

IQWiG-Berichte – Nr. 774

**Rucaparib  
(Ovarialkarzinom) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-22  
Version: 1.0  
Stand: 29.05.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Rucaparib (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

26.02.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-22

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Anne Hüning
- Christiane Balg
- Anne Catharina Brockhaus
- Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

**Schlagwörter:** Rucaparib, Ovarialtumoren, Nutzenbewertung

**Keywords:** Rucaparib, Ovarian Neoplasms, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>12</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>13</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>14</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	14
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	14
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	15
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	15
2.7.3.2 Studienpool .....	19
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	19
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	19
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	19
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	20
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	20
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	20
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	20

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	21
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	21
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	21
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	21
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	21
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>22</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>22</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	22
3.1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	22
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	26
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>26</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	27
3.2.2	Verbrauch .....	27
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	27
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	28
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	28
3.2.6	Versorgungsanteile .....	28
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>29</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>30</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>31</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>33</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib .....	3
Tabelle 3: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib .....	6
Tabelle 5: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 6: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	29
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	30
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin .....	31

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
EPAR	European Public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.02.2019 übermittelt.

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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 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](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rucaparib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.02.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarialkarzinom <sup>b</sup> mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Monotherapie mit Topotecan oder</li><li>▪ Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li></ul>
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter dem Begriff Ovarialkarzinom sind auch das Eileiterkarzinom und das Peritonealkarzinom zusammengefasst. Es wird davon ausgegangen, dass bei einem platinsensitiven, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens 6 Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind partiell platinsensitive Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen 6 und 12 Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie mit umfasst. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

Der pU schließt sich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## **Ergebnisse**

Für die Ableitung des Zusatznutzens legt der pU 2 nicht kontrollierte Rucaparib-Studien vor: ARIEL2 und Studie10. Zudem identifiziert der pU 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Gordon 2001 und Kaye 2012. Der pU zieht die Ergebnisse der beiden Studien zur Vergleichstherapie für einen deskriptiven Vergleich mit denen aus den Rucaparib-Studien heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung nicht relevant:

- Die betrachteten Patientenpopulationen der Rucaparib-Studien wie auch der Studien zur Vergleichstherapie entsprechen nicht hinreichend dem zugelassenen Anwendungsgebiet.
- Es besteht auch keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Studienpopulationen der Rucaparib-Studien und der Studien zur Vergleichstherapie.
- Vergleichende Daten für patientenrelevante Endpunkte liegen ausschließlich für einzelne unerwünschte Ereignisse (UEs) vor, nicht aber zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um einen Vorteil oder einen Nachteil von Rucaparib bei Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Tabelle 3: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom <sup>b</sup> mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monotherapie mit Topotecan oder</li> <li>▪ Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: Unter dem Begriff Ovarialkarzinom sind auch das Eileiterkarzinom und das Peritonealkarzinom zusammengefasst. Es wird davon ausgegangen, dass bei einem platinsensitiven, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens 6 Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind partiell platinsensitive Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen 6 und 12 Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie mit umfasst.                      BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rucaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarialkarzinom <sup>b</sup> mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Monotherapie mit Topotecan oder</li><li>▪ Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li></ul>
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter dem Begriff Ovarialkarzinom sind auch das Eileiterkarzinom und das Peritonealkarzinom zusammengefasst. Es wird davon ausgegangen, dass bei einem platinsensitiven, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens 6 Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind partiell platinsensitive Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen 6 und 12 Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie mit umfasst. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Bei gleicher Genese und Histomorphologie werden die Karzinome von Ovar, Eileiter und Peritoneum gemäß S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren gemeinsam klassifiziert [3]. In der vorliegenden Dossierbewertung wird daher der Begriff Ovarialkarzinom zusammenfassend für das Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom verwendet.

Der pU schließt sich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Rucaparib (Stand zum 01.02.2019)
- bibliografische Recherche zu Rucaparib (letzte Suche am 17.01.2019)
- Suche in Studienregistern zu Rucaparib (letzte Suche am 18.12.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.01.2019)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.12.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Rucaparib (letzte Suche am 12.03.2019)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine relevanten Studien zum Vergleich von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Ableitung des Zusatznutzens legt der pU jedoch unter den weiteren Untersuchungen (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3) 2 nicht kontrollierte Rucaparib-Studien vor: ARIEL2 [4-8] und Studie CO-338-010 (im Folgenden als Studie10 bezeichnet) [6,9-12]. Zudem identifiziert der pU 2 RCTs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Gordon 2001 [13] und Kaye 2012 [14]. Der pU zieht die Ergebnisse der beiden Studien zur Vergleichstherapie für einen deskriptiven Vergleich mit denen aus den Rucaparib-Studien heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung nicht relevant:

