

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rucaparib (Rubraca®)

pharmaand GmbH

Modul 3 A

Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

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

Stand: 13.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	55
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	56
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	57
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	67
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	73
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	85
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	89
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	95
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	96
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	96
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	109
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	109
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	110
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	111
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	111
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	111
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	112
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	116

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Die duale Einteilung von Ovarialkarzinomen nach Kurman und Shah (20)	20
Tabelle 3-2: Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2019.....	32
Tabelle 3-3: Prognostizierte Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2020 bis 2024.....	33
Tabelle 3-4: Inzidenz der bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2019	34
Tabelle 3-5: Prognostizierte Inzidenz der bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane in Deutschland in den Jahren 2020 bis 2024 ...	35
Tabelle 3-6: Inzidenz der ICD-10 Codes C57 und C57.0 nach Bundesländern	36
Tabelle 3-7: Prognostizierte Inzidenz des Eileiterkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2020 bis 2024.....	38
Tabelle 3-8: Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Retroperitoneums und des Peritoneums bei Frauen in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2019.....	38
Tabelle 3-9: Prognostizierte Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Retroperitoneums und des Peritoneums bei Frauen in Deutschland in den Jahren 2020 bis 2024	40
Tabelle 3-10: Inzidenz der ICD-10 Codes C48 und C48.2 bei Frauen nach Bundesländern ..	40
Tabelle 3-11: Prognostizierte Inzidenz des primären Peritonealkarzinoms bei Frauen in Deutschland in den Jahren 2019 bis 2024.....	42
Tabelle 3-12: Prognostizierte Inzidenz des Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms bei Frauen in Deutschland im Jahr 2024	42
Tabelle 3-13: Charakteristika der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in der Studie QS-OVAR.....	44
Tabelle 3-14: Versorgungsrealität der Erstlinien-Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im Jahr 2016.....	45
Tabelle 3-15: Ansprechrate auf eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie	46
Tabelle 3-16: Inzidenz der Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet im Jahr 2024	47
Tabelle 3-17: 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2019.....	49
Tabelle 3-18: 5-Jahres-Prävalenz der Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet im Jahr 2024	50
Tabelle 3-19: Prognose der Inzidenz der Zielpopulation in der GKV in den nächsten fünf Jahren	52
Tabelle 3-20: Anteil der Inzidenz des neu diagnostizierten Ovarialkarzinoms an der Inzidenz des neu diagnostizierten Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom in den nächsten fünf Jahren	54

Tabelle 3-21: Prognose der Prävalenz des neu diagnostizierten Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinoms in den nächsten fünf Jahren	54
Tabelle 3-22: Prognose der Prävalenz der Zielpopulation in der GKV in den nächsten fünf Jahren	55
Tabelle 3-23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	56
Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	57
Tabelle 3-25: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-26: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-27: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-28: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	83
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	84
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	86
Tabelle 3-33: Empfohlene Dosisanpassungen	97
Tabelle 3-34: Behandlung therapiebedingter AST/ALT-Erhöhungen.....	98
Tabelle 3-35: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-SOC Nebenwirkungen	105
Tabelle 3-36: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	110
Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	112

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schrittweises Vorgehen zur Ableitung der Inzidenz der Zielpopulation für eine Behandlung mit Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet	31
Abbildung 3-2: Schrittweises Vorgehen zur Ableitung der Prävalenz der Zielpopulation für eine Behandlung mit Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT ₃	Serotoninrezeptor
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AML	Akute myeloische Leukämie
AMWF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRCA1/2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (engl. breast cancer susceptibility gene) 1, 2
Bzw.	Beziehungsweise
CL _{cr}	Kreatininclearance
CR	Vollständiges Ansprechen (engl. complete response)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (engl. common terminology criteria of adverse events)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
d. h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.

Abkürzung	Bedeutung
Ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (engl. international classification of diseases, tenth revision)
INR	International Normalised Ratio
IU	International Unit
JTK	Jahrestherapiekosten
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
LSF	Lichtschutzfaktor
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (engl. Marketing authorisation holder)
MATE1	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 1-Transporter (engl. multidrug and toxin extrusion 1)
MATE2-k	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 2-Transporter (engl. multidrug and toxin extrusion 2 – Kidney)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
µl	Mikroliter
mmol	Millimol
NRW	Nordrhein-Westfalen
OCT1/2	Organo-Kation-Transporter 1 und 2 (engl. organic cation transporters 1 and 2)
OeGHO	Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie
ORR	Objektive Ansprechrate (engl. objective response rate)
P-gp	P-Glykoprotein
PAES	Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (engl. post-authorisation efficacy study)
PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase
PPI	Protonenpumpeninhibitoren

Abkürzung	Bedeutung
PR	Partielles Ansprechen (engl. partial response)
PSURs	Periodic Safety Update Reports
QS-OVAR	Qualitätssicherung Ovar (Studie)
RMP	Risikomanagement-Plan
RKI	Robert Koch-Institut
SGHSSH	Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie
SGMO	Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (engl. system organ class)
TNM-Klassifikation	Tumor, Nodus, Metastasen (Klassifikation)
UGT1A1	UDP Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1
ULN	Oberer Normalwert (engl. upper limit of normal)
VerfO	Verfahrensordnung
z.B.	Zum Beispiel
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Rubraca[®] wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine **patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:**

- Bevacizumab
- Olaparib
- Niraparib
- Olaparib in Kombination mit Bevacizumab

Angesichts der Empfehlungen der Leitlinien sowie der Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften lässt sich festhalten, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Therapieoption anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen ist (2, 3). Vielmehr erfolgt die Therapieentscheidung anhand der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität, in Anlehnung an Einschränkungen aus dem jeweiligen Zulassungsstatus der benannten Therapieoptionen:

Bevacizumab wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem, was früher eintritt, angewendet (4).

Olaparib wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben (5).

Niraparib wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben (6).

Olaparib in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) 3 assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität (5).

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-213) gemäß § 8 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®) wurde am 13. Oktober 2023 von der Geschäftsstelle des gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt (2).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bevacizumab
- Olaparib
- Niraparib
- Olaparib in Kombination mit Bevacizumab

Unter Berücksichtigung:

- der Vortherapie
- des Vorliegens einer BRCA1/2-Mutation
- des Vorliegens einer genomischen Instabilität

Aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen für den Einsatz von Niraparib, Olaparib (in Kombination mit Bevacizumab) und Bevacizumab in der Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen epithelialen *high-grade* Ovarialkarzinoms (mit Ansprechen nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie), erfolgte unter Berücksichtigung der molekularzytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung und der erfolgten Vortherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet die Benennung einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl der genannten Optionen als zVT (2).

Im Rahmen der als zVT bestimmten patientenindividuellen Therapie werden Olaparib als Monotherapie sowie Niraparib bezüglich der Vortherapie jeweils nach einer vorangegangenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab als zweckmäßige Therapieoptionen angesehen (2). Darüber hinaus sind angesichts der Empfehlungen der

Leitlinien sowie der Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Therapieoption anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen, es ist primär der spezifische Zulassungsstatus zu berücksichtigen (2, 3).

Die Geschäftsstelle des G-BA formulierte zudem im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-213) vom 13. Oktober 2023 im Kontext der Festlegung der zVT, folgende Erwartung an eine dieser Nutzenbewertung zugrunde zu legenden Studie:

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien (Vortherapie/BRCA-Mutation/genomische Instabilität) ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (Randomisierung) erfolgen. [...] Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen (2).

Die pharmaand GmbH stimmt mit der Entscheidung des G-BA überein und benennt eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der benannten Therapien und Auswahlkriterien als zweckmäßige Vergleichstherapie von Rucaparib (Rubraca®) im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Beratungsgespräch mit Erörterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat am 13. Oktober 2023 stattgefunden. Die pharmaand GmbH stimmt unter der Berücksichtigung der Kriterien 1 bis 4 mit der Bestimmung einer patientenindividuellen Therapie, bestehend aus einer Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib sowie Olaparib in Kombination mit Bevacizumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität als geeigneter zVT, mit dem G-BA überein (2).

Ebenfalls stimmt die pharmaand GmbH mit der Einschätzung des G-BA und in Einklang mit den aktuellen Leitlinien überein, dass beobachtendes Abwarten ohne jegliche medikamentöse

Therapie nicht mehr dem derzeitigen Behandlungsstandard entspricht und somit nicht als Teil der zVT in Frage kommt:

Infolge einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie liegt laut den nationalen S3-Leitlinien eine „sollte“ Empfehlung (Empfehlungsgrad B) für eine Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen (FIGO-Stadium III und IV) Ovarialkarzinoms vor. Für eine solche Erhaltungstherapie können gemäß Leitlinien ein PARP-Inhibitor, Bevacizumab oder eine Kombination aus PARP-Inhibitor und Bevacizumab eingesetzt werden. Der Einsatz einer Erhaltungstherapie wird mit hohem Empfehlungsgrad angeraten, wobei im Empfehlungsgrad nicht zwischen den verfügbaren Wirkstoffen unterschieden wird (3).

Diese Einschätzung deckt sich mit den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO), in denen ebenfalls eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor als Monotherapie, oder mit einem PARP-Inhibitor in Kombination mit Bevacizumab empfohlen wird (7). Innerhalb des ASCO Guideline Rapid Recommendation Updates hat die American Society of Clinical Oncology (ASCO) am 23. September 2022 neue Empfehlungen für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem neu diagnostizierten, fortgeschrittenen (FIGO-Stadium III und IV) Ovarialkarzinom, die ein komplettes oder partielles Ansprechen auf eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie zeigen, veröffentlicht. Für eine Erhaltungstherapie von neu diagnostizierten Ovarialkarzinomen wird der Einsatz von PARP-Inhibitoren, wie Olaparib und Niraparib, empfohlen (8).

Im Juli 2023 wurde zudem eine Aktualisierung der Onkopedia-Leitlinie für das Ovarialkarzinom unter der Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie (SGHSSH) und der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) veröffentlicht. In dieser wird für die Erhaltungstherapie eines neu-diagnostizierten Ovarialkarzinoms im Stadium III und IV mit partieller oder kompletter Remission nach Chemotherapie in Abhängigkeit des jeweiligen Zulassungsstatus die Behandlung mit Bevacizumab bzw. den PARP-Inhibitoren Olaparib oder Niraparib oder die Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab empfohlen. Zugleich wird die grundsätzliche Durchführung einer Erhaltungstherapie, im Einklang mit dem aktuellen medizinischen Stand, als „Behandlungsstandard“ ausgewiesen (9).

Ein beobachtendes Abwarten zählt daher aus Sicht der pharmaand GmbH und in Übereinstimmung mit dem G-BA nicht mehr zum gegenwärtigen Therapiestandard in der Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (2) und ist somit nicht als Bestandteil der zVT zu betrachten.

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.

Das Anwendungsgebiet von Rucaparib, sowie die Informationen zu den Anwendungsgebieten und den hiermit verbundenen Einsatzbeschränkungen und Auswahlkriterien der therapeutischen Optionen innerhalb der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 sind den entsprechenden Produkt- und Fachinformationen entnommen (1, 5, 6, 10), sowie aus der Niederschrift und Evidenzsynopse zum stattgehabten G-BA Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-213) nach § 8 AM-NutzenV vom 13. Oktober 2023, als auch aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien. (2, 3, 8, 9).

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. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Rubraca® EMEA/H/-20/1518/C/4272/0033 (Stand 11/2023). 2023.
2. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-213. 2023.
3. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1. 2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-035OL.html>.
4. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Avastin® EMEA/H/C/000582-IB/0129/G (Stand 03/2023). 2023.
5. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Lynparza® - EMEA/H/C/003726 - IA/0052 (Stand 09/2023). 2023.
6. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Zejula - EMEA/H/C/004249 - R/0034 (Stand 11/2023). 2023.
7. 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.
8. Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC, Panel PlitMoOCGE. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. 2022;40(33):3878-81.
9. Busse A, Denkert C, Harter P, Kraywinkel K, Lüftner D, Schmalfeldt B, et al. Leitlinie Ovarialkarzinom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V; 2023 Juli 2023.
10. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Aybintio® EMEA/H/C/005106 - IB/0017 (Stand 04/2023). 2023.

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.

Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke, die mit einer schlechten Prognose verbunden ist

Das Ovarialkarzinom stellt nach Brustkrebs die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (1), die insgesamt 3,1 % aller malignen Neoplasmen bei Frauen und 5,1 % aller Krebssterbefälle in Deutschland ausmacht (2). Durch den anfänglich symptomfreien bzw. nur unspezifisch symptomatischen Verlauf der Erkrankung wird die richtige Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Stadien (ca. 70 % im FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadium III/IV) gestellt (1-3). Zu diesem Zeitpunkt ist eine kurative Therapie oft nicht mehr möglich. Nach Erstdiagnose erhalten die Patientinnen eine operative Tumoresektion und eine meist platinbasierte Erstlinientherapie. Danach erleiden sie häufig lebenslang wiederkehrende Rezidive. Diese werden, angepasst an die Eigenschaften des Tumors, mit intensiven, platinbasierten oder nicht-platinbasierten (Kombinations-) Therapien behandelt, die eine hohe Belastung für die Patientinnen darstellen. Dennoch zeigt das Ovarialkarzinom im Vergleich zu anderen gynäkologischen Krebserkrankungen eine schlechtere Prognose: Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate bei Ovarialkarzinomen liegt in Deutschland bei ca. 40 % (2, 3), während beispielsweise das absolute 5-Jahres-Überleben bei Gebärmutterhalskrebs bei 62 % und bei Brustdrüsenkrebs bei 79 % liegt (2). Die Erkrankungsraten beim Ovarialkarzinom steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 69 Jahren (2).

Das Ovarialkarzinom, die Karzinome der Eileiter (Tuben) und des Peritoneums werden nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse aufgrund ihres gleichen epithelialen Ursprungs, der vergleichbaren Molekularpathologie und klinischen Charakteristika als eine Tumorentität verstanden (4). Diese Einordnung entspricht ebenfalls der aktualisierten FIGO- sowie TNM (Tumor, Nodus, Metastasen) -Klassifikation und den aktuell geltenden Leitlinien, in denen Karzinome dieser drei anatomischen Regionen als eine Erkrankung zusammengefasst und behandelt werden (1, 3, 5, 6). Aus diesem Grund und aufgrund der gegenüber dem Ovarialkarzinom deutlich geringeren Inzidenz primärer Karzinome des Peritoneums und der Eileiter (siehe dazu Kapitel 3.2.2) erfolgt die weitere Beschreibung der Erkrankung vereinfacht unter Benennung des Ovarialkarzinoms.

Mutationen verschiedener Gene bedingen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms

Verschiedenste endogene und exogene Faktoren können die Akkumulation zufälliger Mutationen und eine chromosomale Reorganisation hervorrufen, welche zu genomischer Instabilität und Mutabilität sowie letztendlich zur Entwicklung der pathologischen Eigenschaften von Tumorzellen führen können (7).

Vor allem Trägerinnen einer *BRCA* (Breast Cancer associated gene)-Mutation weisen ein genetisch bedingtes erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Ovarialkarzinomen auf, damit verbunden ist außerdem ein früheres durchschnittliches Erkrankungsalter der betroffenen Patientinnen (8-10). Diesem erhöhtem Erkrankungsrisiko bei Vorliegen einer *BRCA*-Mutation liegt ein genetisch bedingter Ausfall eines DNA (Desoxyribonukleinsäure)-Reparaturmechanismus zugrunde, der zudem mit einer verstärkten Metastasenbildung und erhöhter Aggressivität eines aufgetretenen Tumors assoziiert ist (11, 12). Insbesondere Keimbahnmutationen der Gene *BRCA1/2* haben einen erheblichen Einfluss auf die Entstehung eines Ovarialkarzinoms. Zudem weisen ungefähr 10 - 21 % aller Patientinnen mit *high-grade* epithelalem Ovarialkarzinom somatische, d. h. erworbene Mutationen der *BRCA1* oder *BRCA2* Gene auf (13-16). Auch Mutationen einiger anderer Gene (z. B. *RAD51*, *ATR*, *ATM*, *EMSY*, *PALB2*, *PTEN*, *AURKA*) können eine entsprechende Defizienz in bestimmten DNA-Reparaturmechanismen bedingen und damit zu einer erblichen Veranlagung zur Entwicklung von Ovarialkarzinomen beitragen (8-10, 17-19) (siehe dazu Modul 2). Dies verdeutlicht, dass neben *BRCA*-Mutationen, obgleich sie bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms eine wichtige Rolle spielen, viele weitere Mutationen oder eine Kombination von Mutationen zur Entstehung eines Ovarialkarzinoms beitragen können. Neben einer genetischen Prädisposition stellen hormonelle Aspekte, wie ein frühes Eintreten der Periode, Kinderlosigkeit, Eintritt der Menopause in einem Alter über 50 Jahren, sowie Infertilität, Risikofaktoren der Entwicklung von Ovarialkarzinomen dar (1, 3).

***High-grade* Tumore sind eine besonders aggressive Form des Ovarialkarzinoms, die sich schnell ausbreiten**

Für das Ovarialkarzinom existieren verschiedene Graduierungssysteme, anhand derer man verschiedene Grade des Ovarialkarzinoms unterscheidet (Tumorgrading), welche Rückschlüsse auf die Malignität des Tumors zulassen und entsprechend als prognostische Faktoren herangezogen werden können. Bei gleicher Genese und Histomorphologie werden die Karzinome von Ovar, Tube und Peritoneum nach WHO (World Health Organization) und FIGO gemeinsam klassifiziert (1).

Basierend auf der anatomischen Lokalisation des Tumorursprungs unterscheidet man verschiedene Histotypen von Ovarialkarzinomen (20, 21). Epitheliale Ovarialkarzinome machen ca. 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 (3). Neben der histologischen Klassifizierung können Ovarialkarzinome zudem einem bestimmten Grad zugeordnet werden (6, 22). Nach gegenwärtigem Konsensus sind die 5 häufigsten histologischen Typen des

Ovarialkarzinoms *high-grade* serös (HGSC), endometrioid (EC), klarzellig (CCC), *low-grade* serös (LGSC) und muzinös (MC) (1). Das Graduierungssystem der WHO unterscheidet drei Grade und bezieht die Architektur sowie die Zytologie des Tumors in die Beurteilung mit ein (1, 22). Ein Tumor des Grades 1 (G1) weist dabei eine ausgeprägte Differenzierung auf und wird als *low-grade* bezeichnet. Ein Grad 2 (G2)-Tumor ist durch eine mäßige Differenzierung gekennzeichnet, wobei die Graduierung als G2-Tumor beim Ovarialkarzinom nur beim endometrioiden Typ Anwendung findet. (1, 3). Ein Grad 3 (G3)-Tumor hingegen weist eine sehr geringe bis keine Differenzierung auf und wird als *high-grade* eingestuft. Seröse Ovarialkarzinome werden entweder als *low-grade* (G1)- oder *high-grade* (G3)-Tumore eingeordnet, der klarzellige Typ gilt hingegen nach der WHO-Klassifikation stets als G3-Tumor (1). Diese Einordnung ist essenziell, da *low-grade* Tumore (G1) eher langsam wachsen und weniger aggressiv sind, wohingegen sich *high-grade* Tumore (G3) durch schnelle Verbreitung über Gewebsgrenzen hinweg, schnelle Metastasenbildung und daher durch besondere Aggressivität auszeichnen. Diese Form des Tumorgradings ist daher einer der etablierten Faktoren, der zur Prognosestellung herangezogen wird (1, 3).

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 endometrioiden Ovarialkarzinome mit 10 % den zweithäufigsten Histotyp dar. Endometrioiden Ovarialkarzinome können sowohl vom *low-grade* als auch seltener vom *high-grade* Typ sein. Des Weiteren unterscheidet man klarzellige Ovarialkarzinome (10 %), die stets hochgradig verlaufen, sowie muzinöse Subtypen, für die keine einheitliche Graduierung besteht (1, 3).

Neben der dreistufigen Graduierung, verfolgen Kurman und Shih eine duale Einteilung der Ovarialkarzinome (20). Dieses Modell wurde erstmals im Jahr 2004 vorgeschlagen und hat seitdem breite Akzeptanz gefunden. Im Jahr 2014 wurde es von der WHO in ihren aktualisierten Klassifizierungsrichtlinien für Tumore der weiblichen Fortpflanzungsorgane offiziell anerkannt (3, 20). Typ I-Tumore (ca. 25 % entwickeln sich aus gutartigen extraovariellen Läsionen, die sich im Eierstock einnisten und anschließend eine bösartige Transformation durchlaufen können. 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 (20). Typ I-Tumore (ca. 25 %) sind häufig auf ein Organ begrenzt und umfassen überwiegend gut differenzierte Histotypen wie *low-grade* seröse Karzinome, (zumeist *low-grade*) endometrioiden Karzinome, muzinöse Karzinome, maligne Brenntumoren, aber auch die als *high-grade* geltenden klarzelligen Karzinome.

