittlichen KOF pro Patientin wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht für Frauen des Mikrozensus 2013 hinzugezogen und die durchschnittliche KOF auf Basis der Formel nach Du Bois, D. und Du Bois, E.F. berechnet (5, 6). Dies entspricht der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise.

In Deutschland liegt das durchschnittliche Körpergewicht von erwachsenen Frauen bei 68,4 kg und die durchschnittliche Körpergröße bei 1,65 m (6). Die Kalkulation der KOF erfolgt anhand folgender Formel:

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

$$O = 68,4^{0,425} \times 165^{0,725} \times 0,007184$$

$$O = 1,75 \text{ m}^2$$

(O =KOF; G =Körpergewicht; H =Körpergröße)

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,75m² für Frauen auf Basis derer der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden kann.

PLD als Monotherapie wird laut Fachinformation in einer Dosis von 50 mg/m² KOF einmal alle vier Wochen als einstündige Infusion verabreicht (1). Pro Behandlung ergibt sich damit für eine erwachsene Patientin ein Verbrauch 87,5 mg PLD. Bei 13 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.375,5 mg PLD (ohne Verwurf), dies entspricht einem Verbrauch von 13 DSF à 50 mg und 26 DSF à 20 mg im Jahr, bzw. einer DSF à 50 mg und zwei DSF à 20 mg je Behandlungstag (Verwurf je Behandlung: 2,5 mg). Die DDD von PLD wird mit 3 mg angegeben (4)

Bei der Monotherapie mit Topotecan beträgt die empfohlene Dosierung 1,5mg/m² KOF je Gabe als 30-minütige Infusion. Damit ergibt sich je Behandlungstag ein Verbrauch von 2,625 mg Topotecan bei ein durchschnittlichen KOF von 1,75 m² (2). Auf Basis von 70 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 183,75 mg Topotecan (ohne Verwurf). Je Behandlungstag werden zwei DSF à 2 mg und eine DSF à 1 mg verbraucht (Verwurf je Behandlung: 0,375 mg), dies entspricht durchschnittlich 70 DSF à 2 mg und 70 DSF à 1 mg pro Jahr. Die DDD von Topotecan wird mit 0,65 mg angegeben (4).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese

angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Rucaparib (Rubraca®, Tabletten)	4.647,57 € (60 Tabletten à 300 mg)	4.383,65 € (1,77 € ¹ ; 262,15 € ²)
	4.647,57 € (60 Tabletten à 250 mg)	4.383,65 € (1,77 € ¹ ; 262,15 € ²)
	4.647,57 € (60 Tabletten à 200 mg)	4.383,65 € (1,77 € ¹ ; 262,15 € ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: PLD		
PLD (Caelyx®, DSF)	713,25 € (1 DSF à 20 mg)	672,60 € (1,77 € ¹ ; 38,88 € ²)
	1.799,65 € (1 DSF à 50 mg)	1.698,37 € (1,77 € ¹ ; 99,51 € ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Topotecan		
Topotecan (Topotecan medac®, DSF)	85,39 € (1 DSF à 1 mg)	80,09 € (1,77 € ¹ ; 3,53 € ²)
	160,66 € (1 DSF à 2 mg)	151,79 € (1,77 € ¹ ; 7,10 € ²)
Lauer-Taxe Stand am 21.02.2019		
¹ Apothekenrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung		
² Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers auf nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 und 1a SGB V (ohne Umsatzsteuer)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-11 zu den Kosten der Präparate für die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen und entsprechen dem Stand vom 21.02.2019 (Parallel- und Reimporte wurden nicht berücksichtigt). Die Kosten von Rucaparib werden voraussichtlich zum 01.03.2019 veröffentlicht. Die Angaben zu den Kosten pro Packung der Präparate nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße entsprechen jeweils den gelisteten Apothekenabgabepreisen in Euro.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro der Präparate ergeben sich dabei aus dem Apothekenabgabepreis der jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße reduziert um die Summe der Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmens und der Apotheke. Bei der Ermittlung der Kosten wurden die folgenden gesetzlichen Rabatte auf den Apothekenabgabepreis berücksichtigt:

- Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers auf nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 und 1a SGB V auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer
- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung

So ergibt sich bspw. für Rucaparib nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte Kosten in Höhe von 4.383,64 € pro Packung.