- Die betrachteten Patientenpopulationen der Rucaparib-Studien wie auch der Studien zur Vergleichstherapie entsprechen nicht hinreichend dem zugelassenen Anwendungsgebiet.
- Es besteht auch keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Studienpopulationen der Rucaparib-Studien und der Studien zur Vergleichstherapie.
- Vergleichende Daten für patientenrelevante Endpunkte liegen ausschließlich für einzelne UEs vor, nicht aber zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Es liegen somit insgesamt keine geeigneten Daten vor, die einen Vergleich von Rucaparib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Die Ableitung eines Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich. Die vom pU vorgelegten Studien sowie die Gründe dafür, dass die vorgelegten Daten des pU für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht relevant sind, werden im Folgenden näher beschrieben.

## **Rucaparib-Studien**

### ***ARIEL2***

Die Studie ARIEL2 ist eine derzeit noch laufende, 2-teilige, nicht randomisierte, offene und multizentrische Phase-II-Studie. Diese Studie stellt eine der pivotalen Zulassungsstudien für Rucaparib im zu untersuchenden Anwendungsgebiet dar. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder progressivem, high-grade serösem oder Grad 2 / 3 endometrioidem, epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus. Bei den beiden Studienteilen handelt es sich um unterschiedliche Studienarme, und Patientinnen wurden entweder in Teil 1 oder Teil 2 der Studie eingeschlossen. Die Einschlusskriterien der beiden Studienteile unterscheiden sich in Bezug auf den Platinstatus des Ovarialkarzinoms und die Vorbehandlung.

Teil 1 der Studie umfasst 204 Patientinnen mit einem platinsensitiven Ovarialkarzinom, die mindestens 1 vorherige platinbasierte Therapie erhalten haben. In Teil 2 wurden 111 Patientinnen eingeschlossen, die unabhängig vom Platinstatus mit 3 oder 4 vorherigen Chemotherapieregimen behandelt wurden. In beiden Teilen der Studie wurde gemäß Zulassung 2-mal täglich 600 mg Rucaparib verabreicht [15]. Primärer Endpunkt in Teil 1 war das progressionsfreie Überleben, in Teil 2 das objektive Ansprechen.

### ***Studie10***

Die Studie10 ist eine derzeit noch laufende, 3-teilige, nicht randomisierte, offene und multizentrische Phase-I/II-Studie, die ebenfalls für die Zulassung von Rucaparib vorgelegt wurde. Die Patientinnen wurden jeweils nur in einen Teil der Studie eingeschlossen.

In Teil 2A (Phase-II) wurden 42 Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade serösem oder endometrioidem, epithelalem Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn) eingeschlossen, die zuvor mindestens 2, aber nicht mehr als 4 vorherige Chemotherapien erhalten hatten. Maximal 1 der Vortherapien durfte frei von Platin sein. Die Patientinnen erhielten gemäß Zulassung 2-mal täglich 600 mg Rucaparib [15]. Primärer Endpunkt in Teil 2A war das objektive Ansprechen.

Bei den übrigen Teilen der Studie handelt es sich entweder um einen Teil zur Dosisfindung bei Patientinnen mit soliden Tumoren oder Lymphomen (Teil 1) oder um Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei Patientinnen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und einer BRCA-Mutation (Teil 3). Teil 2B hat zwar Patientinnen im Anwendungsgebiet eingeschlossen, laut Studienbericht vom 24.05.2016 liegen jedoch noch keine Ergebnisse vor, da die Rekrutierung zu diesem Zeitpunkt erst begonnen hatte.

Folglich betrachtet der pU für die vorliegende Bewertung ausschließlich Daten aus Teil 2A der Studie10.

### **Patientinnen der Rucaparib-Studien entsprechen nicht hinreichend dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet**

Für die vorliegende Nutzenbewertung zieht der pU die Teile 1 und 2 der Studie ARIEL2 und Teil 2A der Studie10 heran. Aus den beiden Teilen der Studie ARIEL2 betrachtet er neben den Gesamtpopulationen jeweils eine Teilpopulation, die ausschließlich Patientinnen mit einer BRCA-Mutation umfasst. Dies sind 40 Patientinnen aus Teil 1 und 38 Patientinnen aus Teil 2. Aus der Studie10 zieht er die Patientinnen aus Teil 2A vollständig heran; in diesen Teil wurden ausschließlich Patientinnen mit BRCA-Mutation eingeschlossen. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht, da eine BRCA-Mutation ein Kriterium innerhalb des Anwendungsgebiets darstellt.