Typ II-Karzinome (ca. 75 %) sind hingegen überwiegend hochmaligne Tumore, die sich häufig aus intraepithelialen Karzinomen im Eileiter entwickeln und sich in der Folge als Karzinome ausbreiten, die den Eierstock und extraovarielle Bereiche mit einbeziehen. Sie verbreiten sich schnell und zeichnen sich durch hohe Aggressivität aus. Die Diagnose erfolgt häufig erst wenn der Tumor schon weit fortgeschritten ist und sich über das Ovar hinweg ausgebreitet hat (20). Typ II-Karzinome umfassen insbesondere *high-grade* seröse Karzinome, sowie hoch maligne

Karzinom und undifferenzierte Karzinome. Die große Mehrheit der Todesfälle beim Ovarialkarzinom ist durch Typ II-Tumore bedingt (20).

Tabelle 3-1: Die duale Einteilung von Ovarialkarzinomen nach Kurman und Shah (20)

Typ I-Tumore	Typ II-Tumore
<ul style="list-style-type: none"> • Zumeist <i>low-grade</i> und langsam wachsend • Schließen folgende Histotypen ein: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Low-grade</i> serös ○ Endometrioid (zumeist <i>low-grade</i>) ○ Muzinös (keine einheitliche Graduierung) ○ Klarzellige Karzinome (selten, aber gelten immer als <i>high-grade</i>) • Entstehen vermutlich durch schrittweise Entwicklung aus Borderline-Tumoren • Für gewöhnlich chromosomal stabil 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>High-grade</i> • Entwickeln sich schnell • Schließen folgende Histotypen ein: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>High-grade</i> serös ○ Karzinom (gelten als hoch maligne) ○ Undifferenzierte Karzinome (gelten als hoch maligne) • Keine erkennbaren Vorläufer im Ovar • weitverbreitete Veränderungen der Anzahl von DNA-Kopien

Neben Graduierungssystemen zur Einstufung der Tumormalignität helfen Stadiensysteme, die lokale Ausbreitung des Tumors im Körper zu kategorisieren (Staging) und das Fortschreiten der Krankheit zu quantifizieren. 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) (1, 3).

Stadiensysteme wie die TNM-Klassifikation (23) oder die FIGO-Klassifikation (6) 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 fortgeschrittenen 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 (6). Die Lunge ist befallen und in der Pleura können Tumorzellen nachgewiesen werden (6).

Patientinnen mit *BRCA*-Mutationen zeigen vornehmlich Ovarialkarzinome des *high-grade* serösen Typs (9, 13, 24). 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 (11, 12).

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

Die Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms erfolgt meist symptom basiert. In ca. 70 % 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 bedingen (3, 25). Dies ist im Besonderen der Fall, solange das Tumorwachstum nur auf die Ovarien begrenzt ist. Breitet sich der Tumor innerhalb des Beckens und des Oberbauchs aus, führt dies zu Völlegefühl, Blähungen, unklaren abdominellen Schmerzen, Bauchumfangszunahme und auch Zunahme der Miktionsfrequenz. Betroffene Patientinnen vermuten häufig zunächst eine gastrointestinale Ursache der Beschwerden, ehe sie einen Gynäkologen aufsuchen und dieser die geschilderte Symptomatik mit dem Verdacht auf ein Ovarialkarzinom in Verbindung bringt (1). Wird daraufhin ein Ovarialkarzinom diagnostiziert, hat es sich meist bereits über das Zwerchfell hinweg ausgebreitet (26). Im fortgeschrittenen Stadium leiden die Patientinnen unter abdominalen Schmerzen, starken gastrointestinalen Beschwerden, Aszites, Harndrang, vaginalen Blutungen und Fatigue, bis hin zu pleuralen Ergüssen und Atembeschwerden, wenn sich die Erkrankung bereits über das Zwerchfell hinweg ausgebreitet hat (1). Im Endstadium sind die Patientinnen durch den Tumor stark ausgezehrt und abgemagert.

Ein zusätzlicher Faktor, der zur meist erst späten Diagnose des Ovarialkarzinoms beiträgt, ist die niedrige Inzidenz dieser Erkrankung. Aufgrund derer werden keine Screening-Untersuchungen zur Früherkennung für die Normalbevölkerung empfohlen. Bei Frauen ab 50 Jahren und speziell Risikopatientinnen (bspw. mit einer Anamnese von Brust- und Eierstockkrebs und/oder Vorliegen einer *BRCA*-Mutation) werden bei wiederholtem Auftreten der beschriebenen Symptomatik weitere Untersuchungen empfohlen (1, 3).

Bei der Vermutung einer Tumorerkrankung werden zunächst gynäkologische Spiegelungen und Tastuntersuchungen durchgeführt, sowie ein transvaginaler Ultraschall. Nachfolgend kommen bildgebende Verfahren wie CT (Computertomographie), MRT (Magnetresonanztomographie) und PET (Positronenemissionstomographie) zur Detektion von Tumorerkrankungen zum Einsatz. Bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wird die Diagnose zudem durch das Auftreten von Aszites bestätigt, sowie durch ¹⁸F-Fluordeoxyglukose-PET, zur Detektion von peritonealen Tumorerkrankungen und Metastasen in den Lymphknoten (1, 3).

Innerhalb von 2 Jahren erleidet die Mehrheit der Patientinnen ein Rezidiv

Die Dauer bis zum ersten Rezidiv ist von vielen Faktoren abhängig.

Unter andere ausschlaggebend können beispielsweise die postoperativ verbleibende Krankheits- bzw. Tumorlast und das Ansprechen auf die Erstlinientherapie sein, das erste progressionsfreie Intervall beträgt meist 1,5 bis 2 Jahre (1, 3). Auch nach operativer Therapie und systemischer Primärtherapie erleiden 70 %-80 % der Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom innerhalb von 2 Jahren nach der Erstlinientherapie ein Tumorrezidiv (27). Ab der Diagnose eines Rezidivs ist das Ovarialkarzinom per Definition nicht mehr kurativ behandelbar (3).

Die Prognose des Ovarialkarzinoms ist insbesondere bei später Diagnose zumeist schlecht

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Ovarialkarzinompatientinnen in Deutschland beträgt derzeit ca. 40 % (2, 3). Eine Diagnose in einem frühen Stadium ist mit einer besseren Prognose verbunden (relative 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I: 88 %, relative 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium II: 79 %) (2). Die Prognose hängt neben Alter und Allgemeinzustand der Patientinnen außerdem vom Tumorstadium, Vorhandensein und Größe postoperativem Tumorrest, histologischem Typ des Tumors und dem Tumorgrading ab (1, 3).

Platinsensitive Tumore sind mit einer besseren Prognose assoziiert, sodass als Therapieziel eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, daneben aber auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zur Verbesserung der Lebensqualität angestrebt wird. Der Erhalt eines möglichst langen progressionsfreien Zeitintervalls, ermöglicht den Patientinnen nach Ansprechen auf eine Therapie einen längeren Zeitraum frei von belastenden Folge-Chemotherapien. Patientinnen mit platinresistenten Tumoren zeigen im Vergleich eine schlechtere Prognose, sodass häufig allein palliativ behandelt wird, mit dem Ziel die Tumorsymptomatik zu kontrollieren und die Lebensqualität der Patientinnen möglichst lang zu erhalten (1).

Charakterisierung der Zielpopulation

Rubraca® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) (28).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

In erster Therapielinie besteht die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms im Wesentlichen aus drei Bestandteilen: einer Operation, bei der so viel Tumorgewebe wie

möglich entfernt wird, gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie an die sich bei mindestens partiellem Ansprechen eine Erhaltungstherapie anschließt (1, 3).

Das Ziel der Primäroperation ist eine vollständige Resektion des Tumors, da die Prognose wesentlich vom Ausmaß des postoperativen Tumorrests abhängig ist

Eine zytoreduktive Debulking-Operation ist die primäre Maßnahme zur Behandlung des fortgeschrittenes Ovarialkarzinoms (1). Ziel des Debulking ist es, so viel Krebsgewebe wie möglich aus dem Unterleib der Patientin zu entfernen, denn die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen ist mit einem längeren Überleben assoziiert. Im Rahmen einer Metaanalyse mit mehr als 3000 Patientinnen, die in klinischen Phase III-Studien behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass eine makroskopische Komplettresektion das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen im Stadium IIB-IIIIB um ca. 60 Monate, im Stadium IIIC um ca. 47 Monate und selbst im Stadium IV um 30 Monate verlängert werden konnte (1, 3, 25). Patientinnen mit einem Resttumor < 1 cm haben zwar immer noch einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit einem Resttumor > 1 cm, dieser Überlebensvorteil ist aber geringfügiger verglichen zu einer erfolgreichen Komplettresektion (1).

Diese zytoreduktive Operation ist häufig sehr extensiv. Der Zugang erfolgt durch einen medianen Längsschnitt von Ende des Brustbeins bis hinunter zur Symphyse. Durch diesen Zugang können die pelvinen Organe entfernt werden, wie Uterus, beide Eierstöcke und Eileiter, während auch die Inspektion des gesamten weiteren Abdomens möglich ist. Dieses Vorgehen ist essenziell, da auf diese Art die finale Stadienbestimmung des Tumors durchgeführt wird. Bisher existiert keine apparative diagnostische Maßnahme, die ein operatives Tumor-Staging ersetzen könnte. Erst im Rahmen der primären Operation lässt sich die Operabilität eines Tumors und seiner Metastasen verlässlich einschätzen (1, 3). Darneingriffe sind bei der Operation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in mehr als der Hälfte der Fälle erforderlich. Die Resektion des befallenen Peritoneums ist ebenfalls regelmäßig notwendig, um Tumorfreiheit zu erreichen. Häufig sind auch Eingriffe im Oberbauch nötig z. B. in Form einer Splenektomie oder der Resektion von Leber(kapsel)metastasen. Insbesondere die Resektion von Metastasen im Bereich des Pankreas und der Leber erhöhen die Komplikationsrate des Eingriffs allerdings beträchtlich und sollten daher nur durchgeführt werden, wenn hierdurch Tumorfreiheit erzielt werden kann (1, 3, 25).

Aufgrund der Schwere des Eingriffs kann es zu Komplikationen, wie Nierenversagen, Leberversagen oder Pneumonie, kommen. Dennoch verbessert eine ausgedehnte Operation das Überleben der Patientinnen nach einem Jahr (29) und mehrere randomisierte kontrollierte klinische Studien und Beobachtungsstudien konnten einen Überlebensvorteil demonstrieren, der mit einer vollständigen zytoreduktiven Operation verbunden ist, dabei verbesserte eine vollständige Resektion des Tumors, sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben (29).

Eine platinbasierte Chemotherapie ist derzeit Bestandteil der Standardtherapie, die allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen für die Patientinnen verbunden ist

Auch wenn eine platinbasierte Chemotherapie derzeit die Standardbehandlungsoption für Patientinnen mit platinsensitiven fortgeschrittenem Ovarialkarzinom darstellt, stellt sie keine zielgerichtete Behandlung dar (1). Zwar werden Krebszellen mit Defekten in DNA-Reparaturmechanismen, wie sie beim Ovarialkarzinom häufig vorliegen, verstärkt durch platinbasierte Chemotherapeutika angegriffen, dennoch induziert eine solche Therapie grundsätzlich Erbgutschäden in allen Körperzellen der Patientinnen und führt somit zu einer umfassenden, nicht Krebs-spezifischen Zytotoxizität. Entsprechend sind platinbasierte Chemotherapien mit schweren Nebenwirkungen assoziiert und bergen zudem das Risiko der Entstehung einer weiteren Karzinose (30). Zu den toxischen Auswirkungen gehören: Myelosuppression, Schwindel, Übelkeit, Hautreaktion, Haarausfall, gastrointestinale Beschwerden sowie respiratorische, kardiovaskuläre und renale Komplikationen. Zudem treten häufig Hypersensitivitäten gegenüber platinbasierten Chemotherapien auf, die mit hochdosierten Steroiden oder Antihistaminika behandelt werden müssen. Hypersensitivitäten können zu irreversiblen Schäden (wie neuropathische Schmerzen, Parästhesie und Hörschäden) führen und damit verbunden zu starken Einschränkungen der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen (31-33). Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sollen für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Die Verabreichung von mehr als 6 Zyklen ist bei einer platinbasierten Chemotherapie aufgrund der erheblichen Zytotoxizität nicht zu empfehlen. Es ist ebenfalls möglich, dass die Chemotherapie beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten vor Beendigung der 6 Zyklen abgebrochen werden muss (1, 3).

Bevacizumab kann in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie eingesetzt werden, es darf allerdings maximal für einen Zeitraum von 15 Monaten verabreicht werden (1, 3).

In ca. 70 - 80 % der Fälle ist das Ovarialkarzinoms dennoch mit lebenslang wiederkehrenden Rezidiven verbunden, welche eine palliative Versorgung nötig machen (1, 3, 27).

Im Verlauf der Krankheit folgen die Rezidive immer schneller aufeinander und die Ansprechrate der Patientinnen reduziert sich mit jeder Therapielinie. Auch das Rezidiv-freie Intervall zwischen nachfolgenden Behandlungslinien reduziert sich kontinuierlich (32, 34, 35). Zusätzlich zur Tumorsymptomatik und den Belastungen durch die nachfolgenden Therapien, stellt die Angst vor der Wiederkehr des Ovarialkarzinoms und einem frühen Tod eine erhebliche Belastung für die Patientinnen dar (36-38). Hinzu kommen Einschränkungen ihrer physischen, sozialen, familiären und sexuellen Funktionen (einschließlich der Fruchtbarkeit) (36). 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 (39). Patientinnen mit Ovarialkarzinom leiden unter einer hohen psychosozialen Belastung, Angst und Depressionen (37, 40, 41). 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.

Erhaltungstherapien bieten die Möglichkeit ein Rezidiv so lange wie möglich hinauszuzögern oder gar zu verhindern

Eine Erhaltungstherapie kann zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen sowie die Zeitspanne bis zu einer Krankheitsprogression verlängern (42-47). Auf diese Weise ist es möglich, eine weitere, der Erstlinien-Chemotherapie folgende, belastende Zweitlinien-Therapie hinauszuzögern. Die Dauer des progressionsfreien Intervalls nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung hat dabei maßgeblichen Einfluss auf die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Folgetherapie (5). Dementsprechend erscheint es sinnvoll das Chemotherapie-freie Intervall durch Einsatz einer Erhaltungstherapie zu verlängern und damit einen Progress und eine damit verbundene erneute Chemotherapie hinauszuzögern (1, 3). Laut der aktuellen S3-Leitlinie von Mai 2022 und der Behandlungsempfehlungen der DGHO (deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie) von August 2023 sollte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, anschließend an eine Erstlinien platinbasierte Chemotherapie, eine solche Erhaltungstherapie erfolgen. Dafür können PARP (Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase)-Inhibitoren und/oder Bevacizumab eingesetzt werden (1, 3).

Für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem platinsensitivem Ovarialkarzinom waren in der Erstlinientherapie in Deutschland bislang zwei Arzneimittel aus der Klasse der PARP-Inhibitoren zugelassen, sowie der Angiogeneseinhibitor Bevacizumab.

Niraparib ist ein PARP-Inhibitor und wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben (48).

Olaparib ist ein PARP-Inhibitor und wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) *BRCA1/2*-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben (49).

Der Angiogeneseinhibitor Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel angewendet zur Primärbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet. Bevacizumab wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum

von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet (50).

Außerdem wird Olaparib in Kombination mit Bevacizumab angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der HRD (homologe Rekombinations-Defizienz) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine *BRCA1/2*-Mutation und/oder genomische Instabilität (49).

Bestehende Erhaltungstherapien unterliegen bedeutsamen, patientenindividuellen Limitationen: Rucaparib ist ein wirksamer PARP-Inhibitor mit spezifischen Behandlungsvorteilen

Aufgrund seines Wirkmechanismus stellt Rucaparib eine zielgerichtete Therapie dar (51). Wie auch Niraparib und Olaparib als weitere PARP-Inhibitoren führt auch Rucaparib durch die Inhibierung der enzymatischen Aktivität der PARPs und eine verstärkte Bildung an PARP-DNA-Komplexen zur Abnahme der genomischen Stabilität innerhalb der Tumorzellen. Die zunehmende genomische Instabilität geht primär mit der Akkumulation von DNA-Schäden, der beginnenden Apoptose und dem daraus resultierenden Zelltod der Tumorzellen einher. Für eine ausführliche Beschreibung des Wirkmechanismus wird auf Modul 2 verwiesen.

PARP-Inhibitoren unterscheiden sich in unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften, darunter ihrer PARP-Spezifität, der Stärke ihrer Bindungsaffinität, ihrer zum Teil allosterischen Wirkung mit Einfluss auf das PARP-Trapping, als auch der Fähigkeit weitere Moleküle, wie unterschiedliche Kinasen, zu binden und teils zu inhibieren (52, 53). So zeigt Niraparib eine vorwiegende Bindung von PARP-1 und PARP-2 innerhalb der PARP-Familie, während Rucaparib eine weitreichendere PARP-Bindungsaktivität aufweist (52). Während weiterhin in einer Untersuchung von klinisch bereits im Einsatz befindlicher PARP-Inhibitoren keine Kinase-Interaktionen für Olaparib gezeigt werden konnten, sind diese sowohl für Niraparib als auch Rucaparib belegt. Dabei werden jedoch jeweils andere Kinasen mit der stärksten Affinität gebunden und zum Teil auch inhibiert (52). So wurde für Rucaparib, nicht aber für Olaparib oder Niraparib ein inhibitorischer Einfluss auf die Kinase PIM3 gezeigt, welche wiederum als Proto-Onkogen beschrieben ist und die übersteigerte Zellproliferation in Tumorzellen fördern kann (52, 54). Es wird davon ausgegangen, dass nicht eine einzelne, sondern vielmehr das Zusammenspiel aller abweichenden pharmakologischen Eigenschaften zwischen den PARP-Inhibitoren zu Unterschieden in deren Wirksamkeit und des jeweils abweichenden, spezifischen Sicherheitsprofils führt (52, 53). Somit verbessert die Erweiterung der beiden bereits verfügbaren PARP-Inhibitoren durch Rucaparib in der vorliegenden Indikation die Möglichkeit der patientenindividuell bestmöglichen Auswahl des im Einzelfall bestgeeigneten PARP-Inhibitors. Dabei weist Rucaparib besondere Vorzüge gegenüber den bestehenden Alternativen auf, die im Folgenden noch weiter erläutert werden.

Gegenüber dem Anwendungsgebiet von Olaparib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem platin sensitivem Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben (nur bei Vorliegen einer *BRCA1/2*-Mutation zugelassen) zeichnet sich Rucaparib dadurch aus, dass wie zuvor beschrieben eine Wirksamkeit unabhängig des *BRCA*-Status und/oder der HR-Defizienz nachgewiesen ist (28, 49). Dies bedeutet, dass sowohl Patientinnen mit Defekten in *BRCA1/2* sowie anderen HRD-assoziierten Genen als auch Patientinnen ohne nachweisbare Defekte in der HR durch die Anwendung von Rucaparib profitieren können, sofern sie ein Ansprechen auf eine zuvor erfolgte platinhaltige Chemotherapie zeigten (28). Das bedeutet, dass eine Behandlung mit Rucaparib ohne zusätzliche notwendig werdende Tests (z. B. bezüglich HRD-Status) eingenommen werden kann (28).

Des Weiteren ist eine Therapie mit Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig von der zugrundeliegenden Histologie der Erkrankung möglich: Es dürfen Tumore aller Histologieklassen mit Rucaparib behandelt werden, ausgenommen sind lediglich nicht epitheliale Tumore (reine Sarkome) oder Ovarialtumore mit geringem Malignitätspotenzial (d. h. Borderline-Tumore) oder muzinöse Tumore (51). Zudem dürfen auch Patientinnen mit FIGO-Stadium III, die vor Beginn der platinbasierten Chemotherapie keine messbare Erkrankung (R0) zeigen, mit Rucaparib behandelt werden (51).

Eine Behandlung der Patientinnen mit Rucaparib kann außerdem unabhängig der Art (beidseitige Salpingo-Oophorektomie oder partiellen Omentektomie, vor Primäreingriff oder nach Intervall-Debulking) und des Ergebnisses der zytoreduktiven Operation durchgeführt werden (51).