Tabelle 3-12: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit (in Euro)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Rucaparib (Rubraca®, Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

	mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Zweckmäßige Vergleichstherapie: PLD					
PLD	Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen First-Line-Chemotherapie.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parentalen Zubereitung	1	13	81,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Topotecan					
Topotecan	Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parentalen Zubereitung	5	70	81,00 €

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinaus bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen kalkuliert und als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Diese sind in Tabelle 3-12 als sonstige GKV-Leistungen nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) aufgeführt (7). Für die Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen können Zuschläge von maximal 81 € pro applikationsfertige Zubereitung anfallen, allerdings können diese Beträge in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des Apothekenverkaufspreises und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Laut Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation ist sowohl bei der Monotherapie mit PLD als auch bei der Behandlung mit Topotecan die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung erforderlich (1, 2). Für die Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung kann gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81 € abgerechnet werden (8).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rucaparib (Rubraca®, Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: PLD				
PLD	Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen First-Line-Chemotherapie.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Topotecan				
Topotecan	Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es sind nur solche Leistungen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Tabelle 3-13 aufgeführt, die zum einen regelhaft für alle Patientinnen empfohlen sind (bspw. keine Aufführung von Leistungen, welche in Zusammenhang mit individuell auftretenden unerwünschten Ereignissen stehen) und zum anderen Leistungen, die über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen (bspw. keine Aufführung der Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt). Für die Behandlung mit PLD sowie mit Topotecan ist gemäß dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) die Behandlung als intravenöse Infusion abrechnungsfähig. Bei Rucaparib hingegen ist die Untersuchung des großen Blutbildes erforderlich, welches ebenfalls gemäß EBM abrechnungsfähig ist. Aufgrund der dargestellten Definition der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wird auf die gesonderte Darstellung der abrechnungsfähigen Leistungen bei PLD, Topotecan und Rucaparib verzichtet und diese GKV-Leistungen werden lediglich im Text beschrieben.

Bei der Monotherapie mit PLD erfolgt die Behandlung als 60-minütige intravenöse Infusion, welche gemäß dem EBM 02101 (Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten) mit einem Betrag von 16,73 € abrechnungsfähig ist (9).

Auch bei der Behandlung von Topotecan als 30-minütige intravenöse Gabe ist für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten gemäß EBM 02100 ein Betrag von 6,07 € abrechnungsfähig (9).

Bei der Behandlung mit Rucaparib ist vor Behandlungsbeginn sowie monatlich während der Behandlung die Untersuchung des großen Blutbildes erforderlich. Die Kosten für die Erstellung des mechanisierten vollständigen Blutstatus sind gemäß EBM 32122 (enthaltend die Leistungen der Ziffern 32035, 32036, 32037, 32038, 32039, 32047, 32051, 32120, 32121 und 32125) abrechnungsfähig und belaufen sich auf 1,10 € (9).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel:</i>	
Rucaparib	Nicht zutreffend.
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>	
PLD	Nicht zutreffend.
Topotecan	Nicht zutreffend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/ Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rucaparib (Rubraca®, Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: PLD				
PLD	Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Topotecan				
Topotecan	Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rucaparib (Rubraca®, 300 mg Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.	Arzneimittelkosten 106.668,82 €	0 € – 10.133.537,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: PLD			
PLD	Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.	Arzneimittelkosten 39.566,41 €	0 € – 3.758.808,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Topotecan			
Topotecan	Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie.	Arzneimittelkosten 16.231,60 €	0 € – 1.542.002 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

¹ Zusatzkosten beinhalten die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, beträgt geschätzt weniger als 95 GKV-Patienten (siehe Kapitel 3.2.5). Der reale Versorgungsanteil von Rucaparib wird beeinflusst durch derzeitige Therapiealternativen, insbesondere durch die vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien PLD und Topotecan. Zusätzlich müssen Rucaparib-spezifische Faktoren in die Abschätzung einbezogen werden, darunter fallen beispielsweise Kontraindikationen, die Therapieabbruchrate und die individuellen Präferenzen der Patienten.

Rucaparib, als einziger zugelassener PARP-Inhibitor für die Behandlung von Patientinnen mit einem platin sensitiven, rezidivierten oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutation, die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien vorbehandelt wurden, ist in dieser sehr spezifischen Patientengruppe eine wertvolle Therapieoption. Die Patientinnen können oder wollen nicht mehr mit Platin-basierten Chemotherapien behandelt werden, wodurch lediglich nicht-Platin-basierte Therapien eine Alternative darstellen. Zusätzlich sind die Patientinnen bereits mit mindestens zwei Chemotherapien vorbehandelt und befinden sich damit in einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Die derzeitigen Therapieoptionen sind für diese Patientinnen nicht ausreichend. Mit Rucaparib wird für diese spezifische Zielpopulation eine Therapiealternative angeboten, die eine zielgerichtete Behandlung ermöglicht und auch dann eingesetzt werden kann, wenn Platin-haltige Chemotherapien nicht mehr eingesetzt werden können. Aufgrund seiner Eigenschaften stellt Rucaparib demnach im Gegensatz zu Chemotherapien eine zielgerichtete Therapie dar und adressiert den medizinischen Bedarf bei Hochrisikopatienten mit BRCA-mutierten Tumorzellen. PLD und Topotecan sind als

