

Rucaparib (Ovarialkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal progress bar consisting of 18 rectangular segments. The segments are colored in various shades of blue and grey. The 11th segment from the left is highlighted in a dark blue color and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG'.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-134

Version: 1.0

Stand: 08.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1744

DOI: 10.60584/A23-134

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.12.2023

Interne Projektnummer

A23-134

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-134>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rucaparib (Ovarialkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-134>.

Schlagwörter

Rucaparib, Ovarialtumoren, Eileitertumoren, Peritonealtumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Rucaparib, Ovarian Neoplasms, Fallopian Tube Neoplasms, Peritoneal Neoplasms, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Stefanie Reken
- Christiane Balg
- Merlin Bittlinger
- Ulrike Lampert
- Ana Liberman
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Carolin Weigel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 1
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Rucaparib 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).

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rucaparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der

Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur	I.14
I Anhang A Suchstrategien.....	I.15
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.16

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib	I.6
Tabelle 3: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib	I.8
Tabelle 5: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rucaparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique [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) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom ^b , die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Eine patientenindividuelle Therapie ^{c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab ▪ Olaparib^e ▪ Niraparib^e ▪ Olaparib in Kombination mit Bevacizumab
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>c. unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität</p> <p>d. Gemäß G-BA wird für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien 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 (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Gemäß G-BA werden im Rahmen der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie Olaparib als Monotherapie sowie Niraparib bezüglich der Vortherapie jeweils nach einer vorangegangenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab als zweckmäßige Therapieoptionen angesehen.</p> <p>BRCA: Breast Cancer associated Gene; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der Begriff Ovarialkarzinom wird in der vorliegenden Dossierbewertung zusammenfassend verwendet für das Ovarial-, Eileiter- und das primäre Peritonealkarzinom.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Der pU identifiziert darüber hinaus auch keine Studien, die er für die Durchführung indirekter Vergleiche für geeignet hält.

Insgesamt liegen im Dossier für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Rucaparib.

Tabelle 3: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom ^b , die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Eine patientenindividuelle Therapie ^{c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab ▪ Olaparib^e ▪ Niraparib^e Olaparib in Kombination mit Bevacizumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>c. unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität</p> <p>d. Gemäß G-BA wird für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien 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 (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Gemäß G-BA werden im Rahmen der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie Olaparib als Monotherapie sowie Niraparib bezüglich der Vortherapie jeweils nach einer vorangegangenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab als zweckmäßige Therapieoptionen angesehen.</p> <p>BRCA: Breast Cancer associated Gene; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von 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) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom ^b , die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Eine patientenindividuelle Therapie ^{c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab ▪ Olaparib^e ▪ Niraparib^e ▪ Olaparib in Kombination mit Bevacizumab
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>c. unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität</p> <p>d. Gemäß G-BA wird für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien 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 (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Gemäß G-BA werden im Rahmen der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie Olaparib als Monotherapie sowie Niraparib bezüglich der Vortherapie jeweils nach einer vorangegangenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab als zweckmäßige Therapieoptionen angesehen.</p> <p>BRCA: Breast Cancer associated Gene; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Bei gleicher Genese und Histomorphologie werden die Karzinome von Ovar, Eileiter und Peritoneum gemäß S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren gemeinsam klassifiziert [2]. In der vorliegenden Dossierbewertung wird daher der Begriff Ovarialkarzinom zusammenfassend für das Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom verwendet.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Rucaparib (Stand zum 14.11.2023)
- bibliografische Recherche zu Rucaparib (letzte Suche am 02.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Rucaparib (letzte Suche am 14.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Rucaparib (letzte Suche am 20.11.2023)
- bibliografische Recherche zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 02.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 14.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 20.11.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Rucaparib (letzte Suche am 27.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Im Dossier stellt der pU dennoch supportiv die Studie ATHENA-MONO dar [3], in der Rucaparib mit Placebo verglichen wird. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie ATHENA-MONO, in Übereinstimmung mit dem pU, im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib beurteilt.