Da das Erkrankungsalter des Ovarialkarzinoms im Median bei 69 Jahren liegt, ist altersbedingt das Risiko für Komorbiditäten wie Leber- oder Nierenstoffwechselstörungen erhöht, die gegebenenfalls medikamentös behandelt werden müssen (55). So liegt laut der Studie QS-OVAR, einer freiwilligen Qualitätssicherungsmaßnahme der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie), bei etwa einem Drittel der Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Deutschland eine therapierelevante Komorbidität vor (56). Da Olaparib primär über CYP (Cytochrom P) 3A-Isoenzyme verstoffwechselt wird, welche mit einer Vielzahl weiterer Medikamente wechselwirken, die als moderate bzw. starke CYP3A-Inhibitoren oder moderate bzw. starke CYP3A-Induktoren fungieren, ist die Gabe von Olaparib in Kombination mit Arzneimitteln dieser Art nicht empfohlen. Dazu zählen beispielsweise Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol und Verapamil (49). Rucaparib wird *in vivo* nur in geringem Ausmaß über CYP3A verstoffwechselt, wodurch eine Wechselwirkung mit CYP3A interferierenden Medikamenten nahezu ausgeschlossen ist, wodurch keine anfängliche Dosisreduktion bei Patientinnen mit starker oder mäßiger CYP3A4 hemmender Begleitmedikation erforderlich wird (55, 57). Zudem kann Rucaparib im Gegensatz zu Olaparib auch bei besonders vulnerablen Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ohne Reduktion der Startdosis eingesetzt werden (55, 57-59). Ähnlich verhält es sich bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion, auch hier kann Rucaparib,

im Gegensatz zu Niraparib, ohne Reduktion der Startdosis eingesetzt werden (60, 61). Des Weiteren wurde im August 2023 eine Änderung des Wortlauts in den Produktinformationen für Olaparib vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der PRAC (Pharmakovigilanz) der EMA (Europäischen Arzneimittel-Agentur) empfohlen: In den Kapiteln Warnhinweise und Nebenwirkungen wird nun auf die Gefahr einer Lebertoxizität hingewiesen (62).

Die Einschränkung der Einsetzbarkeit der PARP-Inhibitoren Niraparib und Olaparib bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist nicht nur hinsichtlich des medianen Erkrankungsalters von 69 Jahren und vorhandener Komorbiditäten problematisch, sondern auch im Hinblick auf die extensive Primäroperation zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, bei der beispielsweise die Resektion von Lebermetastasen die Gefahr für die Patientin erhöht eine postoperativ eingeschränkte Leberfunktion aufzuweisen (29).

In der ATHENA-MONO Studie erhielten mehr als 70 % der Patientinnen auch nach 12 Monaten unter Behandlung mit Rucaparib noch über 80 % der initialen Startdosis (63). Die mediane Dosisintensität von Rucaparib betrug 88 % (63). Die mediane Dosisintensität von Niraparib in der PRIMA Studie betrug 62,5 % (61, 64).

Niraparib verfügt über eine signifikante hämatologische Toxizität, die insbesondere die Gefahr einer Thrombozytopenie bedingt (3). Aufgrund dessen muss laut Fachinformation beim Einsatz von Niraparib während des ersten Monats das Blutbild vollumfänglich überwacht werden und die Startdosis gegebenenfalls angepasst werden (28). Eine solche Dosisanpassung (200 mg statt 300 mg Niraparib) schon zu Beginn der Therapie zeigte in klinischen Studien bei HR-profizienten Patientinnen allerdings einen geringeren Behandlungseffekt (48). Außerdem muss die Startdosis bei Patientinnen mit geringem Körpergewicht sowie Patientinnen mit eingeschränkten Thrombozytenausgangswerten reduziert werden, um unerwünschte Ereignisse gering zu halten (48, 61). Bei auftretenden Nebenwirkungen wird im Fall von Niraparib zunächst eine vollständige Unterbrechung der Therapie empfohlen und nach Wiederaufnahme erfolgt nach Auftreten erneuter unerwünschter Ereignisse eine Dosisreduktion um mindestens 33 % (von 300 mg auf 200 mg) bis 66 % (von 300 mg auf 100 mg) (48). Rucaparib kann in der Regel auch bei besonderen Patientinnengruppen ohne Anpassung der empfohlenen Startdosis verabreicht werden (28).

Bei Therapiebeginn mit bereits reduzierter Niraparib Startdosis (200 mg) ist nur noch eine Dosisreduktion möglich, was den Handlungsspielraum des Therapeuten deutlich einschränkt (61). Das Dosierungsregime und unterschiedliche Wirkstärken der zugelassenen Rucaparib-Tabletten ermöglichen flexibel abgestimmte Dosisanpassungen in drei unterschiedlichen Stufen, wie sie bei einem Auftreten unerwünschter Ereignisse notwendig werden können (28).

Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der an die VEGF (vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren) Rezeptoren 1 und 2 bindet und diese somit neutralisiert. VEGF ist ein bedeutsamer Faktor für die Vaskulo- und Angiogenese und Bevacizumab unterbindet somit dessen biologische Aktivität. Da Tumore über 1 mm Größe auf Blutgefäßneubildung angewiesen sind, kommt es zu einer Reduktion des Tumorwachstums durch eine reduzierte bzw. normalisierte Ausbildung des Gefäßsystems innerhalb des Tumors

(65, 66). Hieraus ergibt sich zugleich eine bedeutende Limitation für den Einsatz von Bevacizumab: Tumore, kleiner als 1 mm, sind nicht auf Gefäßbildung angewiesen und können somit nicht von Bevacizumab adressiert werden. Kleine Verbände maligner Zellen können weiter zirkulieren und sich ausbreiten, insbesondere eine Bevacizumab Monotherapie kann somit keine restlose Eindämmung der Krebszellen ermöglichen (65, 66). Außerdem ist eine Behandlung mit Bevacizumab aufgrund seines Wirkmechanismus mit einigen schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Dazu zählen laut Fachinformation unter anderem Magen-Darm-Perforationen, Blutungen, inklusive Einblutungen der Lunge, blutigem Husten und arterielle Thromboembolien (65). Da Rucaparib einen anderen Wirkmechanismus aufweist, sind unter dessen Einsatz auch keine derartigen, gehäuften, vaskulären Nebenwirkungen zu erwarten.

Durch Rucaparib als weiteren PARP-Inhibitor ist eine patientenindividuelle, bestmögliche Auswahl einer Erhaltungstherapie gegeben. Dadurch kann Rucaparib den noch offenen therapeutischen Bedarf decken

Die Durchführung einer Erhaltungstherapie nach einer Erstlinien Operation und platinbasierten Chemotherapie hat sich mittlerweile als Standard in der medizinischen Versorgung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinom etabliert (1, 3, 67). Eine Erhaltungstherapie ist essenziell, um die Zeitspanne bis zu einer Krankheitsprogression und gegebenenfalls das Gesamtüberleben zu verlängern (42-47). Das progressionsfreie Intervall hat dabei nicht nur maßgeblichen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung und die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Folgetherapie, sondern auch auf die mentale Gesundheit der Patientinnen, die durch Ängste vor Krankheitsprogression beeinträchtigt ist (5, 37, 40, 41).

Rucaparib bietet in diesem Feld eine zusätzliche Behandlungsoption mit einem PARP-Inhibitor, auch für Patientinnen, die mit den vorhandenen PARP-Inhibitoren nicht behandelt werden können. Rucaparib ist eine effektive Behandlungsoption auch für Patientinnen, die keine *BRCA1/2*- oder bekannte HRD-Mutation aufweisen (51). Rucaparib kann eingesetzt werden bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) (28). Zudem ist bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (28). Patientinnen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung können ebenfalls mit Rucaparib behandelt werden. müssen allerdings sorgfältig hinsichtlich Leberfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden (28). Auch bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (28).

Rucaparib zeigte in der Studie ATHENA-MONO ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches konsistent zu Studien mit Rucaparib in anderen Indikationen ist (28, 63, 68-70). Des Weiteren stellt Rucaparib eine effektive, wichtige Therapieoption für Patientinnen mit Begleiterkrankungen dar, welche die Einnahme von Medikamenten nötig machen, die mittels CYP3A-Enzymen verstoffwechselt werden. Darüber hinaus besitzt Rucaparib ein günstiges

Nebenwirkungsprofil und die Möglichkeit flexibler Dosisanpassungen ohne Wirkverlust. Rucaparib steigert außerdem die Flexibilität der behandelnden Ärzte bei der patientenindividuell besten Auswahl einer Erhaltungstherapie, was laut behandelnden Experten ein bedeutender und dringend benötigter Faktor bei der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms darstellt (71).

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Rubraca[®] ist zugelassen als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“ (28). Um innerhalb dieses Anwendungsgebietes die Zielpopulation für eine Behandlung mit Rucaparib möglichst genau und differenziert darstellen zu können, werden relevante Publikationen, Registerdaten und publizierte Analysen klinischer Studiendaten herangezogen. Alle Patientenzahlen und prozentualen Anteile werden mathematisch auf die nächste ganze Zahl gerundet.

3.2.3.1 Inzidenz der Erkrankung in Deutschland im Jahr 2024

Die Ableitung der inzidenten Zielpopulation erfolgt schrittweise wie in Abbildung 3-1 dargestellt.

- 1 Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom
- 2 Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, **fortgeschrittenem** Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom
- 3 Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem, **high-grade epitheliale** Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom
- 4 Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, **high-grade epitheliale** Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, **die eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten**
- 5 Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, **high-grade epitheliale** Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, **die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen**
- 6 Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, **high-grade epitheliale** Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen **in der GKV**

Abbildung 3-1: Schrittweises Vorgehen zur Ableitung der Inzidenz der Zielpopulation für eine Behandlung mit Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet

Schritt 1: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Rucaparib handelt es sich um eine Erhaltungstherapie nach zuvor erfolgter, platinbasierter Chemotherapie in der Erstlinie, d.h. einer Erhaltungstherapie von Patientinnen nach einer Erstdiagnose, weshalb für die Herleitung der Zielpopulation ausschließlich neu diagnostizierte Patientinnen (keine mit Rezidiv) berücksichtigt werden.

Für die Ermittlung der Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet muss eine Differenzierung der Fallzahlen für das Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinom vorgenommen werden. Hierfür werden neben dem ICD-10 Code C56 (bösartige Neubildungen des Ovars) die Sub-Codes C57.0 für bösartige Neubildungen der Tuba uterina [Fallopio], sowie C48.2 für bösartige Neubildungen des Peritoneums (nicht näher bezeichnet) betrachtet, um eine möglichst genaue und differenzierte Darstellung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet zu ermöglichen. Entsprechend wird Schritt 1 der Herleitung der Zielpopulation weiter in die Schritte 1a (Ovarialkarzinom), 1b (Eileiterkarzinom), 1c (primäres Peritonealkarzinom) und 1d (Summe aus 1a bis 1c) unterteilt.

Schritt 1a: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke und stellt nach Brustkrebs die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (1), die insgesamt 3,1 % aller malignen Neubildungen der Frauen und 5,1 % aller Krebssterbefälle bei Frauen in Deutschland ausmacht (2).

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 der Jahre 2017 und 2018 beruhen (2). Im Jahr 2018 stellte das Ovarialkarzinom mit 7.300 Neuerkrankungsfällen die achthäufigste bösartige Erkrankung bei Frauen in Deutschland dar, wobei das absolute 5-Jahres-Überleben bei etwa 39 % lag (2). Für das Jahr 2022 wird prognostiziert, dass 6.800 Frauen an einem Ovarialkarzinom erkranken werden (2). Zahlen für das Jahr 2023 liegen in der Publikation nicht vor.

Durch eine Datenbankabfrage beim ZfKD können die inzidenten Fallzahlen einschließlich ihrer Altersverteilung in den Jahren 2010 bis 2019 (vergangene 10 Jahre ab dem letzten verfügbaren Datenstand) ermittelt werden (Tabelle 3-2) (72, 73).

Tabelle 3-2: Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2019

Altersgruppe	Fallzahlen des ICD-10 Codes C56 nach Jahren									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
0-4	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
5-9	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	6	< 5	< 5
10-14	15	20	13	16	10	< 5	11	< 5	5	10
15-19	25	22	26	21	19	18	17	19	23	20
20-24	33	37	38	25	33	32	29	27	29	28
25-29	53	50	50	48	42	56	51	58	51	52
30-34	84	61	68	54	66	69	65	68	68	63
35-39	111	97	106	93	100	97	103	108	113	103
40-44	274	255	260	242	193	214	178	187	198	181
45-49	496	532	452	519	456	426	369	406	340	299
50-54	659	630	571	681	649	698	656	650	605	545
55-59	738	726	665	696	691	790	764	782	791	823
60-64	772	844	804	825	780	856	798	766	808	833
65-69	1.089	884	822	779	721	804	786	787	853	893
70-74	1.295	1.235	1.244	1.163	1.071	1.012	854	817	784	730
75-79	966	1.011	1.049	1.049	1.147	1.129	1.237	1.168	1.131	1.105
80-84	860	855	802	781	738	788	779	846	916	918
≥ 85	777	788	752	740	748	797	819	702	707	715
Summe										
≥ 20	8.207	8.005	7.683	7.695	7.435	7.768	7.488	7.372	7.394	7.288
≥ 15	8.232	8.027	7.709	7.716	7.454	7.786	7.505	7.391	7.417	7.308
Gesamt	8.251	8.052	7.726	7.737	7.467	7.792	7.522	7.401	7.425	7.319

Sind weniger als 5 Fälle registriert, wird aus Datenschutzgründen die genaue Anzahl der Neuerkrankungen vom ZfKD nicht publiziert.

Altersgruppe	Fallzahlen des ICD-10 Codes C56 nach Jahren									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Abkürzungen: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten. Referenzen: (72-74).										

Unter Verwendung der Fallzahlen der letzten zehn verfügbaren Jahre und unter der Annahme eines gleichbleibenden linearen Trends kann mittels linearer Regression die Inzidenz des Ovarialkarzinoms für die Jahre 2020 bis 2024 prognostiziert werden (74). Aufgrund der Einreichung des vorliegenden Nutzendossiers im Dezember 2023, soll folgend die Inzidenz für das Jahr 2024 hergeleitet werden, um zu der Nutzenbewertung eine möglichst aktuelle Hochrechnung der Inzidenz darzulegen. Da Rucaparib zur Behandlung erwachsener Patientinnen (≥ 18 Jahre) angewendet wird, der ZfKD Datenbank jedoch nur Fallzahlen für Altersgruppen in 5-Jahres-Intervallen zu entnehmen sind, wird die Zahl der neu erkrankten Patientinnen ≥ 20 Jahre hierbei zur Berechnung der unteren Grenze und die Zahl der neu erkrankten Patientinnen ≥ 15 Jahre zur Berechnung der oberen Grenze der Größe der Zielpopulation herangezogen:

$$\geq 20 \text{ Jahre: } y = -87,739x + 184406; R^2 = 0,7892$$

$$\geq 15 \text{ Jahre: } y = -87,218x + 18333; R^2 = 0,7875$$

$$\text{Gesamt: } y = -89,224x + 187411; R^2 = 0,7964$$

Tabelle 3-3: Prognostizierte Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2020 bis 2024

Jahr	Prognose der Fallzahlen des ICD-10 Codes C56 nach Altersgruppen		
	≥ 20 Jahre	≥ 15 Jahre	Gesamt
2020	7.155	7.173	7.179
2021	7.067	7.085	7.089
2022	6.980	6.998	7.000
2023	6.893	6.910	6.911
2024	6.806	6.822	6.822

Abkürzungen: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision.
Referenzen: (74).

Auf diese Weise lassen sich für das Jahr 2024 eine Fallzahl von **6.806 Patientinnen ≥ 20 Jahre** und eine Fallzahl von **6.822 Patientinnen ≥ 15 Jahre** mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom errechnen (Tabelle 3-3).

Es ergibt sich somit für das Jahr 2024 eine Spanne von **6.806 bis 6.822 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom.**

Schritt 1b: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Eileiterkarzinom

Zur Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Eileiterkarzinom wird zunächst analog zu Schritt 1a vorgegangen. Da in der Datenbank des ZfKD jedoch nur die inzidenten Fallzahlen für den ICD-10 Code C57 (bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane) verfügbar sind, wird anschließend der Anteil der Fallzahlen des ICD-10 Codes C57.0 (bösartige Neubildungen der Tuba uterina [Fallopio]) an der Diagnose C57 basierend auf verfügbaren Fallzahlen der Landeskrebsregister berechnet (Tabelle 3-4). Regionale Unterschiede zwischen den einzelnen Bundesländern sind nur gering ausgeprägt, sodass etwaige Abweichungen zwischen den Neuerkrankungs- und Sterberaten vernachlässigt werden können (2).

Tabelle 3-4: Inzidenz der bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2019

Altersgruppe	Fallzahlen des ICD-10 Codes C57 nach Jahren									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
0-4	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
5-9	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
10-14	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
15-20	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
20-24	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
25-29	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	5
30-34	< 5	< 5	5	< 5	< 5	< 5	< 5	5	< 5	5
35-39	5	< 5	< 5	6	< 5	5	5	6	8	< 5
40-44	11	10	12	12	11	7	10	9	10	10
45-49	30	30	33	27	34	37	33	40	36	27
50-54	44	40	51	54	58	56	58	72	65	56
55-59	63	50	56	61	71	84	76	95	91	106
60-64	77	71	81	95	91	114	97	101	103	108
65-69	107	85	91	79	107	102	120	115	121	133
70-74	114	114	141	142	129	150	133	104	125	106
75-79	99	113	113	136	138	155	154	150	149	145
80-84	80	78	80	69	92	79	92	103	114	117
≥ 85	100	78	76	83	80	64	81	97	75	68
Summe										
≥ 20 ^a	731	669	739	764	811	853	859	897	897	886
≥ 15 ^b	747	689	755	780	831	869	875	909	913	898
Gesamt	738	679	744	770	819	860	864	902	902	891
Sind weniger als 5 Fälle registriert, wird aus Datenschutzgründen die genaue Anzahl der Neuerkrankungen vom ZfKD nicht publiziert.										

Altersgruppe	Fallzahlen des ICD-10 Codes C57 nach Jahren									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
a: Da der Anzahl der betroffenen Patientinnen ≥ 20 Jahre zur Berechnung der unteren Grenze der relevanten Zielpopulation herangezogen werden soll, wird bei < 5 Fällen angenommen, dass 0 Fälle aufgetreten sind. b: Da der Anzahl der betroffenen Patientinnen ≥ 15 Jahre zur Berechnung der oberen Grenze der relevanten Zielpopulation herangezogen werden soll, wird bei < 5 Fällen angenommen, dass 4 Fälle aufgetreten sind. Abkürzungen: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten. Referenzen: (74-76).										

Basierend auf den in Tabelle 3-4 dargestellten Fallzahlen kann mittels linearer Regression die Inzidenz der bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane für die Jahre 2020 bis 2024 prognostiziert werden (74). Hierbei war analog zur Herleitung der Inzidenz des Ovarialkarzinoms vorgesehen, die Zahl der neu erkrankten Patientinnen ≥ 20 Jahre zur Berechnung der unteren Grenze und die Zahl der neu erkrankten Patientinnen ≥ 15 Jahre zur Berechnung der oberen Grenze der Größe der Zielpopulation heranzuziehen:

$$\geq 20 \text{ Jahre: } y = 24,897x - 49,344; R^2 = 0,8751$$

$$\geq 15 \text{ Jahre: } y = 24,364x - 48,254; R^2 = 0,8732$$

$$\text{Gesamt: } y = 24,552x - 48,642; R^2 = 0,8753$$

Aus Datenschutzgründen wird die genaue Anzahl der Neuerkrankungen vom ZfKD nicht publiziert, wenn weniger als 5 Fälle registriert sind. Zur Berechnung der unteren Grenze der relevanten Zielpopulation soll die Anzahl der betroffenen Patientinnen ≥ 20 Jahre herangezogen werden, sodass bei < 5 Fällen angenommen wird, dass 0 Fälle aufgetreten sind (74). Da die Anzahl der betroffenen Patientinnen ≥ 15 Jahre zur Berechnung der oberen Grenze der relevanten Zielpopulation herangezogen werden soll, wurde bei < 5 Fällen angenommen, dass 4 Fälle aufgetreten sind (74). Die so errechnete Anzahl an betroffenen Patientinnen ≥ 15 Jahre übersteigt jedoch in jedem Jahr die tatsächlich registrierten Fallzahlen über alle Altersgruppen hinweg (Tabelle 3-4) (74). Daher wird für die weiteren Berechnungen anstelle der errechneten betroffenen Patientinnen ≥ 15 Jahre die Gesamtfallzahl als obere Grenze der erwarteten Neuerkrankungen zugrunde gelegt.

Tabelle 3-5: Prognostizierte Inzidenz der bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane in Deutschland in den Jahren 2020 bis 2024

Jahr	Prognose der Fallzahlen des ICD-10 Codes C57 nach Altersgruppen		
	≥ 20 Jahre	≥ 15 Jahre	Gesamt
2020	948	961	953
2021	973	986	978
2022	998	1.010	1.002
2023	1.023	1.034	1.027
2024	1.048	1.059	1.051

Prognose der Fallzahlen des ICD-10 Codes C57 nach Altersgruppen			
Jahr	≥ 20 Jahre	≥ 15 Jahre	Gesamt
Abkürzungen: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision. Referenzen: (74).			

Auf diese Weise lässt sich für das Jahr 2024 eine Fallzahl von **1.048 Patientinnen** bis **1.051 Patientinnen** mit neu diagnostizierten **bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane** errechnen (Tabelle 3-5).