zweckmäßige Vergleichstherapien definiert, decken jedoch aufgrund ihres Labels eine wesentlich weitere Patientenpopulation ab. So werden diese bereits ab einer früheren Therapielinie und zum Teil nicht nur für platinvorbehandelte Patientinnen empfohlen.

Für Patientinnen, die nicht länger mit Platin-basierten Arzneimitteln behandelt werden können und daher über eingeschränkte Therapieoptionen verfügen, wird Rucaparib als wertvolle Therapieoption im deutschen Versorgungskontext betrachtet. Rucaparib stellt in dieser Indikation als erster Wirkstoff seiner Klasse eine innovative, zielgerichtete neue therapeutische Option dar, die es erlaubt, die oft schweren Nebenwirkungen von Kombinations-Chemotherapien zu umgehen. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass weitestgehend alle Patientinnen im definierten Anwendungsgebiet eine Therapie mit Rucaparib erhalten werden.

Eingeschränkt wird der Versorgungsanteil durch die in der Fachinformation beschriebenen Kontraindikationen. Patientinnen aus der Zielpopulation sollen nicht mit Rucaparib behandelt werden, wenn die Patientinnen

- eine mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung aufweisen;
- eine schwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, außer wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (In diesem Fall sollte die Patientin gewissenhaft hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden);
- eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteil haben;
- bereits eine vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor erhalten haben;
- stillen, schwanger bzw. im gebärfähigen Alter sind und während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden.

Derzeit sind jedoch keine belastbaren Daten vorhanden, auf deren Basis der durchschnittliche Anteil der Patientinnen mit Kontraindikation geschätzt werden kann.

Für die Kalkulation des Versorgungsanteils sollte außerdem der laut Fachinformation vorgesehene Zeitpunkt für ein Unterbrechen oder einen Abbruch der Therapie mit Rucaparib berücksichtigt werden. Dies ist indiziert, wenn die Patientinnen

- mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen (d.h. 3. oder 4. Grades CTCAE), wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, aufweisen, sofern dies als notwendig erachtet wird;
- erhöhte AST/ALT-Werte 1. bis 3. Grades aufweisen und eine Dosisunterbrechung als notwendig erachtet wird;

- andere mittelschwere bis schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen, aufweisen, welche nicht ausreichend mit einer entsprechenden symptomatischen Behandlung oder einer Dosisreduktion kontrolliert werden können;
- während der Therapie ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder akute myeloische Leukämie (AML) aufweisen.

In den Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A kam es nur in wenigen Fällen zu einem Therapieabbruch. So brachen insgesamt 8 Patientinnen mit BRCA-Mutation in der ARIEL2 Studie und 9 Patientinnen in der Studie10 Teil 2A im Rucaparib-Arm aufgrund unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen die Behandlung ab.

Es wird davon ausgegangen, dass aufgrund der Verabreichungsform (orale Gabe) und der späteren Therapielinie ein Großteil der Patientinnen im ambulanten Sektor versorgt werden kann.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der derzeitige Marktanteil für Rucaparib ist aufgrund der kurzen Zeit seit der Zulassung zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht exakt feststellbar. Auch eine Abschätzung von möglichen zukünftigen Einflüssen und die Veränderungen der Anteile und damit der Jahrestherapiekosten ist aus den beschriebenen Gründen mit Unsicherheit behaftet. Allerdings ist davon auszugehen, dass sich die Jahrestherapiekosten innerhalb des bereits mit einer großen Spanne angegebenen Rahmens bewegen werden (siehe Abschnitt 3.3.5).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstammen den Fachinformationen (1-3). Der Preis des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>, Stand: 01.02.2019) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte (Herstellerrabatt und Apothekenrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V; <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html> bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband vom 20. Juli 2013) berechnet. Kosten sonstiger GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog entnommen (9).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. Pegyliertes liposomales Doxorubicin. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Dezember 2017). 2017.
2. European Medicines Agency. Hycamtin_Topotecan_EPAR-Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand April 2018). 2018.
3. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels_kombiniert. 2019.
4. Defined Daily Dose (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Amtliche deutsche Fassung 2019. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. 2019.
5. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
6. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus- Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. 2013. 2014.
7. GKV-Spitzenverband. 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen vom 01.10.2009. Gültig ab 01.03.2016. 2016.
8. GKV-Spitzenverband. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 - Preisbildung für parentale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. . 2015.
9. (KBV). KB. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2018. 2018.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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.