Weiterhin führt der pU eine Recherche für indirekte Vergleiche durch. Der pU sucht nach RCTs, die für einen indirekten Vergleich mit Rucaparib über den Brückenkomparator Placebo infrage kommen. Dabei berücksichtigt er ausschließlich die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Olaparib und Niraparib. Nach Bevacizumab als Monotherapie oder in der Kombination mit Olaparib sucht er jedoch nicht.

Über seine Informationsbeschaffung identifiziert der pU die Studien SOLO-1 (Olaparib vs. Placebo) und PRIMA (Niraparib vs. Placebo). Beide Studien sieht der pU als nicht geeignet für die Durchführung eines indirekten Vergleichs in der vorliegenden Fragestellung an. Dies begründet er mit der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowie nicht hinreichender Vergleichbarkeit der Studienpopulationen auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs. Somit liegen für die vorliegende Bewertung weder Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien noch aus indirekten Vergleichen vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von 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), im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, liegen im Dossier des pU keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom ^b , die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Eine patientenindividuelle Therapie ^{c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab ▪ Olaparib^e ▪ Niraparib^e Olaparib in Kombination mit Bevacizumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>c. unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität</p> <p>d. Gemäß G-BA wird für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien 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 (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Gemäß G-BA werden im Rahmen der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie Olaparib als Monotherapie sowie Niraparib bezüglich der Vortherapie jeweils nach einer vorangegangenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab als zweckmäßige Therapieoptionen angesehen.</p> <p>BRCA: Breast Cancer associated Gene; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Awmf. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1 [online]. 2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-035OL.html>.
3. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). J Clin Oncol 2022; 40(34): 3952-3964. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01003>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Rucaparib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(rucaparib OR AG-014699 OR PF-01367338)[Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
rucaparib* OR (AG 014699) OR AG014699 OR AG-014699 OR (PF 01367338) OR PF01367338 OR PF-01367338

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
rucaparib OR AG 014699 OR AG014699 OR AG-014699 OR PF 01367338 OR PF01367338 OR PF-01367338

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Produktinformationen von Rubraca® 200 mg/250 mg/300 mg Filmtabletten entnommen (Stand: Dezember 2023). 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.

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 1-14).

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 1-13: 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 1-14: Behandlung therapiebedingter AST/ALT-Erhöhungen

Grad der AST/ALT-Erhöhung	Behandlung
Grad 3 ohne sonstige Zeichen einer Leberfunktionsstörung	Wöchentliche Überwachung der Leberfunktionswerte bis zu einem Rückgang auf Grad ≤ 2 . Behandlung mit Rucaparib fortsetzen, wenn Bilirubin $<$ ULN und alkalische Phosphatase $<$ 3-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.
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

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 -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 (≤ 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 1-13 (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 1-13) 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. 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. Weitere Details zu Dosisanpassungen und Hinweisen bei gleichzeitiger Einnahme entsprechender Medikationen sind der Produktinformation zu entnehmen.

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

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

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.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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.

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). Weitere Details zu Nebenwirkungen sind der Produktinformation zu entnehmen.

Tabelle 1-15: 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

Fortsetzung der Tabelle umseitig

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit bei CTCAE 3. Grades oder und höher
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 Überempfindlichkeitsreaktionen ^c	Gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktionen ^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
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
MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit bei CTCAE 3. Grades oder und höher
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Lichtempfindlichkeitsreaktion, Ausschlag Häufig Makulopapulöser Ausschlag, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom, Erythem	Gelegentlich Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hautausschlag, makulopapulöser Ausschlag, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom
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>		

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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BRCA	Breast Cancer Susceptibility Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms
RKI	Robert Koch-Institut
TNM-Klassifikation	Klassifikation maligner Tumoren (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen)

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet [1]. Demnach wird Rucaparib angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d'Obstétrique[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).