Den Landeskrebsregistern der Bundesländer Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen (NRW), Saarland und Schleswig-Holstein lassen sich sowohl für den ICD-10 Code C57 als auch für den ICD-10 Code C57.0 inzidente Fallzahlen nach Altersgruppe entnehmen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz der ICD-10 Codes C57 und C57.0 nach Bundesländern

Altersgruppe	Fallzahlen der ICD-10 Codes C57 und C57.0 nach Bundesländern											
	Bremen ^{a,b}		Hamburg ^a		Niedersachsen ^a		NRW ^c		Saarland ^d		Schleswig-Holstein ^e	
	C57	C57.0	C57	C57.0	C57	C57.0	C57	C57.0	C57	C57.0	C57	C57.0
0-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5-9	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
15-20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	1	1	4	0	0	0	1	0
25-29	0	0	0	0	2	0	7	4	0	0	2	1
30-34	1	1	2	1	1	0	9	5	0	0	0	0
35-39	0	0	3	1	6	2	14	6	0	0	2	1
40-44	2	1	3	3	7	2	19	10	0	0	10	6
45-49	0	0	12	8	17	8	71	45	0	0	9	9
50-54	3	3	25	24	38	26	118	91	3	0	16	11
55-59	3	2	28	23	59	34	129	99	8	2	30	20
60-64	10	9	27	21	87	48	178	126	8	4	33	26
65-69	9	9	32	24	77	53	220	161	6	4	38	28
70-74	15	14	21	16	106	67	233	166	3	0	58	46
75-79	10	9	32	21	121	76	268	181	10	2	63	41
80-84	9	5	20	13	68	34	163	79	9	3	50	26
≥ 85	11	3	16	6	89	12	150	26	5	1	36	7
Summe												

	Fallzahlen der ICD-10 Codes C57 und C57.0 nach Bundesländern											
	Bremen ^{a,b}		Hamburg ^a		Niedersachsen ^a		NRW ^c		Saarland ^d		Schleswig-Holstein ^e	
Altersgruppe	C57	C57.0	C57	C57.0	C57	C57.0	C57	C57.0	C57	C57.0	C57	C57.0
≥ 20	72	56	221	161	679	363	1.583	999	52	16	348	222
≥ 15	72	56	221	161	679	363	1.583	999	52	16	348	222
Gesamt	72	56	221	161	679	363	1.585	999	52	16	348	222
Anteil												
Alle Altersgruppen	78 %		73 %		53 %		63 %		31 %		64 %	
Mittelwert	60 %											
<p>a: Kumulierte Inzidenz der letzten zehn verfügbaren Jahre: 2012 bis 2021.</p> <p>b: Die dargestellten Werte sind über drei Jahre gemittelt. Für das Jahr 2018 zum Beispiel wird der Mittelwert aus den Jahren 2016, 2017 und 2018 gebildet.</p> <p>c: Kumulierte Inzidenz der letzten zehn verfügbaren Jahre: 2011 bis 2020.</p> <p>d: Kumulierte Inzidenz der maximal verfügbaren Jahre: 2015 bis 2020. Erst ab 2015 ist eine Differenzierung nach ICD-10 Code verfügbar. Multiple Tumoren werden nicht berücksichtigt.</p> <p>e: Kumulierte Inzidenz der letzten zehn verfügbaren Jahre: 2013 bis 2022.</p> <p>Abkürzungen: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; NRW: Nordrhein Westfalen.</p> <p>Referenzen: (74, 77-88).</p>												

Da die zu erwarteten Fallzahlen insbesondere in den bevölkerungsärmeren Bundesländern gering sind und damit bereits minimale Schwankungen großen Einfluss auf den prozentualen Anteil der Diagnose C57.0 an dem ICD-10 Code C57 haben kann, werden die kumulierten Inzidenzen der letzten zehn verfügbaren Jahre betrachtet (77-84, 87, 88). Für das Saarland sind nur Fallzahlen nach ICD-10 Code für sechs Jahre verfügbar (85, 86). Da in den vorliegenden Zeiträumen in den genannten Bundesländern keine bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane bei Frauen im Alter zwischen 15 und 20 Jahren aufgetreten sind, beträgt der gemittelte prozentuale Anteil der Diagnose C57.0 an dem ICD-10 Code C57 sowohl für Patientinnen ≥ 20 Jahre, für Patientinnen ≥ 15 Jahre und die Gesamtfallrate etwa 60 % (Tabelle 3-6) (74).

Unter Berücksichtigung des so ermittelten prozentualen Anteils der Patientinnen mit Eileiterkarzinom (ICD-10 Code C57.0) an den Fallzahlen der bösartigen Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane (ICD-10 Code C57), lässt sich auf Basis von Tabelle 3-5 die Inzidenz des Eileiterkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2020 bis 2024 prognostizieren (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognostizierte Inzidenz des Eileiterkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2020 bis 2024

Jahr	Prognose der Fallzahlen des ICD-10 Codes C57.0 nach Altersgruppen		
	≥ 20 Jahre	≥ 15 Jahre	Gesamt
2020	572	580	575
2021	587	595	590
2022	602	609	605
2023	617	624	620
2024	632	639	634

Abkürzungen: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision.
Referenzen: (74).

Es ergibt sich somit für das Jahr 2024 eine Spanne von **632 bis 634 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Eileiterkarzinom** (Tabelle 3-7) (74).

Schritt 1c: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem primärem Peritonealkarzinom

Die Rechenschritte zur Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem primärem Peritonealkarzinom entsprechen der Vorgehensweise in Schritt 1b.

Der Datenbank des ZfKD werden die inzidenten Fallzahlen für den ICD-10 Code C48 (bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums) bei Frauen entnommen (Tabelle 3-8) und anschließend wird der Anteil der Fallzahlen des ICD-10 Codes C48.2 (bösartige Neubildungen des Peritoneums, nicht näher bezeichnet) an der Diagnose C48 berechnet (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-8: Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Retroperitoneums und des Peritoneums bei Frauen in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2019

Altersgruppe	Fallzahlen des ICD-10 Codes C48 nach Jahren									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
0-4	< 5	< 5	7	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	5	< 5
5-9	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
10-14	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
15-20	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
20-24	< 5	< 5	< 5	< 5	5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
25-29	< 5	< 5	5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
30-34	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	5	< 5	5	< 5	5
35-39	8	< 5	5	7	6	5	7	6	5	5
40-44	11	11	10	7	11	6	6	9	5	8

Altersgruppe	Fallzahlen des ICD-10 Codes C48 nach Jahren									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
45-49	25	21	20	27	22	25	25	25	22	25
50-54	31	37	35	43	44	44	40	37	46	47
55-59	46	41	33	44	44	52	61	58	57	61
60-64	45	53	66	60	59	68	62	72	80	76
65-69	89	88	63	81	77	94	79	91	112	95
70-74	130	141	95	115	92	117	70	77	97	87
75-79	72	91	82	104	112	122	118	125	131	100
80-84	50	39	48	65	45	59	65	81	76	68
≥ 85	30	29	35	41	28	40	33	50	39	31
Summe										
≥ 20 ^a	537	551	497	594	545	637	566	636	670	608
≥ 15 ^b	553	571	509	610	557	649	582	648	686	620
Gesamt	547	563	510	607	556	643	576	643	683	618
Sind weniger als 5 Fälle registriert, wird aus Datenschutzgründen die genaue Anzahl der Neuerkrankungen vom ZfKD nicht publiziert.										
a: Da der Anzahl der betroffenen Patientinnen ≥ 20 Jahre zur Berechnung der unteren Grenze der relevanten Zielpopulation herangezogen werden soll, wird bei < 5 Fällen angenommen, dass 0 Fälle aufgetreten sind.										
b: Da der Anzahl der betroffenen Patientinnen ≥ 15 Jahre zur Berechnung der oberen Grenze der relevanten Zielpopulation herangezogen werden soll, wird bei < 5 Fällen angenommen, dass 4 Fälle aufgetreten sind.										
Abkürzungen: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.										
Referenzen: (74, 89, 90).										

Basierend auf den in Tabelle 3-8 dargestellten Fallzahlen kann mittels linearer Regression die Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Retroperitoneums und des Peritoneums für die Jahre 2020 bis 2024 prognostiziert werden (74). Hierbei wird analog zur Herleitung der Inzidenz des Ovarialkarzinoms die Zahl der neu erkrankten Patientinnen ≥ 20 Jahre zur Berechnung der unteren Grenze und die Zahl der neu erkrankten Patientinnen ≥ 15 Jahre zur Berechnung der oberen Grenze der Größe der Zielpopulation herangezogen:

$$\geq 20 \text{ Jahre: } y = 13,182x - 25.971; R^2 = 0,5451$$

$$\geq 15 \text{ Jahre: } y = 12,794x - 25.175; R^2 = 0,5177$$

$$\text{Gesamt: } y = 12,958x - 25.508; R^2 = 0,5441$$

Aus Datenschutzgründen wird die genaue Anzahl der Neuerkrankungen vom ZfKD nicht publiziert, wenn weniger als 5 Fälle registriert sind. Zur Berechnung der unteren Grenze der relevanten Zielpopulation soll die Anzahl der betroffenen Patientinnen ≥ 20 Jahre herangezogen werden, sodass bei < 5 Fällen angenommen wird, dass 0 Fälle aufgetreten sind (74). Da die Anzahl der betroffenen Patientinnen ≥ 15 Jahre zur Berechnung der oberen Grenze der relevanten Zielpopulation herangezogen werden soll, wurde bei < 5 Fällen angenommen, dass 4 Fälle aufgetreten sind (74). Die so errechnete Anzahl an betroffenen Patientinnen

≥ 15 Jahre übersteigt jedoch in beinahe jedem Jahr die tatsächlich registrierten Fallzahlen über alle Altersgruppen hinweg (Tabelle 3-5) (74). Daher wird für die weiteren Berechnungen anstelle der errechneten betroffenen Patientinnen ≥ 15 Jahre die Gesamtfallzahl als obere Grenze der erwarteten Neuerkrankungen zugrunde gelegt.

Tabelle 3-9: Prognostizierte Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Retroperitoneums und des Peritoneums bei Frauen in Deutschland in den Jahren 2020 bis 2024

Jahr	Prognose der Fallzahlen des ICD-10 Codes C48 nach Altersgruppen		
	≥ 20 Jahre	≥ 15 Jahre	Gesamt
2020	657	669	667
2021	670	682	680
2022	683	694	693
2023	696	707	706
2024	709	720	719

Abkürzungen: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision.
Referenzen: (74).

Auf diese Weise lässt sich für das Jahr 2024 eine Fallzahl von **709 Patientinnen** bis **719 Patientinnen** mit neu diagnostizierten **bösartigen Neubildungen des Retroperitoneums und des Peritoneums** errechnen (Tabelle 3-9).

Den Landeskrebsregistern der Bundesländer Bremen, Hamburg, Niedersachsen, NRW, Saarland und Schleswig-Holstein lassen sich sowohl für den ICD-10 Code C48 als auch für den ICD-10 Code C48.2 inzidente Fallzahlen nach Altersgruppe entnehmen (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Inzidenz der ICD-10 Codes C48 und C48.2 bei Frauen nach Bundesländern

Altersgruppe	Fallzahlen der ICD-10 Codes C48 und C48.2 nach Bundesländern											
	Bremen ^{a,b}		Hamburg ^a		Niedersachsen ^a		NRW ^c		Saarland ^d		Schleswig-Holstein ^e	
	C48	C48.2	C48	C48.2	C48	C48.2	C48	C48.2	C48	C48.2	C48	C48.2
0-4	1	0	1	0	2	0	4	0	0	0	0	0
5-9	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
15-20	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0
20-24	0	0	2	1	1	1	5	1	0	0	1	0
25-29	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
30-34	1	0	0	0	2	1	7	1	1	0	3	1
35-39	2	1	0	0	5	1	14	2	0	0	2	0
40-44	2	0	2	0	4	0	15	2	0	0	1	0

	Fallzahlen der ICD-10 Codes C48 und C48.2 nach Bundesländern											
	Bremen ^{a,b}		Hamburg ^a		Nieder-sachsen ^a		NRW ^c		Saarland ^d		Schleswig-Holstein ^e	
Alters-gruppe	C48	C48.2	C48	C48.2	C48	C48.2	C48	C48.2	C48	C48.2	C48	C48.2
45-49	0	0	8	2	20	3	46	10	0	0	3	0
50-54	3	1	12	5	25	7	71	15	2	0	12	4
55-59	6	3	6	1	26	5	109	19	3	0	17	6
60-64	6	4	10	2	50	15	128	32	3	1	17	9
65-69	4	2	13	5	60	13	142	28	1	0	29	12
70-74	9	4	16	7	78	23	199	46	4	1	26	11
75-79	11	5	22	12	81	25	195	57	4	1	27	15
80-84	6	2	11	4	56	29	118	25	3	1	23	10
≥ 85	5	1	2	1	32	11	74	24	1	1	8	5
Summe	1											
≥ 20	55	22	104	40	441	134	1125	262	22	5	169	73
≥ 15	55	22	104	40	442	135	1128	262	22	5	169	73
Gesamt	56	22	105	40	444	135	1134	262	22	5	169	73
Anteil												
≥ 20 und ≥ 15	41 %		38 %		31 %		23 %		23 %		43 %	
Mittelwert	33 %											
Gesamt	40 %		38 %		30 %		23 %		23 %		43 %	
Mittelwert	33 %											
<p>a: Kumulierte Inzidenz der letzten zehn verfügbaren Jahre: 2012 bis 2021.</p> <p>b: Die dargestellten Werte sind über drei Jahre gemittelt. Für das Jahr 2018 zum Beispiel wird der Mittelwert aus den Jahren 2016, 2017 und 2018 gebildet.</p> <p>c: Kumulierte Inzidenz der letzten zehn verfügbaren Jahre: 2011 bis 2020.</p> <p>d: Kumulierte Inzidenz der maximal verfügbaren Jahre: 2015 bis 2020. Erst ab 2015 ist eine Differenzierung nach ICD-10 Code verfügbar. Multiple Tumoren werden nicht berücksichtigt.</p> <p>e: Kumulierte Inzidenz der letzten zehn verfügbaren Jahre: 2013 bis 2022.</p> <p>Abkürzungen: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; NRW: Nordrhein-Westfalen.</p> <p>Referenzen: (74, 91-102).</p>												

Da die zu erwarteten Fallzahlen insbesondere in den bevölkerungsärmeren Bundesländern gering sind und damit bereits minimale Schwankungen großen Einfluss auf den prozentualen Anteil der Diagnose C48.2 an dem ICD-10 Code C48 haben kann, werden die kumulierten Inzidenzen der letzten zehn verfügbaren Jahre betrachtet (91-94, 96-100, 102). Für das Saarland sind nur Fallzahlen nach ICD-10 Code für sechs Jahre verfügbar (95, 101). Der gemittelte prozentuale Anteil der Diagnose C48.2 an dem ICD-10 Code C48 beträgt sowohl für

Patientinnen ≥ 20 Jahre, für Patientinnen ≥ 15 Jahre und die Gesamtfallrate etwa 33 % (Tabelle 3-10) (74).

Unter Berücksichtigung des so ermittelten prozentualen Anteils der Patientinnen mit primärem Peritonealkarzinom (ICD-10 Code C48.2) an den Fallzahlen der bösartigen Neubildungen des Retroperitoneums und des Peritoneums (ICD-10 Code C48), lässt sich auf Basis von Tabelle 3-9 die Inzidenz des primären Peritonealkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2020 bis 2024 prognostizieren (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Prognostizierte Inzidenz des primären Peritonealkarzinoms bei Frauen in Deutschland in den Jahren 2019 bis 2024

Jahr	Prognose der Fallzahlen des ICD-10 Codes C48.2 nach Altersgruppen		
	≥ 20 Jahre	≥ 15 Jahre	Gesamt
2020	217	222	219
2021	221	226	223
2022	225	230	228
2023	230	234	232
2024	234	239	236

Abkürzungen: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision.
Referenzen: (74).

Es ergibt sich somit für das Jahr 2024 eine Spanne von **234 bis 236 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem primärem Peritonealkarzinom** (Tabelle 3-11) (74).

Schritt 1d: Summe der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter oder primären Peritonealkarzinom

Die Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter oder primären Peritonealkarzinom ergibt sich aus der Summe der in Schritt 1a (Ovarialkarzinom), Schritt 1b (Eileiterkarzinom) und Schritt 1c (primäres Peritonealkarzinom) errechneten Fallzahlen für das Jahr 2024 (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Prognostizierte Inzidenz des Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms bei Frauen in Deutschland im Jahr 2024

Herleitungsschritt	Prognose der Anzahl der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter oder primären Peritonealkarzinom im Jahr 2024	
	Minimum	Maximum
Schritt 1a: Ovarialkarzinom	6.806	6.822
Schritt 1b: Eileiterkarzinom	632	634
Schritt 1c: primäres Peritonealkarzinom	234	236
Summe	7.672	7.692

	Prognose der Anzahl der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter oder primärem Peritonealkarzinom im Jahr 2024	
Herleitungsschritt	Minimum	Maximum
Referenzen: (74).		

Es ergibt sich somit für das Jahr 2024 eine Spanne von **7.672 bis 7.692 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom** (Tabelle 3-12) (74).

Ovarial-, Eileiter und primäre Peritonealkarzinome werden wie in Modul 2 und Abschnitt 3.2.1 dargelegt als eine Tumorentität verstanden (4). Diese Klassifikation entspricht ebenfalls der aktualisierten FIGO sowie Tumor, Nodus, Metastasen (TNM)-Klassifikation und den aktuell geltenden Leitlinien (1, 5, 6). Folglich wird zur Herleitung der Inzidenz der Zielpopulation in allen nachfolgenden Rechenschritten nicht zwischen Ovarial-, Eileiter und primären Peritonealkarzinomen unterschieden, sondern werden einheitlich die Fallzahlen der zusammengehörigen Tumorentität betrachtet.

Schritt 2: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

Aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI geht hervor, dass sich in den Jahren 2017 bis 2018 72 % bis 76 % der Ovarialkarzinome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits im fortgeschrittenen Stadium (FIGO Stadium III-IV) befanden (2). Auch gemäß der aktuell geltenden Leitlinie werden seit Jahrzehnten etwa 75 % der Diagnosen in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt (1).

Ergebnisse der in Deutschland durchgeführten Studie QS-OVAR (Qualitätssicherung Ovar) bestätigen diese Angaben ebenfalls (56). Die QS-OVAR ist eine freiwillige Qualitätssicherungsmaßnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und wird seit dem Jahr 2000 regelmäßig durchgeführt, wobei die Patientinnen seit dem Jahr 2008 für mindestens vier Jahre nachbeobachtet werden. Eine aktuelle Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie beruht auf Erhebungen aus dem Jahr 2016 und beschreibt etwa 65 % der in diesem Jahr in Deutschland neu diagnostizierten Patientinnen. Der Anteil der Ovarialkarzinome, die in Deutschland im Jahr 2016 im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurden, betrug demnach etwa 72 % (71,8 %) (56).

Aus diesen Angaben ergibt sich, dass sich **72 % bis 76 %** der neu diagnostizierten Ovarialkarzinome bereits im fortgeschrittenen Stadium befinden. Dies entspricht einer jährlichen Inzidenz von **5.524 bis 5.846 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem (FIGO-Stadium III-IV) Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom**.

Schritt 3: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

Gemäß der aktuell geltenden Leitlinie können epitheliale *high-grade* Ovarialkarzinome histologisch einen serösen, endometrioiden oder klarzelligen Charakter aufweisen, wobei die klarzelligen Ovarialkarzinome laut aktueller S3-Leitlinie stets als *high-grade* (Grade 3) betrachtet werden (1).

In der Studie QS-OVAR wurde der histologische Befund der Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom untersucht (Tabelle 3-13) (56).

Tabelle 3-13: Charakteristika der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in der Studie QS-OVAR

Tumorart	Anzahl der Patientinnen ^a	prozentualer Anteil
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom ^b	2.522	
<i>High-grade</i> serös	1.960	78 %
<i>High-grade</i> endometrioid	109	4 %
klarzellig	60	2 %
Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarialkarzinom	2.129	84 %

a: Angabe aller Patientinnen, die im Rahmen der Kohorten der Jahre 2004, 2008, 2012 und 2016 insgesamt in die Studie eingeschlossen wurden.
b: Summe aller berichteten histologisch untersuchten Tumoren der Studie QS-OVAR.
Abkürzungen: QS-OVAR: Qualitätssicherung Ovar (Studie).
Referenzen: (56, 74).

Demnach wiesen von 2.552 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom 1.960 Patientinnen (78 %) einen *high-grade* serösen Tumor, 109 Patientinnen (4 %) einen *high-grade* endometrioiden Tumor und 60 Patientinnen (2 %) einen klarzelligen Tumor auf (56). Da klarzellige Karzinome stets als *high-grade* gelten (1), weisen somit **84 %** der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom einen *high-grade* epithelialen Tumor auf.

Folglich lässt sich eine jährliche Inzidenz von **4.640 bis 4.911 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom** ableiten.

Schritt 4: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die eine platinbasierte Chemotherapie erhalten

Gemäß aktuell geltender Leitlinie besteht die Erstlinien-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom aus Carboplatin und Paclitaxel. Die Kombination aus beiden Substanzen ist nach dem Ergebnis einer Metaanalyse der hierzu vorhandenen Studien

der taxanfreien Platintherapie hinsichtlich progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberleben überlegen (103). Aufgrund der besseren Verträglichkeit gegenüber Cisplatin ist Carboplatin die Substanz der Wahl, die Wirksamkeit der beiden Substanzen ist jedoch äquivalent (104). Die Studie QS-OVAR liefert aktuelle Daten zur Versorgungsrealität der Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, wobei nicht zwischen verschiedenen platinbasierten Zytostatika unterschieden wird (Tabelle 3-14) (56).