Nachweis von BRCA-Mutationen

Vor der Einnahme von Rubraca müssen bei den Patientinnen anhand eines validierten Tests schädigende Keimbahn- bzw. somatische Mutationen des Brustkrebs-1(BRCA1)- oder Brustkrebs-2(BRCA2)-Gens nachgewiesen worden sein.

Dosierung

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.

Wenn eine Patientin nach der Einnahme von Rubraca erbricht, sollte die Patientin die Dosis nicht erneut einnehmen, sondern die nächste planmäßige Dosis einnehmen.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte die Patientin die nächste planmäßige Dosis Rubraca einnehmen.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen (d. h. 3. oder 4. Grades CTCAE), wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, können mit Dosisunterbrechungen und/ oder Dosisreduktionen behandelt werden.

Erhöhte Lebertransaminasewerte (Aspartat-Aminotransferase [AST] und/ oder Alanin-Aminotransferase [ALT]) treten frühzeitig während der Behandlung auf und klingen meist wieder ab. Erhöhte AST/ALT-Werte 1. bis 3. Grades können ohne Änderung der Rucaparib-

Dosis oder mit einer Behandlungsmodifikation (Dosisunterbrechung und/ oder -reduktion) behandelt werden. Nebenwirkungen 4. Grades erfordern eine Behandlungsmodifikation.

Andere, mittelschwere bis schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen können mit Dosisunterbrechungen und/ oder -reduktionen behandelt werden, sofern sie mit einer entsprechenden symptomatischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert sind.

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen

Dosisreduktion	Dosis
Anfangsdosis	600 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 300 mg)
Erste Dosisreduktion	500 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 250 mg)
Zweite Dosisreduktion	400 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 200 mg)
Dritte Dosisreduktion	300 mg zweimal täglich (zweimal täglich eine Tablette à 300 mg)

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Eine höhere Empfindlichkeit einiger älterer Patientinnen ≥ 65 Jahre gegenüber unerwünschten Ereignissen kann nicht ausgeschlossen werden. Klinische Daten zu Patientinnen im Alter von 75 Jahren oder darüber liegen nur in begrenztem Maße vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Klinische Daten zu Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur in begrenztem Maße vor. Daher wird Rucaparib nicht für die Anwendung bei Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine klinischen Daten zu Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor, daher wird Rucaparib nicht für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen. Rucaparib darf bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. In diesem Fall sollte die Patientin gewissenhaft hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rubraca bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Rubraca ist zum Einnehmen und kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dosen sollten mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden. Siehe Abschnitt 5.2.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

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.

Hämatologische Toxizität

Während der Behandlung mit Rucaparib werden möglicherweise Myelosuppressionsereignisse (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie) beobachtet. Diese werden meist erstmals nach 8-10 Wochen der Behandlung mit Rucaparib beobachtet. Diese Nebenwirkungen können mit einer routinemäßigen medizinischen Behandlung und/ oder in schwereren Fällen mit Dosisanpassung behandelt werden. Die Erstellung eines großen Blutbildes vor Beginn der Behandlung mit Rubraca und danach monatlich ist ratsam. Die Behandlung mit Rubraca darf erst begonnen werden, wenn die Patientinnen sich von den hämatologischen Toxizitäten infolge einer vorherigen Chemotherapie (\leq 1. Grades CTCAE) erholt haben. Es sollten unterstützende Therapiemaßnahmen zur Behandlung niedriger Blutzellzahlen erfolgen. Dazu zählen etwa die Anwendung von erythropoesestimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung von Anämie sowie von granulozytenkoloniestimulierenden Faktor zur Behandlung von Neutropenie. Rubraca sollte abgesetzt bzw. die Dosis sollte gemäß Tabelle 1 (siehe Abschnitt 4.2) reduziert und das Blutbild wöchentlich bis zum Abklingen der veränderten Messwerte überwacht werden. Wenn sich die Werte nach vier Wochen nicht bis auf Grad 1 CTCAE oder besser gebessert haben, sollte die Patientin für weitere Untersuchungen an einen Hämatologen überwiesen werden.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie (MDS/AML) wurden gelegentlich bei Patientinnen berichtet, die mit Rucaparib behandelt wurden. Die Dauer der Therapie mit Rucaparib bei Patientinnen, die ein MDS bzw. eine AML entwickelt haben, reichte von weniger als 1 Monat bis zu etwa 29 Monaten. Bei Verdacht auf MDS/AML sollte die Patientin für