Nachfolgend werden alle 3 Entitäten (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom) unter dem Begriff Ovarialkarzinom subsumiert.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den Bedarf an der Auswahl einer Erhaltungstherapie bei der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms ^a für das Jahr 2024	–	7672–7692
2	Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom	72–76	5524–5846
3	Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, davon	84	4640–4911
4	Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie erhalten, davon	ca. 99	4608–4877
5	Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	ca. 62–69	2888–3412
6	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	87	2513–2968

a. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Schritt 1: geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms

1a: Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI)

Der pU entnimmt der Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI für die Jahre 2010 bis 2019 [2-7] die Fallzahlen zur Inzidenz mit den Codes C56, C57 und C48 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Unter dem ICD-10-Code C56 werden „Bösartige Neubildung des Ovars“ (Ovarialkarzinom), unter dem ICD-10-Code C57 „Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane“ und unter dem ICD-10-Code C48 „Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums“ verschlüsselt. Anschließend extrapoliert der pU mittels linearer Regression eine geschätzte Inzidenz von 6806 bis 6822 Patientinnen für den ICD-10-Code C56, 1048 bis 1051 Patientinnen für den ICD-10-Code C57 sowie 709 bis 719 Patientinnen für den ICD-10-Code C48 für das Jahr 2024 in Deutschland. Die Untergrenzen erfassen jeweils Patientinnen im Alter von ≥ 20 Jahren und die Obergrenzen diejenigen im Alter von ≥ 15 bzw. die in der Datenbank ausgewiesene Gesamtanzahl, unabhängig von der Altersklasse.

Für die ICD-10-Codes C57 und C48 nimmt der pU die Einschränkung auf neu diagnostizierte Fälle des Eileiterkarzinoms mit dem ICD-10-Code C57.0 „Tuba uterina [Fallopio]“ und der primären Peritonealkarzinome mit dem ICD-10-Code C48.2 „Peritoneum, nicht näher bezeichnet“ wie folgt vor:

1b: Krebsregisterdaten einzelner Bundesländer

Der pU zieht die Krebsregisterdaten von Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Schleswig-Holstein mit Angaben zur Inzidenz der jeweils letzten verfügbaren 10 Jahre heran (für Saarland sind Daten zu den differenzierten ICD-Codes C57.0 und C48.2 erst ab 2015 verfügbar) [8-31].

Aus den kumulierten Angaben ermittelt er einen mittleren Anteilswert in Höhe von 60 % inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C57.0 „Tuba uterina [Fallopio]“ an allen inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C57. Diesen Anteil überträgt der pU auf die Anzahl der Patientinnen mit dem ICD-10-Code C57 aus Schritt 1a und berechnet somit eine Anzahl von 632 bis 634 inzidenten Patientinnen mit Eileiterkarzinom für das Jahr 2024.

Für das Peritonealkarzinom verfährt er in gleicher Weise und ermittelt einen mittleren Anteil von 33 % inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C48.2 „Peritoneum, nicht näher bezeichnet“ an allen inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C48. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen mit dem ICD-10-Code C48 aus Schritt 1a berechnet der pU für das Peritonealkarzinom somit eine Anzahl und von 234 bis 236 inzidenten Patientinnen mit C48.2 für das Jahr 2024.

Durch Addition der prognostizierten neu erkrankten Fälle mit dem ICD-Code C56, C57.0 oder C48.2 ermittelt der pU eine Anzahl von 7672 bis 7692 erwachsener Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom für das Jahr 2024.

Datengrundlage der Schritte 2 bis 4

Neben dem Bericht des RKI „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ [32] (in Herleitungsschritt 2) verwendet der pU in den Schritten 2 bis 4 eine Publikation aus dem Jahr 2020 zu Daten der Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) [33]. In die QS-OVAR wurden insgesamt 3512 Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Die Publikation umfasst Auswertungen der Jahre 2004, 2008, 2012 und 2016 zu Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium III/IV).

Schritt 2: Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

Der pU entnimmt dem Bericht des RKI „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ Anteilswerte in Höhe von 72 % bis 76 % für ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (Stadium III und IV) bei Erstdiagnose [32]. Die Stadien werden nach der TNM (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen)-Klassifikation maligner Tumoren der 7. bzw. 8. Auflage ausgewiesen. Laut Leitlinie ist die TNM-Klassifikation konkordant mit der FIGO-Klassifikation [34].

Zusätzlich zieht der pU die Publikation des QS-OVAR heran [33]. Von insgesamt 3512 in das QS-OVAR eingeschlossenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom wies auch ein Anteil von ca. 72 % ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium III/IV) auf.

Durch Übertragung dieser Anteilswerte (72 % bis 76 %) auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 1 resultiert eine Anzahl von 5524 bis 5846 neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom.