Tabelle 3-14: Versorgungsrealität der Erstlinien-Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im Jahr 2016

Art der Chemotherapie	Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation		
	Prozent	Minimum	Maximum
Platin + Taxan + Bevacizumab	67 %	3.123	3.305
Platin + Taxan	23 %	1.049	1.110
Platin	9 %	436	462
Summe des Versorgungsanteils platinhaltiger Chemotherapien	99 %	4.608	4.877
Referenzen: (56, 74).			

Demnach erhalten etwa 67 % der Patientinnen eine Kombination aus Platin, Taxan und Bevacizumab, etwa 23 % der Patientinnen erhalten eine Kombination aus Platin und Taxan und etwa 9 % der Patientinnen erhalten eine Monobehandlung mit Platin als Erstlinien-Chemotherapie. In der Summe erhalten demnach 99 % der Patientinnen eine platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie, während nur 1 % der Patientinnen keine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie erhalten (56).

Es ergibt sich somit eine jährliche Inzidenz von **4.608 bis 4.877 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die eine platinbasierte Chemotherapie erhalten.**

Schritt 5: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen

Zur Herleitung der Ansprechrates auf eine platinbasierte Chemotherapie, wird auf die in der aktuell geltenden Leitlinie zitierten Studien, die zur Empfehlung einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie geführt haben, zurückgegriffen, sofern den Publikationen die Objektive Ansprechrates (ORR) zu entnehmen ist (1, 46, 103, 105). Hierbei wird die ORR, die sowohl partielles (PR) als auch komplettes Ansprechen (CR) berücksichtigt, für jede der zu berücksichtigenden Erstlinien-Chemotherapien gesondert betrachtet (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Ansprechrate auf eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie

Art der Chemotherapie	Anteil der Patientinnen mit Ansprechen (CR+PR)		Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Platin + Taxan + Bevacizumab	67 %	67 %	2.092	2.214
Platin + Taxan	48 %	80 %	504	888
Platin	67 %	67 %	292	310
Durchschnitt (Anteil) bzw. Summe (Anzahl)	~62 %	~69 %	2.888	3.412

Abkürzungen: CR: vollständiges Ansprechen; PR: partielles Ansprechen.
Referenzen: (46, 74, 103, 105).

In der ICON7 Studie, in der 70 % der eingeschlossenen Patientinnen ein Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom mit FIGO-Stadium III oder IV hatten, sprachen **67 %** der Patientinnen auf eine Kombinationstherapie aus Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab an (46).

Bezogen auf die 67 % der Patientinnen der Zielpopulation (siehe Schritt 5), die diese Art der Kombinationstherapie als Erstlinien-Chemotherapie erhalten, ergibt sich eine Inzidenz von **2.092 bis 2.214 erwachsenen Patientinnen, die auf eine Therapie mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab ansprechen.**

Im Kontrollarm der zuvor genannten Studie erhielten die Patientinnen eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel. Die Ansprechrate betrug hier **48 %** (46). In den Studien OVAR-3 aus Deutschland und einer niederländisch-dänischen Studie betrug die Ansprechrate bei Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel 68 % bzw. 73 % und bei Behandlung mit Cisplatin und Paclitaxel **80 %** bzw. 70 % (103). In letztgenannter Studie lag der Anteil der Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit FIGO Stadium III bei etwa 70 % (103). In einer weiteren Studie, in der eine Cisplatin Monotherapie mit einer Behandlung mit Cisplatin und Paclitaxel verglichen wurde, betrug die Ansprechrate auf die Kombinationstherapie 66 % (105).

Insgesamt ergibt sich somit eine Ansprechrate von **48 % bis 80 %** für Patientinnen, die mit einer Kombination aus Platin und Taxan behandelt werden. Bezogen auf die 22 % der Patientinnen der Zielpopulation (siehe Schritt 5), die diese Art der Kombinationstherapie als Erstlinien-Chemotherapie erhalten, ergibt sich eine Inzidenz von **504 bis 888 erwachsenen Patientinnen, die auf eine Kombinationstherapie aus Platin und Taxan ansprechen.**

In der in der aktuell geltenden Leitlinie zitierten Studie zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadium III oder IV) Ovarialkarzinom mit einer platinbasierten Monotherapie, sprachen **67 %** der Patientinnen auf die Erstlinienbehandlung an (105).

Bezogen auf die 9 % der Patientinnen der Zielpopulation (siehe Schritt 5), die diese Erstlinien-Chemotherapie erhalten, ergibt sich eine Inzidenz von **292 bis 310 erwachsenen Patientinnen, die auf eine Monotherapie mit Platin ansprechen.**

In der Summe ergibt sich somit eine jährliche Inzidenz von **2.888 bis 3.412 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen.**

Schritt 6: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen, in der GKV

Im Jahr 2023 betrug die Gesamtbevölkerung in Deutschland 84.432.670 Menschen, wobei 73.630.000 Personen (87 %) in der GKV versichert waren (106, 107).

Angewendet auf die bisherige Herleitung der Zielpopulation, liegt die jährliche Inzidenz bei **2.513 bis 2.968 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen und in der GKV versichert sind.**

Zusammenfassung der Herleitung der Inzidenz der Zielpopulation von Rucaparib

Das beschriebene Vorgehen zur Bestimmung der Inzidenz der Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet für das Jahr 2024 ist in Tabelle 3-16 zusammengefasst.

Tabelle 3-16: Inzidenz der Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet im Jahr 2024

Schritt	Kurzbezeichnung	Prozentuale Spanne		Inzidenz (Fallzahlen)	
		Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
1	Ovarialkarzinom	Nicht zutreffend		6.806	6.822
	Eileiterkarzinom	Nicht zutreffend		632	634
	Primäres Peritonealkarzinom	Nicht zutreffend		234	236
	Summe: Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom	Nicht zutreffend		7.672	7.692
2	Fortgeschrittenes Karzinom	72 %	76 %	5.524	5.846
3	<i>High-grade epitheliales Karzinom</i>	82 %	84 %	4.640	4.911
4	Platin + Taxan + Bevacizumab erhalten	67 %	67 %	3.123	3.305
	Platin + Taxan erhalten	23 %	23 %	1.049	1.110
	Platin ohne Taxan erhalten	9 %	9 %	436	462
	Summe: platinbasierte Chemotherapie erhalten	99 %	99 %	4.608	4.877
5	Ansprechen auf Platin + Taxan + Bevacizumab	67 %	67 %	2.092	2.214
	Ansprechen auf Platin + Taxan	48 %	80 %	504	888
	Ansprechen auf Platin ohne Taxan	62 %	69 %	292	310

Schritt	Kurzbezeichnung	Prozentuale Spanne		Inzidenz (Fallzahlen)	
		Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
	Durchschnitt (Spanne) bzw. Summe (Fallzahlen): Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie	~62 %	~69 %	2.888	3.412
6	Zielpopulation in der GKV	87 %	87 %	2.513	2.968

Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung.
Referenzen: (74).

3.2.3.2 Prävalenz der Erkrankung in Deutschland im Jahr 2024

Die Ableitung der prävalenten Zielpopulation erfolgt schrittweise wie in Abbildung 3-2 dargestellt.

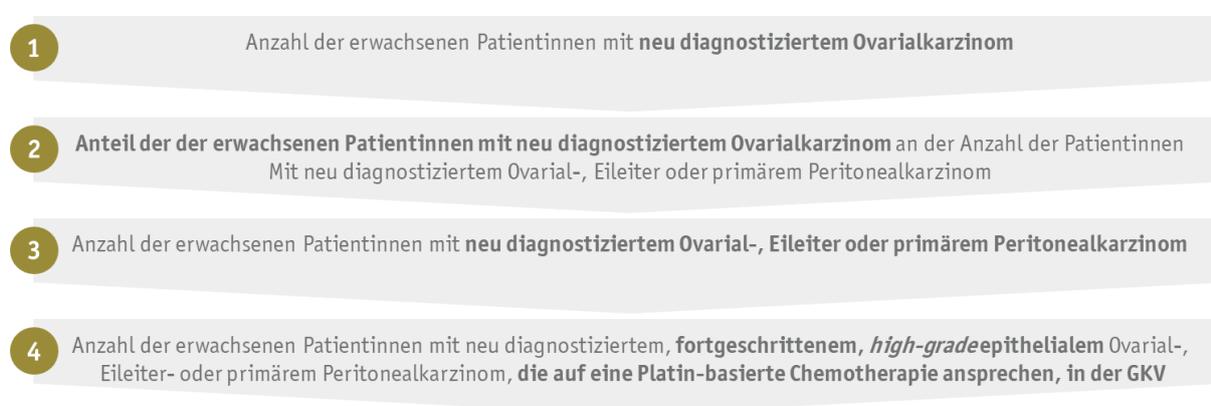


Abbildung 3-2: Schrittweises Vorgehen zur Ableitung der Prävalenz der Zielpopulation für eine Behandlung mit Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet

Schritt 1: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom

Die 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms (bösartige Neubildungen des Ovars; ICD-10 Code C56) lag laut der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ des RKI im Jahr 2018 bei 21.368 Fällen (2). Unter der 5-Jahres-Prävalenz wird der Anteil an lebenden Patientinnen zusammengefasst, die innerhalb der letzten fünf Jahre vor dem Zeitpunkt der Feststellung neu an Krebs erkrankt sind (2). Für das Jahr 2024 liegen keine Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz vor. Jedoch nehmen laut dem RKI die Erkrankungs- und Sterberaten am Ovarialkarzinom in Deutschland seit der Jahrtausendwende deutlich ab, auch die absoluten Zahlen der Neuerkrankungen sind rückläufig (2).

Analog zu dem Vorgehen der Herleitung der Inzidenz des Ovarialkarzinoms, wird die 5-Jahres-Prävalenz der letzten zehn verfügbaren Jahre (2010-2019) aus der Datenbank des ZfKD des RKI (Tabelle 3-17) (108) unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends herangezogen, um mittels linearer Regression eine Prognose für das Jahr 2024 vorzunehmen (74).

Tabelle 3-17: 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2019

Jahr	Fallzahlen des ICD-10 Codes C56 nach Jahren ^a									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Fallzahlen	23.117	22.750	22.485	22.186	21.952	22.359	22.200	21.870	21.630	21.338
a: Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 – 75+; Diagnose: Eierstöcke (C56); Geschlecht: weiblich; Intervall-Länge in Jahren: 5; Jahre: 2010 – 2019. Abkürzungen: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision. Referenzen: (108).										

Aus der resultierenden Regressionsformel ($y = -160,47x + 345.449$; $R^2 = 0,8541$) ergibt sich eine 5-Jahres-Prävalenz von **20.658 Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom** für das Jahr 2024 (Tabelle 3-18, Schritt 1) (74). Da eine detaillierte Aufschlüsselung nach Altersgruppen für die 5-Jahres-Prävalenz nicht verfügbar ist, ist eine Einschränkung auf erwachsene Patientinnen nicht möglich. Dies führt jedoch nur zu einer sehr geringen Überschätzung der Zielpopulation, da die Inzidenz und somit auch die 5-Jahres Prävalenz des Ovarialkarzinoms bei Patientinnen ≤ 20 Jahren sehr gering ist (Tabelle 3-2).

Schritt 2: Anteil der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom an der Anzahl der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter oder primärem Peritonealkarzinom

Daten zur 5-Jahres Prävalenz für den ICD-10-Code C57.0 (bösartige Neubildungen der Tuba uterina [Fallopium]) und den ICD-10-Code C48.2 (bösartige Neubildungen des Peritoneums, nicht näher bezeichnet) sind in der Datenbank des ZfKD nicht verfügbar. Auf Grundlage der zuvor erfolgten Abschätzung der Inzidenz ergibt sich allerdings im Gegensatz zum Ovarialkarzinom ein ansteigender Trend für die Inzidenzen des Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms (74).

Um die Prävalenz für das gesamte vorliegende Anwendungsgebiet einschließlich Ovarial-, Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom abschätzen zu können, werden näherungsweise die jeweiligen Anteile der Diagnosen C56, C57.0 und C48.2 aus Schritt 1 der Herleitung der Inzidenz in die Berechnung der 5-Jahres-Prävalenz einbezogen (74). Aus der Division der Inzidenz des Ovarialkarzinoms mit der Summe der Inzidenzen des Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms lässt sich ermitteln, dass der Anteil des **Ovarialkarzinoms** an allen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinomen im Jahr 2024 **89 %** ausmacht. (Tabelle 3-18, **Schritt 2**). Der Anteil des **Eileiterkarzinoms** liegt nach eigener Berechnung bei **8 %**, der Anteil des **primären Peritonealkarzinoms** bei **3 %** (74).

Schritt 3: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter oder primärem Peritonealkarzinom

Da folglich angenommen werden kann, dass die in Schritt 1 durch lineare Regression ermittelte 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms (C56) mit **20.658** Fällen ungefähr 89 % der 5-Jahres-

Prävalenz der insgesamt an Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom erkrankten Patientinnen entspricht, errechnet sich eine Anzahl von **23.211 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom** für das Jahr 2024 (Tabelle 3-18, Schritt 3) (74).

Schritt 4: Anzahl der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen, in der GKV

Aus der Herleitung der Inzidenz der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.2 ergibt sich, dass **33 % bis 39 %** der erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) und in der GKV versichert sind (Schritt 6: 2.513 bis 2.968 Patientinnen), zugeordnet werden können.

Diese prozentuale Spannweite wird nun auf die zuvor ermittelte 5-Jahres-Prävalenz der Gesamtheit der Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinome angelegt, um die 5-Jahres-Prävalenz der distinkten Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet, „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“, näher eingrenzen zu können. Daraus leitet sich eine 5-Jahres Prävalenz mit einer Spannweite von **7.660 bis 9.052 Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem, high-grade, epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen und in der GKV versichert sind** (Tabelle 3-18, Schritt 4) (74).

Zusammenfassung der Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation von Rucaparib

Das beschriebene Vorgehen zur Bestimmung der 5-Jahres Prävalenz der Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet für das Jahr 2024 ist in Tabelle 3-18 zusammengefasst.

Tabelle 3-18: 5-Jahres-Prävalenz der Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet im Jahr 2024

	Prognose der 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter oder primärem Peritonealkarzinom im vorliegenden Anwendungsgebiet von Rucaparib im Jahr 2024	
Herleitungsschritt	Minimum	Maximum
Schritt 1: Extrapolation der 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms		
Extrapolierte 5-Jahres-Prävalenz Ovarialkarzinom ^a	20.658	

Prognose der 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter oder primären Peritonealkarzinom im vorliegenden Anwendungsgebiet von Rucaparib im Jahr 2024		
Herleitungsschritt	Minimum	Maximum
Schritt 2: Herleitung des prozentualen Anteils erwachsener Patientinnen mit Ovarialkarzinom an der Gesamtheit der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom anhand extrapolierter Inzidenzen für das Jahr 2024		
Inzidenz Ovarialkarzinom ^b	6.806	6.822
Inzidenz Eileiterkarzinom ^c	632	634
Inzidenz primäres Peritonealkarzinom ^d	234	236
Summe ^e	7.672	7.692
Prozentualer Anteil erwachsener Patientinnen mit Ovarialkarzinom an der Gesamtheit der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom ^f	89 % *	
Schritt 3: Herleitung der 5-Jahres-Prävalenz erwachsener Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom		
Extrapolierte 5-Jahres-Prävalenz Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom ^g	23.211	
Schritt 4: Ableitung der 5-Jahres-Prävalenz in der distinkten Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet		
Prozentualer Faktor zur Ableitung der distinkten Zielpopulation von Rucaparib ^h	33 %	39 %
Extrapolierte 5-Jahres-Prävalenz in der distinkten Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet ^h	7.660	9.052
<p>a: Anhand Daten der 5-Jahres-Prävalenz der letzten zehn verfügbaren Jahre (2010-2019) aus der Datenbank des ZfKD des RKI unter Annahme eines gleichbleibenden Trends durch lineare Regression bestimmt (Regressionsgerade: $y = -160,47x + 345.449$).</p> <p>b: Die Bestimmung der Inzidenz des Ovarialkarzinoms erfolgte in Schritt 1a der Herleitung der Inzidenz.</p> <p>c: Die Bestimmung der Inzidenz des Eileiterkarzinoms erfolgte in Schritt 1b der Herleitung der Inzidenz.</p> <p>d: Die Bestimmung der Inzidenz des primären Eileiterkarzinoms erfolgte in Schritt 1c der Herleitung der Inzidenz.</p> <p>e: Summe der Inzidenzen des Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms.</p> <p>f: Rechnung: Inzidenz des Ovarialkarzinoms / Summe der Inzidenzen des Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms.</p> <p>g: Rechnung: Extrapolierte 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinom (aus Schritt 1) / Prozentualer Anteil erwachsener Patientinnen mit Ovarialkarzinom an der Gesamtheit der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom (aus Schritt 2).</p> <p>h: Zielpopulation: Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). Resultierend aus der Bestimmung der Inzidenz der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird ein prozentualer Faktor mit einer Spannweite von 32 % (Minimum) bzw. 39 % (Maximum) auf die zuvor ermittelte 5-Jahres-Prävalenz der Gesamtheit der Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinome angelegt.</p>		

Prognose der 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter oder primären Peritonealkarzinom im vorliegenden Anwendungsgebiet von Rucaparib im Jahr 2024		
Herleitungsschritt	Minimum	Maximum
<p>*Der Anteil des Ovarialkarzinoms an der Gesamtheit der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom lag sowohl im Minimum- als auch im Maximum-Bereich der Inzidenzen bei 89 %.</p> <p>Abkürzungen: FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; RKI: Robert-Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.</p> <p>Referenzen: (74, 108).</p>		

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 die Angabe von Quellen.

3.2.3.3 Prognose der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland für die nächsten fünf Jahre

Während die Inzidenz des Ovarialkarzinoms in dem verfügbaren Datenzeitraum über zehn Jahre hinweg kontinuierlich abgenommen hat, stieg die Inzidenz des Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms weiter an (74). Es ist daher davon auszugehen, dass sich dieser Trend in den nächsten fünf Jahren fortsetzen wird. Die in Abschnitt 3.2.3.1 für die Inzidenz des Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms jeweils errechneten linearen Regressionen (Schritt 1a bis Schritt 1c) können somit bis in das Jahr 2029 fortgeführt werden (74).

Aus der Herleitung der Inzidenz der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3.1 ergibt sich zudem, dass **33 % bis 39 %** der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom (Schritt 1: 7.672 bis 7.692 Patientinnen) der Zielpopulation der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen und in der GKV versichert sind (Schritt 6: 2.513 bis 2.968 Patientinnen), zugeordnet werden können.

Wird diese Spanne auf die in Abschnitt 3.2.3.1 Schritt 1a bis Schritt 1c jeweils errechnete lineare Regression der Inzidenz der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom angewendet, lassen sich die in Tabelle 3-19 angegebenen Patientenzahlen für die Zielpopulation in der GKV für die Jahre 2025 bis 2029 prognostizieren.

Tabelle 3-19: Prognose der Inzidenz der Zielpopulation in der GKV in den nächsten fünf Jahren

Jahr	Ovarialkarzinom		Eileiterkarzinom		Primäres Peritonealkarzinom		Gesamte Zielpopulation	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
2025	2.217	2.627	214	253	79	94	2510	2.974

Jahr	Ovarialkarzinom		Eileiterkarzinom		Primäres Peritonealkarzinom		Gesamte Zielpopulation	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
2026	2.188	2.592	218	259	80	96	2486	2.947
2027	2.160	2.558	223	265	82	97	2465	2.920
2028	2.131	2.524	228	270	83	99	2442	2.893
2029	2.102	2.490	233	276	84	100	2419	2.866

Referenzen: (74).

Da der zu erwartende Anstieg der Inzidenz der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom in etwa mit der zu erwartenden Abnahme der Inzidenz der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom übereinstimmt, ergibt sich für die kommenden fünf Jahren eine geringe Abnahme der Inzidenz der gesamten Zielpopulation in der GKV von 2.510 bis 2.968 Patientinnen im Jahr 2025 auf 2.346 bis 2.866 Patientinnen im Jahr 2029.

3.2.3.4 Prognose der Prävalenz der Erkrankung in Deutschland für die nächsten fünf Jahre

In Anbetracht der Abnahme der Inzidenzrate für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) von 17,8:100.000 im Jahr 2017, über 17,4:100.000 im Jahr 2018 und einer prognostizierten Rate von 16,2:100.000 für das Jahr 2022, lässt sich ein leichter Abwärtstrend für die Inzidenzrate des Ovarialkarzinoms in Deutschland erkennen (2).

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 man daraus ableiten, dass auch die Prävalenz des Ovarialkarzinoms über die Jahre abgenommen hat und eine weitere Abnahme innerhalb der nächsten Jahre wahrscheinlich ist (2). Die in Abschnitt 3.2.3.2 errechnete lineare Regression der Prävalenz des Ovarialkarzinoms kann somit bis in das Jahr 2029 fortgeführt werden (74).