weitere Untersuchungen wie Knochenmarkuntersuchung und Blutuntersuchung zur Zytogenetik an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn sich die MDS/AML-Diagnose nach der Untersuchung auf anhaltende hämatologische Toxizität bestätigt, muss Rubraca abgesetzt werden.

Lichtempfindlichkeit

Bei Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden, wurde eine erhöhte Lichtempfindlichkeit festgestellt. Patientinnen sollten den Aufenthalt in direktem Sonnenlicht vermeiden, da sie während der Behandlung mit Rucaparib ein höheres Risiko für einen Sonnenbrand aufweisen. Beim Aufenthalt im Freien sollten Patientinnen eine Kopfbedeckung und schützende Kleidung tragen sowie Sonnenschutzmittel und Lippenbalsam mit einem Lichtschutzfaktor (LSF) von mindestens 50 anwenden.

Gastrointestinale Toxizitäten

Gastrointestinale Toxizitäten (Übelkeit und Erbrechen) werden mit Rucaparib häufig berichtet. Sie weisen meist einen geringen Grad (1. oder 2. Grad CTCAE) auf und können mit Dosisreduktionen (siehe Tabelle 1) oder Dosisunterbrechungen behandelt werden. Antiemetika wie 5-HT₃-Antagonisten, Dexamethason, Aprepitant und Fosaprepitant können zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen angewendet werden und auch vor Beginn der Behandlung mit Rubraca zur prophylaktischen (d. h. vorbeugenden) Behandlung in Betracht gezogen werden.

Embryofetale Toxizität

Rubraca kann bei Gabe in der Schwangerschaft, basierend auf seinem Wirkmechanismus und Ergebnissen aus Tierstudien, fetale Schäden verursachen. In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten führte die Gabe von Rucaparib während des Zeitraums der Organogenese bei Expositionen unterhalb der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 600 mg zwei Mal täglich zu einer embryofetalen Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft/Kontrazeption

Schwangere Frauen sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Dauer der Behandlung und bis sechs Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca wirksame Kontrazeptiva anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Rucaparib

Es wurden keine Enzyme identifiziert, die für die Verstoffwechslung von Rucaparib verantwortlich sind. *In-vitro*-Daten zeigten, dass CYP2D6 und in etwas geringerem Ausmaß

CYP1A2 und CYP3A4 Rucaparib metabolisieren können. Obwohl die durch CYP3A4 vermittelte Verstoffwechslung von Rucaparib *in vitro* langsam war, kann ein signifikanter Beitrag von CYP3A4 *in vivo* nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Verwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren ist Vorsicht geboten.

In vitro wurde gezeigt, dass Rucaparib ein Substrat von P-gp und BCRP ist. Eine Wirkung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren auf die Rucaparib-PK kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn Rucaparib gleichzeitig mit Arzneimitteln, die starke P-gp-Inhibitoren sind, gegeben wird, ist Vorsicht geboten.

Wirkungen von Rucaparib auf andere Arzneimittel

In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Krebspatienten wurden die Wirkungen von Steady-State-Rucaparib in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich auf CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A und P-gp mit oralen Einzeldosen empfindlicher Substrate (Koffein, S-Warfarin, Omeprazol, Midazolam bzw. Digoxin) beurteilt. Die Daten deuten darauf hin, dass Rucaparib ein moderater Inhibitor von CYP1A2 und ein schwacher Inhibitor von CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A ist. Rucaparib hemmt zudem marginal P-gp im Darm.