Schritt 3: Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem high-grade Ovarialkarzinom

Aus den Patientencharakteristika der Publikation des QS-OVAR zu neu diagnostizierten Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom kann ein Anteil von 84 % mit einer epithelialen high-grade Histologie des Karzinoms entnommen werden [33]. Dazu werden alle Patientinnen der 4 Auswertungsjahre herangezogen.

Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die Patientinnen aus Schritt 2 und errechnet somit eine Anzahl von 4640 bis 4911 erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen epithelialen high-grade Ovarialkarzinom.

Schritt 4: Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie erhalten

In der Publikation des QS-OVAR sind verschiedene primäre Systemtherapien und deren Anwendungshäufigkeit aufgeführt [33]. Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

des Auswertungsjahrs 2016 haben folgende Therapien erhalten (prozentuale Häufigkeit der Anwendung in Klammern):

- Platin + Taxan + Bevacizumab (67 %)
- Platin + Taxan (23 %)
- Platin Monotherapie (9 %)

Daraus ergibt sich insgesamt ein Anteilswert von 99 % für eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie, den der pU auf die Patientinnen aus Schritt 3 überträgt. Für Schritt 4 resultiert somit eine Anzahl von 4608 bis 4877 Patientinnen. Sie verteilen sich laut pU wie folgt auf die Therapien:

- Platin + Taxan + Bevacizumab: 3123 bis 3305 Patientinnen
- Platin + Taxan: 1049 bis 1110 Patientinnen
- Platin Monotherapie: 436 bis 462 Patientinnen

Schritt 5: Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)

Der pU zieht für diesen Schritt 3 Publikationen zu verschiedenen Studien heran, in denen Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach einer Operation eingeschlossen wurden [35-37]. Diese Patientinnen wiesen entweder eine laut Publikation messbare Erkrankung bzw. eine Erkrankung mit Resttumor ≤ 1 cm oder > 1 cm auf und erhielten in den Studienarmen unterschiedliche Chemotherapien. Um deren Wirksamkeit zu untersuchen, wurde unter anderem die Ansprechrates (partiell und vollständig) erhoben. Der pU weist diese Ansprechrates soweit möglich anhand von minimalen und maximalen Werten aus:

- Platin + Taxan + Bevacizumab: 67 %
- Platin + Taxan: 48 % bis 80 %
- Platin Monotherapie: 67 %

Anschließend überträgt der pU die Raten auf die in Schritt 4 ermittelten Patientinnen mit der entsprechenden Therapie (z. B. für Platin + Taxan + Bevacizumab: $67 \% \cdot 3123$ bzw. $67 \% \cdot 3305$ Patientinnen). In der Summe errechnet er eine Anzahl von 2888 bis 3412 Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). Dies entspricht einem ungefähren Anteil von 62 % bis 69 % der Patientinnen aus Schritt 4.

Schritt 6: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Abschließend setzt der pU einen Anteil von 87 % weiblichen Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) basierend auf Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes an [38,39]. Es resultieren 2513 bis 2968 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2024.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insbesondere aufgrund der Herleitung des Anteilswerts in Schritt 5 ist von einer Unterschätzung der vom pU ausgewiesenen Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation auszugehen. Nachfolgend wird dies und weitere Aspekte erläutert:

Zu Schritt 1: geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms

Im Rahmen der Bestimmung der Inzidenz des primärem Peritonealkarzinoms bleibt unklar, inwieweit in den Krebsregisterdaten neben dem vom pU herangezogenen ICD-Code C48.2 weitere ICD-Codes wie z. B. C48.1 „näher bezeichnete Teile des Peritoneums“ relevante Patientinnen enthalten können. Dennoch scheint die vom pU geschätzte Anzahl der inzidenten Patientinnen mit einem primären Peritonealkarzinome (234 bis 236) oder Eileiterkarzinom (632 bis 634) zum einen im Abgleich mit einer weiteren Quelle [40] als auch im Verhältnis zur Gesamtinzidenz aus Schritt 1 (7672 bis 7692) in einer geeigneten Größenordnung zu liegen.