Auf Grundlage der zuvor erfolgten Abschätzung der Inzidenzen ergibt sich allerdings im Gegensatz zum Ovarialkarzinom ein ansteigender Trend für die Inzidenzen des Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms (74). Folglich kann es zu gegenseitig ausgleichenden Trends bei der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz in den nächsten Jahren kommen. Tatsächlich reduziert sich der Anteil der Diagnose C56 an der Gesamtinzidenz des Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms, wenn die jeweils errechneten linearen Regressionen (Abschnitt 3.2.3.1 Schritt 1a bis Schritt 1c) bis in das Jahr 2029 fortgeführt werden (Tabelle 3-20) (74).

Tabelle 3-20: Anteil der Inzidenz des neu diagnostizierten Ovarialkarzinoms an der Inzidenz des neu diagnostizierten Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom in den nächsten fünf Jahren

Jahr	Ovarialkarzinom		Eileiterkarzinom		Primäres Peritonealkarzinom		Gesamt		Prozentualer Anteil Ovarialkarzinom	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
2025	6.719	6.735	647	649	239	240	7.605	7.624	88 %	88 %
2026	6.631	6.647	662	664	243	245	7.536	7.556	88 %	88 %
2027	6.544	6.559	677	679	247	249	7.468	7.487	88 %	88 %
2028	6.457	6.471	692	693	251	253	7.400	7.417	87 %	87 %
2029	6.384	6.370	692	693	256	257	7.332	7.320	87 %	87 %

Referenzen: (74).

Da folglich angenommen werden kann, dass der durch lineare Regression ermittelte prozentuale Anteil der 5-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms (C56) in den nächsten fünf Jahren von 89 % auf 87 % der 5-Jahres-Prävalenz der insgesamt an Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom erkrankten Patientinnen abnehmen wird, errechnen sich die in Tabelle 3-21 angegebenen Patientenzahlen für die Jahre 2025 bis 2029 (74).

Tabelle 3-21: Prognose der Prävalenz des neu diagnostizierten Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinoms in den nächsten fünf Jahren

Jahr	5-Jahres-Prävalenz		
	Ovarialkarzinom	Prozentualer Anteil Ovarialkarzinom	Ovarial-, Eileiter oder primäres Peritonealkarzinom
2025	20.497	88 %	23.292
2026	20.337	88 %	23.110
2027	20.176	88 %	22.927
2028	20.016	87 %	23.007
2029	19.855	87 %	22.822

Referenzen: (74).

Aus der Herleitung der Inzidenz der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3.1 ergibt sich, dass **33 % bis 39 %** der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom (Schritt 1: 7.672 bis 7.692 Patientinnen) der Zielpopulation der erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen und in der GKV versichert sind (Schritt 6: 2.513 bis 2.968 Patientinnen), zugeordnet werden können.

Wird diese Spanne auf die in Tabelle 3-21 errechnete 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom angewendet, lassen sich die in Tabelle 3-22 angebenen Patientenzahlen für die Zielpopulation in der GKV für die Jahre 2025 bis 2029 prognostizieren.

Tabelle 3-22: Prognose der Prävalenz der Zielpopulation in der GKV in den nächsten fünf Jahren

Jahr	Gesamte Zielpopulation	
	Minimum	Maximum
2025	7.686	9.084
2026	7.626	9.013
2027	7.566	8.942
2028	7.592	8.973
2029	7.531	8.901

Referenzen: (74).

Da der zu erwartende Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom in etwa der zu erwartenden Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom entspricht, ergibt sich für die kommenden fünf Jahre eine geringe Abnahme der Prävalenz der gesamten Zielpopulation in der GKV von 7.660 bis 9.052 Patientinnen im Jahr 2024 auf 7.531 bis 8.901 Patientinnen im Jahr 2029.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-23: 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®	2.888 bis 3.412	2.513 bis 2.968

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV wird die inzidente Zielpopulation herangezogen, deren Berechnung bereits in Abschnitt 3.2.3.3 (Berechnungsschritt 4) dargelegt ist. Die inzidente Populationsgröße ist in der vorliegenden Indikation zur Bestimmung der relevanten Zielpopulation in der GKV maßgeblich, da in der zur Nutzenbewertung herangezogenen ATHENA-MONO-Studie laut Einschlusskriterium die Erhaltungstherapie mit Rucaparib maximal acht Wochen nach Ansprechen auf eine vorangegangene platinhaltige Chemotherapie initiiert werden sollte. Eine Herleitung der relevanten Zielpopulation in der GKV auf Basis der 5-Jahres-Prävalenz würde zu einer deutlichen Überschätzung der Zielpopulation führen. Diese Vorgehensweise wurde durch den G-BA bereits zuvor in einer vergleichbaren Indikation mit ähnlicher Studienlage zur Bestimmung der Zielpopulation in der GKV herangezogenen (109-111).

Die Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet beläuft sich entsprechend der zuvor dargelegten Berechnung auf 2.513 bis 2.968 Patientinnen. Durch die Berücksichtigung der leicht steigenden Inzidenz des Eileiter- und Peritoneal-Karzinoms gegenüber der Abnahme der Inzidenz des Ovarialkarzinoms wird von keiner Unterschätzung der Zielpopulation ausgegangen. Auf die Angabe eines Unsicherheitsfaktors wird somit verzichtet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: 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®	Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Zusatznutzen formal nicht belegt.	2.513 bis 2.968
Abkürzungen: FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Referenzen: (28).			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.2 angegeben) heran.

Basierend auf den Studiendaten der Zulassungsstudie ATHENA-MONO lässt sich für Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) kein Zusatznutzen im vorliegenden Nutzendossier ableiten, da sie den aktuellen Stand der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr abbildet. Dies gilt 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in den Abschnitten 3.2.2 und 3.2.1 wurde einschlägige Fachliteratur in Form von Leitlinien bzw. Artikeln zum Behandlungskonsens, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen. Dazu zählten die aktuellen, für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Darüber hinaus wurde im Zeitraum von Juli 2023 bis November 2023 eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach internationalen Leitlinien sowie eine orientierende Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.2

Für die Herleitung der Epidemiologie wurde eine Kalkulation der pharmaand GmbH auf Basis folgender Quellenlage erstellt (74).

Zur Herleitung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Ergebnisse der Studie QS-OVAR (56), auf die Daten des ZfKD (75, 76, 89, 90, 108), des RKI (Robert Koch-Institut) (2) sowie auf Landeskrebsregister (77-88, 91-102) zurückgegriffen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Die Zielpopulation für Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) wurde anhand der Literaturrecherche und der daraus resultierenden Patientenspanne im vorliegenden Anwendungsgebiet wie für den Abschnitt 3.2.2 dargelegt, ermittelt.

Um die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation zu ermitteln, wurde der Anteil der GKV-versicherten Patienten in Deutschland basierend auf den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit errechnet.

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. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1. 2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-035OL.html>.
2. RKI (Robert Koch-Institut). Krebs in Deutschland für 2017/2018, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2021. 2021.
3. Busse A, Denkert C, Harter P, Kraywinkel K, Lüftner D, Schmalfeldt B, et al. Leitlinie Ovarialkarzinom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V; 2023 Juli 2023.
4. Diebold J. Seröse Tumoren des Ovars. Pathologe. 2014;35(4):314-21.
5. 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.
6. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2014;124(1):1-5.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
8. 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.
9. 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.
10. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol. 2005;23(2):276-92.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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-.
15. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017;14(1):9-32.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733-47.
21. 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.
22. Hauptmann S, du Bois A, Meinhold-Herlein I, Pfisterer J, Avril S. [Histological grading of epithelial ovarian cancer. Review and recommendation]. *Pathologe*. 2014;35(5):497-503.
23. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage. Wiley-VCH. 2017:1-25; 207-40; 99-304.
24. 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.
25. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):280-304.
26. 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.
27. Pignata S, S CC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_8):viii51-viii6.
28. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Rubraca® EMEA/H/-20/1518/C/4272/0033 (Stand 11/2023). 2023.
29. Xu Z, Becerra AZ, Justiniano CF, Aquina CT, Fleming FJ, Boscoe FP, et al. Complications and Survivorship Trends After Primary Debulking Surgery for Ovarian Cancer. *J Surg Res*. 2020;246:34-41.
30. ACS (American Cancer Society). Second Cancers Related to Treatment. 2020. URL: <https://www.cancer.org/cancer/survivorship/long-term-health-concerns/second-cancers-in-adults/treatment-risks.html>.
31. 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.
32. Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. *EJC Suppl.* 2014;12(2):13-6.
33. Dunton CJ. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. *Oncologist.* 2002;7 Suppl 5:11-9.
34. Giornelli GH. Management of relapsed ovarian cancer: a review. *Springerplus.* 2016;5(1):1197.
35. 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.
36. Steele R, Fitch MI. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs.* 2008;31(4):284-91.
37. 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.
38. 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.
39. Teng FF, Kalloger 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.
40. 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.
41. 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.
42. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-83.
43. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-402.
44. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-505.
45. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):928-36.
46. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484-96.
47. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-28.
48. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Zejula - EMEA/H/C/004249 - R/0034 (Stand 11/2023). 2023.

49. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Lynparza® - EMEA/H/C/003726 - IA/0052 (Stand 09/2023). 2023.
50. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Avastin® EMEA/H/C/000582-IB/0129/G (Stand 03/2023). 2023.
51. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3952-64.
52. Antolin AA, Ameratunga M, Banerji U, Clarke PA, Workman P, Al-Lazikani B. The kinase polypharmacology landscape of clinical PARP inhibitors. *Sci Rep.* 2020;10(1):2585.
53. Zandarashvili L, Langelier MF, Velagapudi UK, Hancock MA, Steffen JD, Billur R, et al. Structural basis for allosteric PARP-1 retention on DNA breaks. *Science.* 2020;368(6486).
54. Mukaida N, Wang YY, Li YY. Roles of Pim-3, a novel survival kinase, in tumorigenesis. *Cancer Sci.* 2011;102(8):1437-42.
55. Diessner JB, S; Fenchel, K; Schröder, J; Sieg, K; Thill, M. Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Welcher PARP-Inhibitor für welche Patientin? – Eine Orientierungshilfe für die Praxis. *Journal Onkologie / Gynäkoonkologie.* 2022;5.
56. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt.* 2020;61(3):182-8.
57. Xiao JJ, Nowak D, Ramlau R, Tomaszewska-Kiecana M, Wysocki PJ, Isaacson J, et al. Evaluation of Drug-Drug Interactions of Rucaparib and CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, and P-gp Substrates in Patients With an Advanced Solid Tumor. *Clin Transl Sci.* 2019;12(1):58-65.
58. AstraZeneca. Olaparib. Fachinformation Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten (Stand März 2023). 2023.
59. Konecny GE, Oza AM, Tinker AV, Oaknin A, Shapira-Frommer R, Ray-Coquard I, et al. Population exposure-efficacy and exposure-safety analyses for rucaparib in patients with recurrent ovarian carcinoma from Study 10 and ARIEL2. *Gynecol Oncol.* 2021;161(3):668-75.
60. Grechko N, Skarbova V, Tomaszewska-Kiecana M, Ramlau R, Centkowski P, Drew Y, et al. Pharmacokinetics and safety of rucaparib in patients with advanced solid tumors and hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(2):259-70.
61. GSK (GlaxoSmithKline). Niraparib. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln (Stand Dezember 2022). 2022.
62. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Änderung des Wortlauts von Fach- und Gebrauchsinformationen – Empfehlungen des PRAC - Olaparib. 2023(24.08.2023).
63. Monk BJ. ASCO ANNUAL Meeting: ATHENA-MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45): A Randomized, Double-blind, Phase 3 Trial Evaluating Rucaparib Monotherapy Vs Placebo As Maintenance Treatment Following Response To First-line Platinum-based Chemotherapy In Ovarian Cancer. 2022.
64. Mirza MR, Gonzalez Martin A, Graybill W, O'Malley DM, Gaba L, Yap OWS, et al. Evaluation of an individualized starting-dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15_suppl):6050-.
65. Roche Registration L. Bevacizumab. Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Juni 2017). 2005.
66. Forster JC, Harriss-Phillips WM, Douglass MJ, Bezak E. A review of the development of tumor vasculature and its effects on the tumor microenvironment. *Hypoxia (Auckl).* 2017;5:21-32.

67. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung: Olaparib (D-929). 2023.
68. Clovis Oncology Inc. Interim Clinical Study Report (ATHENA-MONO) 2022.
69. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1949-61.
70. Clovis Oncology Inc. Addendum Clinical Study Report CO-338-014 (ARIEL3). 2022.
71. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung: Rucaparib (D-938). 2023.
72. ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten). Datenbankabfrage Ovarialkarzinom - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr). 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
73. ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten). Datenbankabfrage Ovarialkarzinom - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr, Altersgruppe). 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
74. pharma& GmbH. Eigene Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz der Zielpopulation von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet. 2023.
75. ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten). Datenbankabfrage bösartige Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr). 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
76. ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten). Datenbankabfrage bösartige Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr, Altersgruppe). 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
77. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.
78. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.
79. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age/>.
80. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age/>.
81. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/age>.

82. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/age>.
83. Krebsregister NRW. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in NRW nach Alter von 2011-2020. 2023. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/age>.
84. Krebsregister NRW. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in NRW nach Alter von 2011-2020. 2023. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/age>.
85. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Saarland nach Alter von 2015-2020. 2023. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.
86. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Saarland nach Alter von 2015-2020. 2023. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.
87. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein nach Alter von 2013-2022. 2023. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
88. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein nach Alter von 2013-2022. 2023. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
89. ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten). Datenbankabfrage bösartige Neubildungen des Retroperitoneums und des Peritoneums - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr). 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
90. ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten). Datenbankabfrage bösartige Neubildungen des Retroperitoneums und des Peritoneums - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr, Altersgruppe). 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
91. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.
92. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age/>.
93. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/age>.
94. Krebsregister NRW. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in NRW nach Alter von 2011-2020. 2023. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/age>.
95. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Saarland nach Alter von 2015-2020. 2023. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.

96. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein nach Alter von 2013-2021. 2023. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
97. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.
98. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age/>.
99. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen nach Alter von 2012-2021. 2023. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/age>.
100. Krebsregister NRW. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in NRW nach Alter von 2011-2020. 2023. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/age>.
101. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Saarland nach Alter von 2015-2020. 2023. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.
102. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein nach Alter von 2013-2021. 2023. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
103. du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 1:35-41.
104. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(17):1320-9.
105. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):106-15.
106. Destatis (Statistisches Bundesamt). Ergebnisse der Bevölkerungs-fortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 11.07.2023. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
107. BMG (Bundesministerium für Gesundheit). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August 2023. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
108. ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten). Datenbankabfrage Ovarialkarzinom - 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr). 2023.
109. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
110. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Niraparib

(Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie). 2021.

111. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO- Stadien III und IV, Erhaltungstherapie). 2021.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-25 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 3-25: 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 fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Kontinuierlich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Olaparib Lynparza® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Kontinuierlich	365	1
Niraparib Zejula® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	Kontinuierlich	365	1
Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (Tabletten, Infusion)	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder	Olaparib: Kontinuierlich Bevacizumab: alle 3 Wochen	Olaparib: 365 Bevacizumab: 15,7	1

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)
	partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) 3 assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität			
Bevacizumab (Intravenöse Infusion)	Bevacizumab wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem, was früher eintritt, angewendet.	Alle 3 Wochen	Bevacizumab: 15,7	1
<p><i>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.</i></p> <p>Abkürzungen: BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1, 2; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRD: Defizit in der homologen Rekombination</p> <p>Referenzen: (1-4)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-25 werden die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Rucaparib sowie zu der für das vorliegende Dossier bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Olaparib, Niraparib, Olaparib in Kombination mit Bevacizumab und Bevacizumab für die entsprechenden Patientinnengruppen angegeben.

Rucaparib

Bei der Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patientin und der Behandlungstage pro Patientin pro Jahr wird jeweils von einer durchgängigen Behandlung während einer Jahresdauer von 365 Tagen ausgegangen, laut Produktinformation ist die maximale Behandlungsdauer auf 2 Jahre begrenzt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist (1). Diese Standardisierung der Behandlungsdauer auf ein Jahr ermöglicht einen sachgerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandelter Patientin unabhängig vom Zeitpunkt der Progression unter den jeweiligen Therapien. Die Angaben zum

Behandlungsmodus und die daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen wurden der Fachinformation entnommen (1).

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 als Erstlinien-Therapie bei Patientinnen spätestens acht Wochen nach ihrer letzten Dosis der platinbasierten Therapie zu beginnen, mit einer vorgesehenen Behandlungsdauer von 24 Monaten (1).

Olaparib

Gemäß der aktuellen Fachinformation können Patientinnen die Behandlung mit Olaparib bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder für bis zu zwei Jahre, wenn keine radiologische Progression nachweisbar ist, fortführen (2). Für die nachfolgenden Berechnungen wird von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer über ein Jahr ausgegangen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Olaparib wird in einer Dosierung von 300 mg als Tabletten à 150 mg zweimal täglich angewendet. Demnach ergibt sich eine Gesamtdosis pro Behandlungstag von 600 mg (2).

Niraparib

Gemäß der aktuellen Fachinformation erfolgt die Anwendung von Niraparib kontinuierlich bis zum Progress der Erkrankung oder dem Auftreten von Toxizität (3). Für die nachfolgenden Berechnungen wird von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer über ein Jahr ausgegangen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Die Anfangsdosis liegt gemäß der Fachinformation bei 200 mg (zwei 100 mg Filmtabletten täglich). In der HR-profizienten Subgruppe hatte die 200 mg Dosis einen geringeren Behandlungseffekt als die 300 mg Dosis (3). Patientinnen mit einem Gewicht von ≥ 77 kg und einer Thrombozytenzahl $\geq 150.000/\mu\text{l}$ bei Therapiebeginn wird eine Startdosis von 300 mg empfohlen (drei 100 mg Filmtabletten täglich) (3). In der vorliegenden Therapiesituation werden patientenindividuell beide Dosierungen eingesetzt.

Olaparib in Kombination mit Bevacizumab

Gemäß der aktuellen Fachinformation können Patientinnen die Behandlung mit Olaparib bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahre, wenn nach zwei-jähriger Behandlung die Erkrankung nicht radiologisch nachweisbar ist, fortführen. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach 2 Jahren, die nach Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung mit Lynparza profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden (2). Für die empfohlene Gesamtdauer der Behandlung mit Bevacizumab wird auf die Fachinformation für Bevacizumab verwiesen. Die Gesamtdauer der Behandlung mit Bevacizumab, die sowohl den Zeitraum in Kombination mit Chemotherapie als auch den Zeitraum der Erhaltungstherapie umfasst, beträgt maximal 15 Monate (4).

Für die nachfolgenden Berechnungen wird für Olaparib von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer über ein Jahr ausgegangen. Bevacizumab wird über einen maximalen Zeitraum von 15 Monaten verabreicht. In 15 Monaten sind demnach insgesamt 21,7 Zyklen alle drei Wochen möglich. Abzüglich der sechs Zyklen, die gemäß Fachinformation von Bevacizumab zusammen mit der platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie erfolgen, verbleiben in der vorliegenden Therapiesituation noch 15,7 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit Olaparib (4). Die tatsächlichen Behandlungsdauern können patientenindividuell unterschiedlich sein.

Olaparib wird in einer Dosierung von 300 mg als Tabletten à 150 mg zweimal täglich angewendet. Demnach ergibt sich eine Gesamtdosis pro Behandlungstag von 600 mg (2).

Bevacizumab wird bei der Kombinationstherapie zur Erhaltungstherapie in einer Dosierung von 15 mg/kg alle drei Wochen angewendet (4).

Bevacizumab Monotherapie

Gemäß der aktuellen Fachinformation erfolgt die Anwendung von Bevacizumab, sowohl in Kombination mit Chemotherapie als auch in der Erhaltungstherapie alle drei Wochen bis zu 15 Monaten, bis zum Progress der Erkrankung oder dem Auftreten von Toxizität (4).