CYP1A2-Substrate

Rucaparib zeigte keine Wirkung auf den C_{max}-Wert von Koffein, während ein moderater Anstieg des AUC_{inf}-Werts von Koffein auf das 2,55-Fache beobachtet wurde (90 %-KI: 2,12, 3,08). Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die von CYP1A2 metabolisiert werden, insbesondere Arzneimitteln, die einen engen therapeutischen Index haben (z. B. Tizanidin, Theophyllin), können basierend auf entsprechender klinischer Überwachung Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

CYP2C9-Substrate

Rucaparib erhöhte den C_{max}-Wert von S-Warfarin auf das 1,05-Fache (90%-KI: 0,99 bis 1,12) bzw. den AUC_{0-96h}-Wert auf das 1,49-Fache (90%-KI: 1,40 bis 1,58). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die CYP2C9-Substrate mit einem engen therapeutischen Index sind (z. B. Warfarin, Phenytoin), können bei klinischer Indikation Dosisanpassungen in Betracht gezogen. Vorsicht ist geboten und bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin muss eine zusätzliche Überwachung der International Normalised Ratio (INR) in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Rucaparib ist eine Überwachung des therapeutischen Arzneimittelspiegels von Phenytoin in Betracht zu ziehen.

CYP2C19-Substrate

Rucaparib erhöhte den C_{max}-Wert von Omeprazol auf das 1,09-Fache (90%-KI: 0,93 bis 1,27) und den AUC_{inf}-Wert auf das 1,55-Fache (90%-KI: 1,32 bis 1,83). Das Risiko eines klinisch relevanten Effekts einer Begleitbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist wahrscheinlich gering (siehe Abschnitt 5.2). Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die CYP2C19-Substrate sind, wird eine Dosisanpassung nicht als notwendig erachtet.

CYP3A-Substrate

Rucaparib erhöhte den C_{max}-Wert von Midazolam auf das 1,13-Fache (90%-KI: 0,95 bis 1,36) und den AUC_{inf}-Wert auf das 1,38-Fache (90%-KI: 1,13 bis 1,69). Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einem engen therapeutischen Index sind (z. B. Alfentanil, Astemizol, Cisaprid, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin). Bei klinischer Indikation können je nach beobachteten Nebenwirkungen Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden. Wechselwirkungen zwischen Rucaparib und oralen Kontrazeptiva wurden nicht untersucht.

P-gp-Substrate

Rucaparib zeigte keine Wirkung auf den C_{max}-Wert von Digoxin, während ein marginaler Anstieg des AUC_{0-72h}-Werts auf das 1,20-Fache beobachtet wurde (90%-KI: 1,12 bis 1,29). Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind, wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Wechselwirkungen von Rucaparib mit anderen Enzymen und Transportern wurden *in vitro* beurteilt. Rucaparib ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C8, CYP2D6 und UGT1A1. Rucaparib regulierte bei klinisch relevanten Expositionen CYP2B6 in menschlichen Hepatozyten herunter. Rucaparib ist ein potenter Inhibitor von MATE1 und MATE2-K, ein moderater Inhibitor von OCT1 und ein schwacher Inhibitor von OCT2. Da die Inhibition dieser Transporter die Ausscheidung von Metformin über die Nieren erhöhen und die Aufnahme von Metformin über die Leber verringern könnte, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metformin mit Rucaparib Vorsicht geboten. Außerdem ist Rucaparib ein Inhibitor des BCRP mit einem IC₅₀-Wert, der auf eine potenzielle BCRP-Inhibition und erhöhte Expositionen von Arzneimitteln, die BCRP-Substrate sind (z. B. Rosuvastatin), hindeutet. Die klinische Relevanz einer UGT1A1-Inhibition durch Rucaparib ist nicht geklärt. 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/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber aufgeklärt werden, dass während der Anwendung von Rucaparib eine Schwangerschaft zu vermeiden ist. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, während der Behandlung und bis sechs Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca eine effektive Empfängnisverhütung anzuwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine bzw. nur sehr wenige Daten zur Anwendung von Rucaparib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf dem Wirkmechanismus und auf präklinischen Daten kann Rucaparib bei der Anwendung bei schwangeren Frauen den Fötus schädigen. Rubraca sollte während der

Schwangerschaft grundsätzlich nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Rucaparib. Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.