Zu Schritt 4: Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie erhalten

Der pU berücksichtigt bei der Anteilsgewinnung sämtliche Patientinnen mit einer platinbasierten Chemotherapie. Darin sind auch diejenigen erfasst, die zusätzlich Bevacizumab und dies nachfolgend als Monotherapie im Rahmen einer Erhaltungstherapie bekommen (67,3 % der Patientinnen aus dem Jahr 2016 [33]). An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass Bevacizumab im Jahr 2016 nur als Monotherapie in der Erhaltungstherapie zugelassen war. Da Rucaparib ebenfalls als Monotherapie für die Erhaltungstherapie zugelassen ist, bleibt unklar, inwieweit sich hier eine Verschiebung zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels ergibt. Der pU schätzt, indem er neben den Patientinnen ohne Erhaltungstherapie zusätzlich diejenigen mit Bevacizumab in einer Erhaltungstherapie berücksichtigt, einen höchstmöglichen Anteilswert der infrage kommenden Patientinnen für diesen Herleitungsschritt.

Zu Schritt 5: Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)

Der pU ermittelt die Ansprechraten der verschiedenen platinbasierten Erstlinienchemotherapien aus Patientengruppen mit einer laut Publikation messbaren Erkrankung bzw. mit einem Resttumor nach einer Operation. Durch Übertragung dieser Raten

auf die Patientinnen aus Schritt 4 (Patientinnen mit platinbasierte Erstlinienchemotherapie), geht der pU implizit davon aus, dass alle Patientinnen nach der vorangegangenen Operation eine messbare Erkrankung bzw. einen Resttumor aufweisen. Die Publikation des QS-OVAR weist für das Jahr 2016 jedoch einen Anteil in Höhe von ca. 50 % der Patientinnen ohne Resttumor nach Operation aus [33], für die die vom pU zugrunde gelegten Ansprechraten nicht übertragbar sind. Es kann angenommen werden, dass für diese Patientinnen der Anteilswert für eine Remission (nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie) höher liegt als der hier vom pU zugrunde gelegte Anteilswert (62 % bis 69 %). Dies führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Mittels einer Neuberechnung kann sich der Anzahl der GKV-Zielpopulation über 2 verschiedene Patientengruppen (mit oder ohne Resttumor nach Operation [33]) wie folgt angenähert werden:

Als Grundlage dient die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 4 (4608 bis 4877 Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie erhalten).

- 1) Die Hälfte der Patientinnen weist nach der vorangegangenen Operation keinen Resttumor auf. Unter der Annahme, dass alle Patientinnen ohne Resttumor (100 %) nach einer anschließenden platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) ergibt sich für Gruppe a) eine Anzahl von 2304 bis 2439 Patientinnen.
- 2) Die andere Hälfte der Patientinnen zeigt nach der vorangegangenen Operation einen Resttumor. Sie werden in Anlehnung an Schritt 4 des pU auf die verschiedenen Therapien unterteilt (Platin + Taxan + Bevacizumab: 67 %.; Platin + Taxan: 23 % sowie Platin-Monotherapie: 9 %). Anschließend erfolgt in Anlehnung an Schritt 5 die Übertragung der jeweiligen therapiespezifischen Ansprechraten. In der Summe resultiert für Gruppe b) eine Anzahl von 1428 bis 1690 Patientinnen, die nach einer anschließenden platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

Werden die 2 Patientengruppen addiert und der vom pU zugrunde gelegte GKV-Anteilswert in Höhe von 87 % übertragen, ergibt sich eine Anzahl von ca. 3250 bis 3590 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Bei dieser Neuberechnung wurde für Patientinnen ohne Resttumor nach einer vorangegangenen Operation ein maximaler Anteilswert für die Remission nach einer anschließenden platinbasierten Erstlinienchemotherapie angenommen (siehe 1). Dieser Wert kann auch niedriger liegen, sodass sich weniger Patientinnen ergeben könnten.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU extrapoliert mittels linearer Regression eine geschätzte Inzidenz für die ICD-10-Codes C56, C57 und C48 für die nächsten 5 Jahre in Deutschland. Im Gegensatz zum Eileiterkarzinom (60 % von C57, siehe Abschnitt II 1.3.1) und primären Peritonealkarzinom (33 % von C48, siehe Abschnitt II 1.3.1) ergibt sich für das Ovarialkarzinom (C56) ein absteigender Trend für die kommenden Jahre. Insgesamt betrachtet resultiert eine leicht abnehmende Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation bis 2029.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Rucaparib (Erhaltungstherapie)	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom ^b , die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	2513 bis 2968	Bei der Anzahl der Patientinnen ist von einer Unterschätzung auszugehen. Diese resultiert aus dem herangezogenen Anteilswert für Patientinnen in Remission (vollständig oder partiell) nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie, der aus einer zu selektiven Patientengruppe ermittelt wurde (siehe Herleitungsschritt 5). Mithilfe einer Neuberechnung kann sich der GKV-Zielpopulation mit einer Anzahl in Höhe von ca. 3250 bis 3590 Patientinnen angenähert werden.