Bevacizumab wird in einer Dosierung von 15 mg/kg alle drei Wochen als intravenöse Infusion angewendet (4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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 3-25). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: 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)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Rucaparib Rubraca® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	platinbasierten Erstlinien- Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Olaparib Lynparza® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien- Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Kontinuierlich	365
Niraparib Zejula® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO- Stadien III und IV) <i>high-grade</i> Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinien- Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	Kontinuierlich	365
Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (Tabletten, Infusion)	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer	Olaparib: Kontinuierlich Bevacizumab: alle 3 Wochen	Olaparib: 365 Bevacizumab: 15,7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) 3 assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.		
Bevacizumab Monotherapie (Intravenöse Infusion)	Bevacizumab wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet.	Alle drei Wochen	15,7
<p><i>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.</i></p> <p>Abkürzungen: BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1, 2; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRD: Defizit in der homologen Rekombination</p> <p>Referenzen: (1-4)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-27: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rucaparib Rubraca® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	365	600 mg (2 Tabletten) zweimal täglich; entspr. Gesamtdosis von 1.200 mg täglich (4 Tabletten à 300 mg)	438.000 (\cong 1.460 Tabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Olaparib Lynparza® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	365	300 mg (2 Tabletten) zweimal täglich; entspr. Gesamtdosis von 600 mg täglich (4 Tabletten à 150 mg)	219.000 (\cong 1.460 Tabletten)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Niraparib Zejula® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	365	100 mg (2 Tabletten) einmal täglich; entspr. Gesamtdosis von 200 mg täglich	73.000 (≙ 730 Tabletten)
			100 mg (3 Tabletten) einmal täglich; entspr. Gesamtdosis von 300 mg täglich	109.500 (≙ 1.095 Tabletten)
Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (Tabletten, Infusion)	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) 3 assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.	Olaparib: 365 Bevacizumab: 15,7	Olaparib: 300 mg (2 Tabletten) zweimal täglich; entspr. Gesamtdosis von 600 mg täglich (4 Tabletten à 150 mg) Bevacizumab: 15 mg/kg alle drei Wochen; entspr. Gesamtdosis von 1.038 mg (2 x 400 mg + 3 x 100 mg)	Olaparib: 219.000 (≙ 1.460 Tabletten) Bevacizumab: 16.296,6 mg (31,4 x 400 mg + 47,1 x 100 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Bevacizumab Monotherapie (Intravenöse Infusion)	Bevacizumab wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet.	15,7	15 mg/kg alle drei Wochen; entspr. Gesamtdosis von 1.038 mg (2 x 400 mg + 3 x 100 mg)	16.296,6 mg (31,4 x 400 mg + 47,1 x 100 mg)
<p>Abkürzungen: BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1, 2; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRD: Defizit in der homologen Rekombination; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Referenzen: (1-4).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 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 Patientin für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT sind auf Basis der Empfehlungen aus den aktuellen Fachinformationen und den beschriebenen Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr kalkuliert (1-4).

Rucaparib

Rucaparib wird laut Fachinformation unabhängig von der Körperoberfläche oder des Gewichts der Patientin zweimal täglich à 600 mg oral verabreicht. Daraus ergibt sich eine tägliche Gesamtdosis von 1.200 mg. Durch die kontinuierliche Einnahme entspricht dies einem Verbrauch von 4 Tabletten à 300 mg an 365 Tagen im Jahr. Der Jahresverbrauch pro Patientin entspricht 438.000 mg bzw. 1.460 Tabletten (1).

Olaparib

Olaparib wird laut Fachinformation unabhängig von der Körperoberfläche oder des Gewichts der Patientin zweimal täglich à 300 mg oral verabreicht. Daraus ergibt sich eine tägliche Gesamtdosis von 600 mg. Durch die kontinuierliche Einnahme entspricht dies einem Verbrauch von 4 Tabletten à 150 mg an 365 Tagen im Jahr. Der Jahresverbrauch pro Patientin entspricht 219.000 mg bzw. 1.460 Tabletten (2).

Niraparib

Niraparib wird laut Fachinformation abhängig vom Gewicht der Patientin verabreicht. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht < 77 kg und Thrombozytenausgangswerten < 150.000/ μ l beträgt die empfohlene Dosis 200 mg pro Tag. In der HR-profizienten Subgruppe schien die 200 mg Dosis einen geringeren Behandlungseffekt zu haben als die 300 mg Dosis (3). Durch die kontinuierliche Einnahme entspricht dies einem Verbrauch von 2 Tabletten à 100 mg an 365 Tagen im Jahr. Der Jahresverbrauch pro Patientin entspricht 73.000 mg bzw. 730 Tabletten (3).

Für Patientinnen mit einem Körpergewicht \geq 77 kg und Thrombozytenausgangswerten \geq 150.000/ μ l, beträgt die empfohlene Dosis 300 mg pro Tag. Durch die kontinuierliche Einnahme entspricht dies einem Verbrauch von 3 Tabletten à 100 mg an 365 Tagen im Jahr. Der Jahresverbrauch pro Patientin entspricht 109.500 mg bzw. 1.095 Tabletten (3).

Durch die empfohlene gewichtsabhängige Einnahme von Niraparib ist die tatsächliche Dosierung patientenindividuell unterschiedlich. Beide Dosierungsschemata werden demnach angewendet.

Olaparib in Kombination mit Bevacizumab

Olaparib wird laut Fachinformation unabhängig von der Körperoberfläche oder des Gewichts der Patientin zweimal täglich à 300 mg oral verabreicht. Daraus ergibt sich eine tägliche Gesamtdosis von 600 mg. Durch die kontinuierliche Einnahme entspricht dies einem Verbrauch von 4 Tabletten à 150 mg an 365 Tagen im Jahr. Der Jahresverbrauch pro Patientin entspricht 219.000 mg bzw. 1.460 Tabletten (2).

Bevacizumab wird laut Fachinformation abhängig vom Gewicht der Patientin verabreicht. Die empfohlene Dosierung entspricht 15 mg/kg. Das durchschnittliche Gewicht von Frauen in Deutschland lag laut Mikrozensus im Jahr 2021 bei 69,2 kg. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Dosierung von 1.038 mg Bevacizumab pro Gabe. Bei 15,7 möglichen Gaben in 15 Monaten ergibt sich für diesen Zeitraum ein Verbrauch von 16.296,6 mg (4).

Bevacizumab Monotherapie

Bevacizumab wird laut Fachinformation abhängig vom Gewicht der Patientin verabreicht. Die empfohlene Dosierung entspricht 15 mg/kg. Das durchschnittliche Gewicht von Frauen in Deutschland lag laut Mikrozensus im Jahr 2021 bei 69,2 kg. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Dosierung von 1.038 mg Bevacizumab pro Gabe. Bei 15,7 möglichen Gaben in 15 Monaten ergibt sich für diesen Zeitraum ein Verbrauch von 16.296,6 mg (4).

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

Geben Sie in Tabelle 3-28 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-28: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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)	2.592,43 € (60 Tabletten à 300 mg)	2.342,27 € (2,00 € ¹ ; 248,16 € ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Olaparib Lynparza® (Tabletten)	4.945,69 € (112 Tabletten à 150 mg)	4.465,13 € (2,00 € ¹ ; 478,56 € ²)
Niraparib Zejula® (Tabletten)	5.955,07 € (84 Tabletten à 100 mg)	5.375,69 € (2,00 € ¹ ; 577,38 € ²)
Bevacizumab Aybintio® (Infusionslösung)	1.553,33 € (Durchstechflasche mit 400 mg (25 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	1.404,90 € (2,00 € ¹ ; 146,43 € ²)
	397,02 € (Durchstechflasche mit 100 mg (25 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	358,41 € (2,00 € ¹ ; 36,61 € ²)
Lauer-Taxe Stand am 01.12.2023		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
<p>¹ Apothekenrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 2,00 Euro pro Packung</p> <p>² Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers auf nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach §130a Absatz 1 SGB V</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter.</p> <p>Referenzen: (1-4).</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Arzneimittelpreise von Rucaparib und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) veröffentlicht, der Datenstand ist der 01. Dezember 2023. Die Angaben zu den Kosten pro Packung des Präparats nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße entspricht dem gelisteten Apothekenabgabepreis in Euro.

Die Preise nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro des Präparats 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 SGB V in Höhe von 12 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer
- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 2,00 Euro pro Packung

So ergibt sich für Rucaparib nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte Kosten in Höhe von 2.342,27 € pro Packung. Für Olaparib ergeben sich Kosten in Höhe von 4.465,13 € pro Packung und für Niraparib 5.375,69 € pro Packung. Die aktuellen Kosten von Bevacizumab betragen für die Packungsgröße von 400 mg 1.404,90 € und für 100 mg 358,41 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 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 Fachinformation 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 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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 fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Olaparib Lynparza® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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
	mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben			
Niraparib Zejula® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (Tabletten, Infusion)	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit	Bevacizumab: Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	Bevacizumab: 1	Bevacizumab: 15,7

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
	Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) 3 assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.			
Bevacizumab Monotherapie (Intravenöse Infusion)	Bevacizumab wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem, was früher eintritt, angewendet.	Bevacizumab: Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	Bevacizumab: 1	Bevacizumab: 15,7
<p>Abkürzungen: BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1, 2; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HRD: Defizit in der homologen Rekombination.</p> <p>Referenzen: (1-4).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 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 3-29 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). Sowohl bei Rucaparib, als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Olaparib und Niraparib ist die Untersuchung des großen Blutbildes empfohlen, welches gemäß EBM abrechnungsfähig ist (1-3). Aufgrund der dargestellten Definition der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wird auf die gesonderte Darstellung der abrechnungsfähigen Leistungen bei Rucaparib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-29 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 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel sowie den Optionen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Für die Kombinationstherapie von Olaparib und Bevacizumab sowie für die Bevacizumab-Monotherapie zur Erhaltungstherapie fallen nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung sonstige GKV-Leistungen für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Geben Sie in Tabelle 3-31 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-29 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und

Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rucaparib Rubraca® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Olaparib Lynparza® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Niraparib Zejula® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (Tabletten, Infusion)	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) 3 assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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
	entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.		
Bevacizumab Monotherapie (Intravenöse Infusion)	Bevacizumab wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Abkürzungen: BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1, 2; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HRD: Defizit in der homologen Rekombination.</p> <p>Referenzen: (1-4).</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-32 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	JTK pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rucaparib Rubraca® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	56.995,24 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	56.995,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Olaparib Lynparza® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, <i>high-grade</i> epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	58.206,16 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	58.206,16 €
Niraparib Zejula® (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III	200 mg Gesamtdosis: 46.717,31 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	200 mg Gesamtdosis: 46.717,31 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	JTK pro Patient in Euro
	und IV) <i>high-grade</i> Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	300 mg Gesamtdosis: 70.075,96 €			300 mg Gesamtdosis: 70.075,96 €
Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (Tabletten, Infusion)	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) 3 assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-	Olaparib: 58.206,16 € Bevacizumab: 60.994,97 €	Nicht zutreffend	Bevacizumab: 1.570,00 €	119.201,13 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	JTK pro Patient in Euro
	Mutation und/oder genomische Instabilität.				
Bevacizumab Monotherapie (Intravenöse Infusion)	Bevacizumab wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet.	60.994,97 €	Nicht zutreffend	Bevacizumab: 1570,00 €	60.994,97 €
<p>Abkürzungen: BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1, 2; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HRD: Defizit in der homologen Rekombination; JTK: Jahrestherapiekosten.</p> <p>Referenzen: (1-5).</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2 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-Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), beträgt 2.513 bis 2.968 Patientinnen (siehe Abschnitt 3.2.4). Der reale Versorgungsanteil von Rucaparib (Rubraca®) wird beeinflusst durch derzeitige Therapiealternativen, insbesondere durch die weiteren auf dem Markt befindlichen PARP-Inhibitoren Olaparib (Lynparza®) und Niraparib (Zejula®), sowie der aktuellen Studiensituation im Anwendungsgebiet. Zusätzlich müssen weitere Wirkstoff-spezifische Faktoren in die Abschätzung einbezogen werden, bspw. Kontraindikationen, Therapieabbruchrate und individuelle Patientinnenpräferenzen.

Rubraca® ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine bedeutende Therapiealternative. Im Rahmen der Erhaltungstherapie kann Rubraca® zu einer signifikanten Verbesserung des PFS mit Rubraca® gegenüber Placebo, unabhängig vom HRD-Teststatus führen. Dies stellt für die Patientinnen, insbesondere in dieser palliativen Therapiesituation, einen wichtigen Vorteil dar. Als weitere Erhaltungstherapien sind Lynparza®, Zejula®, Lynparza® in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) und Avastin® zugelassen. Die Monotherapie mit Avastin® ist als Erhaltungstherapie nur als Fortführung einer vorherigen Avastin® (Kombinations)-Therapie möglich.

Aufgrund der unterschiedlichen Therapiealternativen kann davon ausgegangen werden, dass die Entscheidung über die Art der Erhaltungstherapie im Arzt/ Patient-Verhältnis auf der Basis von patientenindividuellen Kriterien, wie z. B. der Art der Vorbehandlung, dem Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation, dem Vorliegen einer genomischen Instabilität, von Hypersensibilitäten, Vorerkrankungen oder anderen Kontraindikationen, getroffen wird. Aus diesem Grund kann keine exakte Abschätzung des Versorgungsanteils von Rubraca® im deutschen Versorgungskontext getroffen werden.

Aus den Fachinformationen von Rubraca[®], sowie auch denen der bestehenden Therapiealternativen im Anwendungsgebiet ergeben sich zum Teil abweichende Behandlungseinschränkungen (1-3, 6):

So sollen Patientinnen der Zielpopulation laut Fachinformation nicht mit Rubraca[®] behandelt werden oder die Therapie mit Rubraca[®] ist nicht empfohlen, wenn die Patientinnen

- eine schwere Leberfunktionsstörung aufweisen,
- eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile haben, oder
- stillen, schwanger bzw. im gebärfähigen Alter sind und während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden.

Die Behandlung mit Zejula[®] ist insofern limitiert, dass bei Patientinnen, die

- UE des CTCAE-Grades > 3 (nicht hämatologisch) erleiden,
- hämatologische UE (erniedrigte Thrombozyten-, Neutrophilenzahlen oder Hb-Werte) erleiden,
- ein geringes Gewicht aufweisen, sowie
- bei Patientinnen mit moderater Einschränkung der Leberfunktion (beliebiger AST-Wert und Gesamtbilirubin > 1,5 x – 3 x ULN).

Dosisanpassungen erforderlich werden, welche eine geringere Wirksamkeit der Therapie zur Folge haben können (3). Insbesondere bei Patientinnen mit einer moderat eingeschränkten Leberfunktion kann daher eine Behandlung mit Rubraca[®] im Vergleich zu einer Behandlung mit Zejula[®] von Vorteil sein.

Zudem sollten Antikoagulanzen und Arzneimittel, die die Thrombozytenzahl vermindern, wegen des Risikos einer Thrombozytopenie nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patientinnen, die eine vorbestehende Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen, aufweisen, sollte diese laut Fachinformation zunächst adäquat beherrscht werden, bevor eine Behandlung mit Zejula[®] begonnen wird. Bei gleichzeitiger Therapie mit Niraparib und Arzneistoffen, die Substrate des Efflux-Transporters BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), wie beispielsweise Irinotecan, Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Methotrexat, ist zudem Vorsicht geboten.

Nicht eingesetzt werden sollte Niraparib zudem bei Patientinnen, die

- eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile aufweisen (Zejula[®] Tabletten enthalten Lactose, weshalb Patientinnen mit Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-

Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen sollten; zudem enthält das Arzneimittel Tartrazin (E 102), das allergische Reaktionen auslösen kann), oder

- bei Patientinnen, die schwanger sind, stillen, oder die im gebärfähigen Alter sind und nach der Behandlung mit Niraparib keine hoch wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden möchten.

Eine wichtige Limitation für eine Behandlung mit dem weiteren PARP-Inhibitor Lynparza[®], stellt die ausschließliche Zulassung des Wirkstoffes für Patientinnen, mit einer BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch) dar. Außerdem sind während der Behandlung mit Lynparza[®] gegebenenfalls Dosisanpassungen notwendig,

- wenn Nebenwirkungen wie
 - Übelkeit,
 - Erbrechen,
 - Durchfall, oder
 - Anämie auftreten,
- bei gleichzeitiger Therapie mit CYP3A-Inhibitoren und
- bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion.

Des Weiteren sollte Lynparza[®] nicht bei solchen Patientinnen eingesetzt werden, die

- eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile aufweisen,
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie und noch 6 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza[®] kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, oder die Stillen.

Zudem sollten Patientinnen sollte eine Behandlung mit Lynparza[®] erst begonnen werden, wenn sie sich die Patientinnen von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten \leq Grad 1 entsprechend CTCAE sein).

Eine wichtige Einschränkung für die Behandlung mit Avastin[®] stellt die Notwendigkeit der Applikation unter Aufsicht eines in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes dar. Weitere Behandlungseinschränkungen für Avastin[®] ergeben sich insbesondere für Patientinnen vor, die

- eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile aufweisen,

- eine Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper aufweisen, oder
- Bei denen eine Schwangerschaft besteht.

Außerdem ist bei der Behandlung von Patientinnen mit klinisch bedeutsamer kardiovaskulärer Erkrankung mit Avastin[®], wie z. B. bei vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder kongestiver Herzinsuffizienz, ist Vorsicht geboten. Da Avastin[®] zudem die weibliche Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8 der Fachinformation), sollten Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn einer Behandlung mit Avastin[®] über Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität gesprochen werden.

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

Für die Kalkulation des Versorgungsanteils sollte außerdem der laut Fachinformation vorgesehene Zeitpunkt für ein Unterbrechen oder einen Abbruch der Therapie mit Rubraca[®] berücksichtigt werden (1). Dies ist indiziert, wenn die Patientinnen

- mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen (d. h. 3. oder 4. Grades, klassifiziert nach den allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (CTCAE)), wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie aufweisen, sofern dies als notwendig erachtet wird,
- erhöhte Aspartataminotransferase (AST)/Alaninaminotransferase (ALT)-Werte 1. bis 3. Grades aufweisen und eine Dosisunterbrechung als notwendig erachtet wird;
- erhöhte AST/ALT-Werte 4. Grades aufweisen,
- andere mittelschwere bis schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen aufweisen, sofern diese mit einer entsprechenden symptomatischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert sind.

In der Studie ATHENA-MONO kam es nur in wenigen Fällen zu einem Therapieabbruch. So brachen insgesamt 11,8 % Patientinnen in der Studie ATHENA-MONO im Rubraca[®]-Arm aufgrund unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen ab (7).

Sollten bei der Therapie mit Niraparib Dosisanpassungen nicht zu einer Beherrschung der aufgetretenen Nebenwirkungen führen, wird sogar ein Absetzen der Therapie notwendig. Des Weiteren wird das Absetzen der Therapie mit Niraparib erforderlich, wenn

- bei den Patientinnen eine akute myeloische Leukämie oder ein myelodysplastisches Syndrom festgestellt wird, oder

- bei Patientinnen, bei denen während der Behandlung mit Niraparib als Nebenwirkung ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom auftritt.

Eine Therapie mit Lynparza® sollte unterbrochen werden, wenn

- bei den Patientinnen als Nebenwirkung eine akute myeloische Leukämie oder ein myelodysplastisches Syndrom aufweisen,
- eine bestätigte Pneumonitis vorliegt,
- ein Verdacht auf einen arzneimittelbedingten Leberschaden besteht, oder
- während der Behandlung mit Lynparza® eine Schwangerschaft festgestellt wird.

Ein Therapieabbruch ist laut Fachinformation unter der Behandlung mit Avastin® erforderlich, bei Patientinnen

- ösophagotrachealen Fisteln oder anderen Fisteln vom Grad 4 gemäß CTCAE (im Falle von inneren Fisteln, die nicht im Gastrointestinaltrakt auftreten, sollte ein Absetzen von Avastin in Betracht gezogen werden),
- bei denen es unter der Therapie zu Wundheilungsstörungen kommt (bis zum völligen Abheilen der Wunde),
- bei denen ein elektiver Eingriff bevorsteht,
- die eine nekrotisierende Faszitis entwickeln,
- bei denen eine medizinisch bedeutsame Hypertonie nicht angemessen durch eine blutdrucksenkende Behandlung eingestellt werden kann oder wenn die Patientinnen eine hypertensive Krise oder eine hypertensive Enzephalopathie entwickeln,
- die ein Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom entwickeln,
- bei denen ein nephrotisches Syndroms (NCICTCAE) auftritt,
- bei denen ein arterielles thromboembolisches Ereignis oder eine lebensbedrohliches (Grad 4) venöses thromboembolisches Ereignis, einschließlich Lungenembolie auftritt,
- bei denen unter Behandlung mit Avastin® Blutungen 3. oder 4. Grades (NCI-CTCAE) auftreten, oder
- die intrakranielle Blutungen erleiden.

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 Rubraca® in der Erhaltungstherapie bei neudiagnostiziertem Ovarialkarzinom ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht exakt feststellbar. Auch eine Abschätzung möglicher zukünftiger Veränderungen der Anteile und damit der Jahrestherapiekosten ist aus den beschriebenen Gründen mit Unsicherheit verbunden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 Entwicklungsphase von Rucaparib aufgebaut und gesammelt wurde. Die Quellen sind in den jeweiligen Abschnitten hinterlegt und gekennzeichnet.

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. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Rubraca® EMEA/H/-20/1518/C/4272/0033 (Stand 11/2023). 2023.
2. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Lynparza® - EMEA/H/C/003726 - IA/0052 (Stand 09/2023). 2023.
3. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Zejula - EMEA/H/C/004249 - R/0034 (Stand 11/2023). 2023.
4. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Aybintio® EMEA/H/C/005106 - IB/0017 (Stand 04/2023). 2023.
5. pharma& GmbH. Berechnung Jahrestherapiekosten. 2023.
6. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Avastin® EMEA/H/C/000582-IB/0129/G (Stand 03/2023). 2023.
7. Clovis Oncology Inc. Interim Clinical Study Report (ATHENA-MONO) 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Produktinformation von Rubraca® 200 mg/250 mg/300 mg Filmtabletten entnommen (Stand: Dezember 2023) (1). Das Arzneimittel Rubraca® enthält Rucaparib, einen Inhibitor von Poly(ADP-Ribose)-Polymerase(PARP)-Enzymen, einschließlich PARP-1, PARP-2 und PARP-3, die bei der DNA-Reparatur eine Rolle spielen.