Stillzeit

Es gibt keine tierexperimentellen Studien zum Übergang von Rucaparib in die Muttermilch. Es ist nicht bekannt, ob Rucaparib bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Rubraca darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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 (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Rucaparib auf die menschliche Fertilität vor. Basierend auf Tierstudien kann eine Beeinflussung der Fertilität in durch die Anwendung von Rucaparib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3). Diese Schädigung könnte durch den Wirkmechanismus von Rucaparib bedingt sein.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rubraca hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus. Patientinnen, die während der Behandlung mit Rubraca über Müdigkeit, Übelkeit oder Schwindel berichten, ist anzuraten, beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8) vorsichtig zu sein.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die bei ≥ 20 % der mit Rucaparib behandelten Patientinnen auftraten, waren Müdigkeit/Asthenie, Übelkeit, erhöhte Kreatininwerte, erhöhte ALT-Werte, erhöhte AST-Werte, Erbrechen, Anämie, verminderter Appetit, Dysgeusie, Diarrhoe und Thrombozytopenie. Die Nebenwirkungen waren mehrheitlich leicht bis mittelschwer (1. oder 2. Grades). Nebenwirkungen \geq Grad 3, die bei > 5 % der Patientinnen auftraten, waren Anämie (23%), erhöhte ALT-Werte (10%), Müdigkeit/Asthenie (9%), Neutropenie (9%) und Thrombozytopenie (5%). Die einzige schwerwiegende Nebenwirkung, die bei > 2 % der Patientinnen auftrat, war Anämie (5%). Nebenwirkungen, die am häufigsten zu Dosisreduktionen oder -unterbrechungen führten, waren Anämie (22%), Müdigkeit/Asthenie (19%) und Übelkeit (15%). Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Absetzen führten, traten bei

8% der Patientinnen auf, wobei Asthenie/Müdigkeit die häufigste Nebenwirkung war, die zu dauerhaftem Absetzen führte.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) auf der Ebene des bevorzugten Begriffes aufgeführt. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 umfasst Daten, die aus den einarmigen klinischen Studien, Studie 10, ARIEL2 und RUCAPANC, gewonnen wurden, mit Ausnahme von MDS/AML, wofür Daten aus der Datenbank zur Gesamtsicherheit hinzugezogen wurden, die 1.077 Patientinnen aus allen bisher durchgeführten klinischen Studien zu Rucaparib umfasst.

Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse

	Nebenwirkungen	Nebenwirkungen
MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit bei CTCAE 3. Grades oder und höher
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich Myelodysplastisches Syndrom/ Akute myeloische Leukämie ^a	Gelegentlich Myelodysplastisches Syndrom/ Akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Anämie ^b , Thrombozytopenie ^b , Neutropenie ^b , Häufig Leukopenie ^b , Lymphopenie ^b Gelegentlich Febrile Neutropenie	Sehr häufig Anämie ^b Häufig Thrombozytopenie ^b , Neutropenie ^b Gelegentlich Leukopenie ^b , febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit, erhöhtes Kreatinin im Blut Häufig Hypercholesterinämie ^b	Häufig Verminderter Appetit Gelegentlich Erhöhtes Kreatinin im Blut, Hypercholesterinämie ^b
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Dysgeusie, Schwindel	Gelegentlich Dysgeusie, Schwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Dyspnoe	Gelegentlich Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit Häufig Dyspepsie	Häufig Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase Häufig Erhöhte Transaminasen	Häufig Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase Gelegentlich Erhöhte Transaminasen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Lichtempfindlichkeitsreaktion Häufig Hautausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus ^c Gelegentlich Erythematöser Ausschlag, Dermatitis, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	Gelegentlich Hautausschlag, makulopapulöser Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Müdigkeit ^d Häufig Fieber	Häufig Müdigkeit ^d
^a Die MDS/AML-Rate basiert auf der gesamten Patientenpopulation von 1.077, die eine Dosis orales Rucaparib erhalten haben. ^b Umfasst Laborbefunde ^c Umfasst Pruritus und generalisierten Pruritus ^d Umfasst Müdigkeit und Asthenie		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Hämatologische Nebenwirkungen aller CTCAE-Grade von Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie wurden bei 42%, 26% bzw. 16% der Patientinnen berichtet. Anämie und Thrombozytopenie führten bei 2,1% bzw. 1,8% der Patientinnen zum Absetzen. Nebenwirkungen 3. Grades oder höher CTCAE traten bei 23% (Anämie), 8% (Neutropenie) und 6% (Thrombozytopenie) der Patientinnen auf. Nebenwirkungen einer Myelosuppression 3. Grades oder höher traten meist später im Verlauf der Behandlung ein (nach 2 oder mehr Monaten). Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

MDS/AML sind schwerwiegende Nebenwirkungen, die gelegentlich auftreten: Rate von 0,5 % bei Patientinnen unter Behandlung und während der 28-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung sowie 1,3% bei allen Patientinnen, einschließlich während der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung (die Berechnung der Rate beruht auf der Sicherheitsgesamtpopulation aus 1.321 Patientinnen, die in allen klinischen Studien mindestens eine Dosis orales Rucaparib erhalten haben). Die Dauer der Therapie mit Rucaparib bei Patientinnen, die ein MDS bzw. eine AML entwickelt haben, reichte von weniger als 1 Monat bis zu etwa 29 Monaten. Die Fälle waren typisch für sekundäres MDS bzw. durch Krebstherapie

bedingte AML. Alle Patientinnen wiesen Faktoren auf, die potenziell die Entwicklung von MDS/AML begünstigen. In allen Fällen hatten die Patientinnen zuvor Platin-haltige Chemotherapieregimes und/oder DNA-schädigende Wirkstoffe erhalten. Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