a. Angaben des pU

b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

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

unter Berücksichtigung:

- der Vortherapie
- des Vorliegens einer Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA) 1/2-Mutation
- des Vorliegens einer genomischen Instabilität

Gemäß G-BA werden im Rahmen der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie Olaparib als Monotherapie sowie Niraparib bezüglich der Vortherapie jeweils nach einer vorangegangenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab als zweckmäßige Therapieoptionen angesehen.

Der pU stellt die Kosten sowohl für Rucaparib als auch für alle Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformationen bzw. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels kann die Behandlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten von Toxizitäten (Niraparib [41]) oder bis zu 2 Jahren (Rucaparib [1]) oder je nach Erkrankungsanzeichen auch länger als 2 Jahre (Olaparib [42]) angewendet werden. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für die Ermittlung der Anzahl der Zyklen für Bevacizumab (als Monotherapie und als Kombinationspartner von Olaparib) geht der pU von einer maximalen Verabreichungsdauer

von 15 Monaten mit insgesamt 21,7 Zyklen zu je 3 Wochen für Bevacizumab aus. Dies entspricht der Angabe in den Fachinformationen [43]. In diesen 15 Monaten wird Bevacizumab für maximal 6 (3-wöchige) Zyklen zusätzlich zu einer platinbasierten Kombinationstherapie verabreicht [43]. Anschließend verbleiben 15,7 Zyklen für eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab, die der pU zugrunde legt.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Rucaparib, Olaparib und Niraparib entsprechen den Fachinformationen [41,42] bzw. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1]. Für Niraparib gibt der pU 2 verschiedene Dosierungen an (200 mg und 300 mg pro Tag). Die höhere Dosierung wird laut Fachinformation für eine spezielle Patientengruppe empfohlen (Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 77 kg und Thrombozytenausgangswerten $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$).

Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich nach dem Körpergewicht [43]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Frauen (69,2 kg) gemäß der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [44] zugrunde. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Bevacizumab sind korrekt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2023 wieder. Für Olaparib besteht eine geringfügige Abweichung im Cent Bereich.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Bevacizumab setzt der pU Kosten für die Herstellung der parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [45,46].

Es können zusätzlich Kosten für die Verabreichung der Infusion von Bevacizumab als zusätzliche GKV-Leistungen angesetzt werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin für Rucaparib in Höhe von 56 995,24 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die Jahrestherapiekosten der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind (in der Größenordnung) plausibel. Dabei ist folgendes anzumerken:

- Die Obergrenze der Kosten von Niraparib basiert auf einer Dosierung für eine spezielle Patientengruppe.
- Es können zusätzlich Kosten für die Verabreichung der Infusion von Bevacizumab als zusätzliche GKV-Leistungen angesetzt werden.
- Die gesamten Jahrestherapiekosten von Bevacizumab beinhalten nicht die Kosten gemäß Hilfstaxe. Diese sind nur separat aufgeführt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Rucaparib	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom ^b , die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	56 995,24	0	0	56 995,24	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine patientenindividuelle Therapie^c unter Auswahl von:						
Bevacizumab	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom ^b , die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	60 994,97	0	1570	60 994,97	Die Jahrestherapiekosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Dabei ist folgendes anzumerken: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Obergrenze der Kosten von Niraparib basiert auf einer Dosierung für eine spezielle Patientengruppe. ▪ Für Bevacizumab können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden. ▪ Die Jahrestherapiekosten von Bevacizumab beinhalten nicht die Kosten gemäß Hilfstaxe. Diese sind nur separat aufgeführt.
Olaparib ^d		58 206,16	0	0	58 206,16	
Niraparib		46 717,31 bzw. 70 075,96	0	0	46 717,31 bzw. 70 075,96	
Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ^e		58 206,16 60 994,97	0 0	0 1570	119 201,13	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom. c. unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität d. bei Patientinnen mit BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch) Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom e. Olaparib in Kombination mit Bevacizumab: bei einem Tumor, der mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist (Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und / oder genomische Instabilität.)</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass aufgrund der unterschiedlichen Arzneimitteloptionen im relevanten Anwendungsgebiet keine exakte Abschätzung des Versorgungsanteils für Rucaparib getroffen werden kann. Eine patientenindividuelle Therapieentscheidung werde unter anderem auf Basis von unterschiedlichen Behandlungseinschränkungen der Arzneimitteloptionen getroffen.