Rubraca® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

Rubraca® ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rubraca® sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Rubraca® ist die Einnahme von 600 mg zweimal täglich, was einer Gesamttagesdosis von 1200 mg entspricht.

Behandlungsdauer

Erstlinienerhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms:

Die Patientinnen können die Behandlung fortsetzen bis zum Einsetzen einer Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Abschluss der 2-jährigen Behandlung.

Erstlinienerhaltungstherapie des platin sensitiven, rezidierten Ovarialkarzinoms:

Die Patientinnen können die Behandlung fortsetzen bis zum Einsetzen einer Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität.

Die Patientinnen sollten die Erhaltungstherapie mit Rubraca® nicht später als 8 Wochen nach Anwendung der letzten Dosis des platinhaltigen Therapieregimes beginnen.

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 Dosisreduzierungen 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 (siehe Tabelle 3-34).

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 3-33: 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)

Tabelle 3-34: Behandlung therapiebedingter AST/ALT-Erhöhungen

Grad der AST/ALT-Erhöhung	Behandlung
Grad 3 ohne sonstige Zeichen einer Leberfunktionsstörung	<p>Wöchentliche Überwachung der Leberfunktionswerte bis zu einem Rückgang auf Grad ≤ 2.</p> <p>Behandlung mit Rucaparib fortsetzen, wenn Bilirubin $< \text{ULN}$ und alkalische Phosphatase $< 3\text{-fache ULN}$ ist.</p> <p>Behandlung unterbrechen, wenn die AST/ALT-Werte nicht innerhalb von 2 Wochen auf Grad ≤ 2 zurückgegangen sind, anschließend die Behandlung mit Rucaparib mit der gleichen oder einer reduzierten Dosis wieder aufnehmen.</p>
Grad 4	<p>Behandlung mit Rucaparib unterbrechen, bis die Werte auf Grad ≤ 2 zurückgegangen sind; anschließend die Behandlung mit reduzierter Rucaparib-Dosis wieder aufnehmen und wöchentliche Leberfunktionstests über 3 Wochen durchführen</p>

Besondere Patientinnengruppen

Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2 der Fachinformation). 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 oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patientinnen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung müssen sorgfältig hinsichtlich Leberfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden. Klinische Daten zu Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung (d. h. Gesamtbilirubin $> 3\text{-facher}$ oberer Normalwert (ULN)) liegen nicht vor. Daher wird Rucaparib nicht für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine klinischen Daten zu Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr weniger als

30 ml/min) 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 mögliche Nutzen die Risiken überwiegt. Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung müssen 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 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

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

Stillen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Toxizität

Während der Behandlung mit Rucaparib werden möglicherweise Myelosuppressionsereignisse (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie) beobachtet. Diese werden meist erstmals nach 8 bis 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 sowie institutionelle Richtlinien zur Behandlung niedriger Blutzellzahlen bei Anämie und Neutropenie zur Anwendung kommen. Rubraca® sollte abgesetzt bzw. die Dosis sollte gemäß Tabelle 3-33 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) reduziert und das Blutbild wöchentlich bis zum Abklingen überwacht werden. Wenn sich die Werte nach 4 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), einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, wurden 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 < 2 Monaten bis ungefähr 6 Jahre.

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 Lichtempfindlichkeit beobachtet. Patientinnen sollten den Aufenthalt in direktem Sonnenlicht vermeiden, da sie während der Behandlung mit Rucaparib leichter einen Sonnenbrand bekommen. 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 3-33) 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. Eine proaktive Behandlung dieser Ereignisse ist wichtig, um längere oder schwerwiegendere Episoden von Übelkeit/Erbrechen zu vermeiden, da diese potenziell zu Komplikationen wie Dehydrierung oder Krankenhauseinweisungen führen können.

Intestinale Obstruktion

In klinischen Studien wurden bei mit Rucaparib behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom Fälle von intestinaler Obstruktion beobachtet. Bei 3,5 % der mit Rucaparib behandelten Patientinnen trat ein schwerwiegendes Ereignis einer intestinalen Obstruktion auf, bei 1 Rucaparib-Patientin (weniger als 0,1 %) mit tödlichem Ausgang. Die zugrunde liegende Erkrankung kann bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine Rolle bei der Entstehung einer intestinalen Obstruktion spielen. Bei Verdacht auf eine intestinale Obstruktion muss eine sofortige diagnostische Abklärung sowie eine adäquate Behandlung der Patientin erfolgen.

Embryofetale Toxizität

Rubraca® kann bei Gabe an eine schwangere Frau, 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 der Fachinformation).

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 6 Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca® wirksame Kontrazeptiva anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Krebspatienten wurden die Wirkungen von Steady-State-Rucaparib in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich auf CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP und P-gp mit oralen Einzeldosen empfindlicher Substrate (Koffein, S-Warfarin, Omeprazol, Midazolam, Rosuvastatin bzw. Digoxin) beurteilt. Außerdem wurde die Wirkung von Rucaparib auf die Pharmakokinetik eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) evaluiert. 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, außerdem bewirkt es eine schwache Hemmung von BCRP 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 $AUC_{0-96\text{ h}}$ -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 der Fachinformation). 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.

Orale Kontrazeptiva

Rucaparib erhöhte die C_{\max} von Ethinylestradiol um das 1,09-Fache (90 %-KI: 0,94 bis 1,27) und die AUC_{last} um das 1,43-Fache (90 %-KI: 1,15 bis 1,77). Rucaparib erhöhte die C_{\max} von Levonorgestrel um das 1,19-Fache (90 %-KI: 1,00 bis 1,42) und die AUC_{last} um das 1,56-Fache (90 %-KI: 1,33 bis 1,83). Bei gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptiva wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen.

BCRP-Substrate

Rucaparib erhöhte die C_{\max} von Rosuvastatin um das 1,29-Fache (90 %-KI: 1,07 bis 1,55) und die AUC_{inf} um das 1,35-Fache (90 %-KI: 1,17 bis 1,57). Bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, bei denen es sich um BCRP-Substrate handelt, wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen.

P-gp-Substrate

Rucaparib zeigte keine Wirkung auf den C_{\max} -Wert von Digoxin, während ein marginaler Anstieg des $AUC_{0-72\text{ h}}$ -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 reduzieren und die Aufnahme von Metformin über die Leber verringern könnte, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metformin mit Rucaparib Vorsicht geboten. 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 6 Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca® eine effektive Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Es liegen keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Rucaparib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation). 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 der Fachinformation) vorsichtig zu sein.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rucaparib basiert auf Daten von 1.594 Patientinnen, die an klinischen Studien für die Behandlung eines Ovarialkarzinoms mit Rucaparib als Monotherapie teilnahmen. Die Patientinnen erhielten Rucaparib über einen medianen Zeitraum von 7,4 Monaten.

Nebenwirkungen, die bei ≥ 20 % der mit Rucaparib behandelten Patientinnen auftraten, waren Übelkeit, Müdigkeit/Asthenie, Erbrechen, Anämie, Schmerzen des Abdomen, Dysgeusie, erhöhte ALT-Werte, erhöhte AST-Werte, verminderter Appetit, Diarrhoe, Neutropenie 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 (25 %), erhöhte ALT-Werte (10 %), Neutropenie (10 %), Müdigkeit/Asthenie (10 %) und Thrombozytopenie (7 %). Die einzige schwerwiegende Nebenwirkung, die bei > 2 % der Patientinnen auftrat, war Anämie (5 %).

Nebenwirkungen, die am häufigsten zu Dosisreduktionen oder -unterbrechungen führten, waren Anämie (23 %), Müdigkeit/Asthenie (15 %), Übelkeit (14 %), Thrombozytopenie (14 %), Neutropenie (10 %) und erhöhte ALT/AST-Werte (10 %). Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Absetzen führten, traten bei 15 % der Patientinnen auf, wobei die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Thrombozytopenie, Übelkeit, Anämie und Müdigkeit/Asthenie waren.

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 3-35: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-SOC
Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit bei CTCAE 3. Grades oder und höher
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Häufig Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie ^a	Häufig Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Anämie ^b , Thrombozytopenie ^b , Neutropenie ^b , Leukopenie ^b Häufig Lymphopenie ^b , febrile Neutropenie	Sehr häufig Anämie ^b , Neutropenie ^b Häufig Thrombozytopenie ^b , febrile Neutropenie, Leukopenie ^b , Lymphopenie ^b
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig Überempfindlichkeits- reaktionen ^c	Gelegentlich Überempfindlichkeits- reaktionen ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit, erhöhtes Kreatinin im Blut ^b , Hypercholesterinämie ^b Häufig Dehydratation	Häufig Verminderter Appetit, Dehydratation, Hypercholesterinämie ^b Gelegentlich Erhöhtes Kreatinin im Blut ^b
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Dysgeusie, Schwindel	Gelegentlich Dysgeusie, Schwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe	Gelegentlich Dyspnoe
Gastrointestinaltrakt	Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Schmerzen des Abdomens Häufig Intestinale Obstruktion ^d , Stomatitis	Häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schmerzen des Abdomens, intestinale Obstruktion ^d Gelegentlich Dyspepsie, Stomatitis

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit bei CTCAE 3. Grades oder und höher
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase Häufig Erhöhte Transaminasen ^b	Häufig Erhöhte Alanin-Aminotransferase/erhöhte Aspartat-Aminotransferase Gelegentlich Erhöhte Transaminasen ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Lichtempfindlichkeitsreaktion, Ausschlag Häufig Makulopapulöser Ausschlag, palmar-plantares Erythrodermiesyndrom, Erythem	Gelegentlich Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hautausschlag, makulopapulöser Ausschlag, palmar-plantares Erythrodermiesyndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Müdigkeit ^e , Fieber	Häufig Müdigkeit ^e Gelegentlich Fieber
<p>a MDS/AML-Rate basierend auf der gesamten Patientenpopulation von 3.025 Patientinnen, die eine Dosis Rucaparib oral angewendet haben.</p> <p>b Umfasst Laborbefunde</p> <p>c Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen gehören Überempfindlichkeitsreaktionen, Arzneimittelüberempfindlichkeit und Schwellungen/Ödeme im Gesicht und Augenbereich.</p> <p>d Umfasst intestinale Obstruktion, Dickdarmobstruktion und Dünndarmobstruktion</p> <p>e Umfasst Müdigkeit, Asthenie und Lethargie</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Hämatologische Nebenwirkungen aller CTCAE-Grade von Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie wurden bei 46 %, 26 % bzw. 21 % der Patientinnen berichtet. Anämie und Thrombozytopenie führten bei 2 % bzw. 1 % der Patientinnen zum Absetzen. Nebenwirkungen 3. Grades oder höher CTCAE traten bei 25 % (Anämie), 10 % (Neutropenie) und 7 % (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 der Fachinformation.

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie

MDS/AML sind schwerwiegende Nebenwirkungen, die gelegentlich (0,5 %) bei Patientinnen unter Behandlung und während der 28-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung auftreten, sowie gelegentlich (1,1 %) bei allen Patientinnen, einschließlich während der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung (die Berechnung der Rate beruht auf der Sicherheitsgesamtpopulation von 3.025 Patientinnen, die in allen klinischen Studien mindestens eine Dosis orales Rucaparib erhalten haben). In den Placebo-kontrollierten Phase III-Studien ARIEL3 und ATHENA-MONO betrug die Inzidenz von MDS/AML während der Therapie der mit Rucaparib behandelten Patientinnen 1,6 % bzw. 0,5 %. Obwohl keine Fälle während der Therapie bei Placebo-behandelten Patientinnen beobachtet wurden, wurde über 6 Fälle bei Placebo-behandelten Patientinnen während der Langzeit-Sicherheitsbeobachtung berichtet. Alle Patientinnen wiesen Faktoren auf, die potenziell die Entwicklung von MDS/AML begünstigen. In allen Fällen hatten die Patientinnen zuvor platinhaltige Chemotherapieregimes und/oder DNA-schädigende Wirkstoffe erhalten. Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Gastrointestinale Toxizitäten

Erbrechen und Übelkeit wurden jeweils bei 37 % und 68 % der Patientinnen berichtet und waren meist von geringem Grad (1. bis 2. Grades CTCAE). Schmerzen des Abdomens (als kombinierter Begriff für Schmerzen des Abdomens, Schmerzen des unteren Abdomens, Schmerzen des oberen Abdomens) wurden bei 39 % der mit Rucaparib behandelten Patientinnen, trat aber auch sehr häufig (34 %) 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 der Fachinformation.

Lichtempfindlichkeit

Lichtempfindlichkeit wurde bei 10 % der Patientinnen als Hautreaktion geringen Grades berichtet (1. oder 2. Grades CTCAE) und von 0,2 % der Patientinnen als CTCAE-Grad ≥ 3 . Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Aminotransferase-Anstiege im Serum (AST/ALT)

Auf erhöhte Aminotransferase (ALT)- oder Aspartataminotransferase (AST)-Werte zurückzuführende Ereignisse wurden bei 39 % (alle Schweregrade) und 10 % (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 37 % (alle Schweregrade) und 10 % (\geq CTCAE-Grad 3) der Patientinnen; erhöhte AST-Werte bei 33 % (alle Schweregrade) und 3 % (\geq CTCAE-Grad 3) beobachtet. Erhöhte ALT- und AST-Werte traten bei 31 % (alle Schweregrade) und 3 % (\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 3-34 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). 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 17 % der Patientinnen innerhalb der ersten Wochen der Behandlung mit Rucaparib beobachtet; 0,6 % 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 der Fachinformation). Diese Anstiege des Serumkreatinins waren klinisch asymptomatisch.

Ältere Patienten

Bei Patientinnen ≥ 75 Jahre nahmen die Häufigkeiten einiger Nebenwirkungen zu: erhöhte Kreatininwerte im Blut (33 %), Schwindel (19 %), Pruritus (16 %) und Gedächtnisstörungen (4 %) waren häufiger als bei Patientinnen < 75 Jahren (16 %, 14 %, 11 % bzw. 1 %).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 30–59 ml/min) erhöhte sich die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher. Anämie (34 %), Neutropenie (13 %), Thrombozytopenie (12 %), Müdigkeit/Asthenie (12 %) und gleichzeitig erhöhte AST/ALT-Werte (12 %) waren häufiger als bei Patientinnen mit normaler Nierenfunktion (CLcr > 90 ml/min) (23 %, 8 %, 5 %, 7 % bzw. 7 %).

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 der Fachinformation 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 einzelne Patientengruppen 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.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC Annex II) (1) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung. Die vorgesehenen Elemente, die im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht werden, sind im Abschnitt 3.4.3 aufgeführt.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I der Fachinformation: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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 einzelne Patientengruppen 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 einzelne Patientengruppen 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.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-36: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
PAES: Zur weiteren Untersuchung der Wirksamkeit der Rucaparib-Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die abschließende OS-Analyse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie CO-338-087 vorlegen.	30. Juni 2027

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.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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 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 3.4.6 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. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Rubraca® EMEA/H/-20/1518/C/4272/0033 (Stand 11/2023). 2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	<p>„Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen (d. h. 3. oder 4. Grades CTCAE), wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, <u>können</u> mit Dosisunterbrechungen und/oder Dosisreduzierungen behandelt werden.“ (Seite 3; Abschnitt 4.2)</p> <p>„Andere mittelschwere bis schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen <u>können</u> mit Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen behandelt werden, sofern sie mit einer entsprechenden symptomatischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert sind.“ (Seite 3; Abschnitt 4.2)</p> <p>„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 <u>können</u></p>	Nein, nur bei Auftreten von Nebenwirkungen.

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>ohne Änderung der Rucaparib-Dosis oder mit einer Behandlungsmodifikation (Dosisunterbrechung und/oder -reduktion) behandelt werden. Nebenwirkungen 4. Grades <u>erfordern</u> eine Behandlungsmodifikation (siehe Tabelle 2).“ (Seite 3; Abschnitt 4.2)</p> <p>„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.“ (Seite 5; Abschnitt 4.4)</p>	
2	Großes Blutbild	„Die Erstellung eines großen Blutbildes vor Beginn der Behandlung mit Rubraca® und danach monatlich <u>ist ratsam</u> .“ (Seite 4-5; Abschnitt 4.4)	Ja
3	Hämatologische Untersuchung	„Es <u>sollten</u> unterstützende Therapiemaßnahmen sowie institutionelle Richtlinien zur Behandlung niedriger Blutzellzahlen bei Anämie und Neutropenie zur Anwendung kommen. Rubraca® <u>sollte</u> abgesetzt bzw. die Dosis sollte gemäß Tabelle 1 (siehe Abschnitt 4.2) reduziert und das Blutbild wöchentlich bis zum Abklingen überwacht werden. Wenn sich die Werte nach 4 Wochen nicht bis auf Grad 1 CTCAE oder besser gebessert haben, <u>sollte</u> die Patientin für weitere Untersuchungen an einen Hämatologen überwiesen werden.“ (Seite 5; Abschnitt 4.4)	Nein, nur bei Anämie und Neutropenie
4	Analyse des Knochenmarks und/oder zytogenetische Blutanalyse	„Bei Verdacht auf MDS/AML <u>sollte</u> die Patientin für weitere Untersuchungen wie Knochenmarkuntersuchung und Blutuntersuchung zur Zytogenetik an einen Hämatologen überwiesen werden.“ (Seite 4; Abschnitt 4.4)	Nein, nur bei Verdacht auf MDS/AML
5	Überwachung der Leberfunktion und Behandlung therapiebedingter AST/ALT Erhöhungen	„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 <u>erfordern</u> eine Behandlungsmodifikation (siehe Tabelle 2).“ (Seite 3; Abschnitt 4.2)	Nein, nur bei Patientinnen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung.

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Grad 3: „Wöchentliche Überwachung der Leberfunktionswerte bis zu einem Rückgang auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Rucaparib fortsetzen, wenn Bilirubin $< \text{ULN}$ und alkalische Phosphatase $< 3\text{-fache ULN}$ ist. Behandlung unterbrechen, wenn die AST/ALT-Werte nicht innerhalb von 2 Wochen auf Grad ≤ 2 zurückgegangen sind, anschließend die Behandlung mit Rucaparib mit der gleichen oder einer reduzierten Dosis wieder aufnehmen.“ <i>(Seite 3; Abschnitt 4.2; Tabelle 1)</i></p> <p>Grad 4: „Behandlung mit Rucaparib unterbrechen, bis die Werte auf Grad ≤ 2 zurückgegangen sind; anschließend die Behandlung mit reduzierter Rucaparib-Dosis wieder aufnehmen und wöchentliche Leberfunktionstests über 3 Wochen durchführen.“ <i>(Seite 4; Abschnitt 4.2; Tabelle 1)</i></p> <p>„Patientinnen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung <u>müssen</u> sorgfältig hinsichtlich Leberfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden.“ <i>(Seite 4; Abschnitt 4.2)</i></p>	
6	Überwachung der Nierenfunktion	„Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung <u>müssen</u> gewissenhaft hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden.“ <i>(Seite 4; Abschnitt 4.2)</i>	Nein, nur bei Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung.
7	Schwangerschaftstest	„Frauen im gebärfähigen Alter <u>sollten</u> angewiesen werden, während der Dauer der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca [®] wirksame Kontrazeptiva anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen im gebärfähigen Alter <u>sollten</u> vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.“ <i>(Seite 6; Abschnitt 4.4)</i> <p>„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 6 Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca[®] eine effektive Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt</p>	Nein, nur bei Frauen im gebärfähigen Alter (bei Frauen deutlich nach der Menopause nicht mehr relevant).

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		4.5).“ (Seite 7; Abschnitt 4.6) „Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.“ (Seite 8; Abschnitt 4.6)	
8	Diagnostische Abklärung und Behandlung einer intestinalen Obstruktion	„Bei Verdacht auf eine intestinale Obstruktion <u>muss</u> eine sofortige diagnostische Abklärung sowie eine adäquate Behandlung der Patientin erfolgen.“ (Seite 5; Abschnitt 4.4)	Nein, nur bei Verdacht auf intestinale Obstruktion.
9	Therapie gastrointestinaler Toxizitäten	„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.“ (Seite 5; Abschnitt 4.4)	Nein
<p>Abkürzungen: 5-HT3: Serotoninrezeptor; ALT: Alaninaminotransferase; AML: akute myeloische Leukämie; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse; MDS: myelodysplastisches Syndrom; ULN: Oberer Normalwert.</p> <p>Referenzen: (1).</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-37 basieren auf den Angaben der EPAR-Produktinformation von Rubraca® (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand 2023/Q4 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Rubraca® EMEA/H/-20/1518/C/4272/0033 (Stand 11/2023). 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 4. Quartal 2023). 2023.