Gastrointestinale Toxizitäten

Erbrechen und Übelkeit wurden jeweils bei 42% und 77% der Patientinnen berichtet und waren meist von geringem Grad (1. bis 3. Grades CTCAE). Schmerzen des Abdomens (als kombinierter Begriff für Schmerzen des Abdomens, Schmerzen des unteren Abdomens, Schmerzen des oberen Abdomens) wurden bei 40,1% der mit Rucaparib behandelten Patientinnen, trat aber auch sehr häufig (3%) bei Placebo-behandelten Patientinnen auf, höchstwahrscheinlich im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Erkrankung. Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

Lichtempfindlichkeit

Lichtempfindlichkeit wurde bei 13% der Patientinnen als Hautreaktion geringen Grades berichtet (1. oder 2. Grades CTCAE) und von 2 (0,2%) der Patientinnen als CTCAE-Grad ≥ 3 . Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

Aminotransferase-Anstiege im Serum

Auf erhöhte Aminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte zurückzuführende Ereignisse wurden bei 38 % (alle Schweregrade) und 11% (CTCAE-Grad ≥ 3) der Patientinnen beobachtet. Diese Ereignisse traten innerhalb der ersten Wochen der Behandlung mit Rucaparib auf, waren reversibel und gingen nur selten mit Bilirubinanstiegen einher. Erhöhte ALT-Werte wurden bei 34,8% (alle Schweregrade) und 9,9% (\geq CTCAE-Grad 3) der Patientinnen, erhöhte AST-Werte bei 31,4% (alle Schweregrade) und 2,8% (\geq CTCAE-Grad 3) beobachtet. Erhöhte ALT- und AST-Werte traten bei 28,6% (alle Schweregrade) und 2,1% (\geq CTCAE-Grad 3) der Patientinnen auf. Keines dieser Ereignisse erfüllte die Kriterien von Hy's Gesetz für eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung. AST/ALT-Anstiege müssen gegebenenfalls durch Therapieunterbrechungen und/oder Dosisreduzierungen behandelt werden, wie in Tabelle 2 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2). Die meisten Patientinnen konnten die Behandlung mit Rucaparib mit oder ohne Behandlungsmodifikationen fortsetzen, ohne dass es zu einem Wiederauftreten abnormer Leberfunktionswerte vom Schweregrad ≥ 3 kam.

Erhöhte Kreatininwerte im Serum:

Serumkreatinin-Anstiege, vorwiegend leicht bis mittelschwer (1. oder 2. Grades CTCAE), wurden bei 20% der Patientinnen innerhalb der ersten Wochen der Behandlung mit Rucaparib beobachtet. Vier (0,4%) der Patientinnen berichteten eine Reaktion 3. Grades CTCAE. Anstiege des Serumkreatinins unter der Rucaparib-Behandlung sind eventuell auf die Inhibition

der renalen Transporter MATE1 und MATE2-K zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.5). Diese Anstiege des Serumkreatinins waren klinisch asymptomatisch.

Ältere Patienten

Bei Patientinnen ≥ 75 Jahre nahmen die Häufigkeiten einiger Nebenwirkungen zu: erhöhte Kreatininwerte im Blut (32%), Schwindel (20%), Pruritus (15%) und Gedächtnisstörungen (4%) wurden häufiger als bei Patientinnen < 75 Jahren (18%, 15%, 9% bzw. 1%) beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Untersuchungen der Pharmakokinetik von Rucaparib bei pädiatrischen Patientinnen durchgeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Annex IIb des EPAR finden sich folgende Angaben zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ (1):

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIc genannt (1):

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und in der im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union an festgelegten Stichtagen (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR zu Rucaparib enthält keinen Anhang IV, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Annex IId des EPAR finden sich folgende Angaben zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Ein aktualisierter RMP wurde zum 22. März 2018 vorgelegt (1, 2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der deutschen Fachinformation, dem EPAR und den gesonderten EPAR-Produktinformationen entnommen worden (1).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels_kombiniert. 2019.
2. Clovis Oncology. Risk Management Plan - Rubraca. 2018.