Der pU geht davon aus, dass unter anderem aufgrund der Verabreichungsform von Rucaparib (orale Gabe) ein Großteil der Patientinnen im ambulanten Sektor versorgt werden kann.

II 3 Literatur

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

1. Ema. EPAR Summary of Product Characteristics Rubraca EMEA/H/-20/1518/C/4272/0033 (Stand 11/2023). 2023.
2. ZfKd. Datenbankabfrage Ovarialkarzinom - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr) [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
3. ZfKd. Datenbankabfrage Ovarialkarzinom - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr, Altersgruppe) [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
4. ZfKd. Datenbankabfrage bösartige Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr) [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
5. ZfKd. Datenbankabfrage bösartige Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr, Altersgruppe) [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
6. ZfKd. Datenbankabfrage bösartige Neubildungen des Retroperitoneums und des Peritoneums - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr) [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
7. ZfKd. Datenbankabfrage bösartige Neubildungen des Retroperitoneums und des Peritoneums - Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland von 2010 bis 2019 (Diagnose, Geschlecht, Jahr, Altersgruppe) [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
8. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.

9. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.
10. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.
11. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.
12. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age/>.
13. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age/>.
14. Hamburgisches K. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age/>.
15. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age/>.
16. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/age>.
17. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/age>.
18. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/age>.
19. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen nach Alter von 2012-2021 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/age>.
20. Krebsregister N. R. W. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in NRW nach Alter von 2011-2020 [online]. 2023. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/age>.

21. Krebsregister N. R. W. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in NRW nach Alter von 2011-2020 [online]. 2023. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/age>.
22. Krebsregister N. R. W. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in NRW nach Alter von 2011-2020 [online]. 2023. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/age>.
23. Krebsregister N. R. W. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in NRW nach Alter von 2011-2020 [online]. 2023. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/age>.
24. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Saarland nach Alter von 2015-2020 [online]. 2023. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.
25. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Saarland nach Alter von 2015-2020 [online]. 2023. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.
26. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Saarland nach Alter von 2015-2020 [online]. 2023. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.
27. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Saarland nach Alter von 2015-2020 [online]. 2023. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.
28. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage C57 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein nach Alter von 2013-2022 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
29. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage C57.0 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein nach Alter von 2013-2022 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
30. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage C48 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein nach Alter von 2013-2021 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
31. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage C48.2 - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein nach Alter von 2013-2021 [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
32. Rki. Krebs in Deutschland für 2017/2018, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2021. 2021.

33. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt* 2020; 61(3): 182-188.
34. Awmf. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1 [online]. 2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-0350L.html>.
35. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484-2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>.
36. 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. <https://doi.org/10.1023/a:1008355317514>.
37. Muggia FM, Braly PS, Brady MF 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): 106-115. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.1.106>.
38. Bmg. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August 2023 [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
39. Destatis. Ergebnisse der Bevölkerungs-fortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 11.07.2023 [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
40. Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Onkologe* 2019; 25(2): 92-98. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0507-8>.
41. GSK. Zejula 100 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 24.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
42. AstraZeneca. Lynparza 100 mg Filmtabletten; Lynparza 150 mg Filmtabletten [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
43. Roche. Avastin [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
44. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab) [online]. 2023 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9440/2023-04-20_AM-RL-XII_Olaparib_D-885_TrG.pdf.

46. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.