Die Patientinnen mit BRCA-Mutation, die in die vom pU betrachteten 3 Studienteile eingeschlossen wurden, entsprechen dennoch nicht hinreichend dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet:

- In Teil 1 der Studie ARIEL2 waren 43 % (17 Patientinnen) der BRCA-Teilpopulation mit ausschließlich 1 vorherigen platinhaltigen Therapie behandelt worden. Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst aber nur Patientinnen, die zuvor mindestens 2 platinbasierte Chemotherapien erhalten haben.
- In Teil 2 der Studie ARIEL2 ist das Ovarialkarzinom von 66 % (25 Patientinnen) der BRCA-Teilpopulation resistent oder refraktär gegenüber Platin. Die Zulassung umfasst aber nur Patientinnen mit einem platinsensitiven Tumor.
- Eine weitere Eingrenzung der Patientenpopulationen auf 2 oder mehr vorherige platinbasierte Chemotherapielinien bzw. Patientinnen mit platinsensitivem Tumor nimmt der pU für die Studie ARIEL2 nicht vor.
- Darüber hinaus ist für alle 3 vom pU herangezogenen Studienteile unklar, inwiefern die interessierenden platinsensitiven Patientinnen keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren. Dieses Kriterium ist in den jeweiligen Vorgaben zum Studieneinschluss nicht abgebildet. Der pU zeigt in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.1) zwar verschiedene Situationen auf, in denen bei Patientinnen trotz eines platinsensitiven Rezidivs eine platinbasierte Therapie keine geeignete Option darstellt oder Patientinnen diese Option ablehnen. Hierunter fasst der pU platininduzierte / kumulative Toxizität, Hypersensitivität, psychische / soziale Aspekte, den Wunsch nach einer anderen Applikationsart oder Patientinnen mit partiell platinsensitiver Erkrankung zusammen. Er gibt in seinen Ausführungen im Dossier jedoch nicht an, inwiefern diese Aspekte auf die in die Rucaparib-Studien eingeschlossenen Patientinnen zutreffen.

Neben der separaten Betrachtung der Studienteile ARIEL2 Teil 1, ARIEL2 Teil 2 und Studie10 Teil 2A führt der pU, wie bereits auch für die Zulassung von Rucaparib vorgelegt, eine integrierte Wirksamkeitsanalyse durch. Hierfür zieht er alle Patientinnen mit BRCA-Mutation und mindestens 2 vorherigen platinbasierten Chemotherapie-Regimen aus den oben genannten



Studienteilen heran. Bei dieser Zusammenfassung von Patientinnen vernachlässigt der pU ebenso eine Eingrenzung des Kollektivs auf ausschließlich Patientinnen mit platin sensitivem Tumor aus Teil 2 der Studie ARIEL2. Wie für die Einzelstudien ist zudem unklar, ob Patientinnen in der Analyse berücksichtigt wurden, die keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren. Eine Eingrenzung diesbezüglich führt der pU nicht durch. Insgesamt ergibt sich somit auch für die integrierte Wirksamkeitsanalyse, dass die betrachteten Patientinnen zu einem hohen Anteil nicht dem Anwendungsgebiet von Rucaparib entsprechen.

### **Weiteres Vorgehen des pU – deskriptiver Vergleich**

Mit den Studien ARIEL2 und Studie10 hat der pU ausschließlich nicht vergleichende Studien vorgelegt. Um die Ergebnisse von Rucaparib dieser Studien denen zur Vergleichstherapie dennoch gegenüberstellen zu können, hat der pU einen deskriptiven Vergleich durchgeführt. Hierzu hat der pU die Ergebnisse der integrierten Wirksamkeitsanalyse sowie Ergebnisse zur Vergleichstherapie der Studien von Gordon 2001 [13] und Kaye 2012 [14] herangezogen. Der pU vergleicht hierbei Ergebnisse zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und zu einzelnen häufigen UEs.

### **Studien zur Vergleichstherapie**

#### ***Gordon 2001***

In die randomisierte, multizentrische, offene, 2-armige Phase-III-Studie Gordon 2001 wurden 481 Patientinnen mit Ovarialkarzinom eingeschlossen, deren Tumor rezidiert war oder auf eine vorherige Erstlinientherapie mit Platin nicht angesprochen hatte. Die Patientinnen erhielten entweder pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan. Beide Therapien stellen Optionen der Vergleichstherapie dar.

Die eingeschlossenen Patientinnen entsprechen jedoch nicht hinreichend dem interessierenden Anwendungsgebiet. In den Einschlusskriterien der Studie werden folgende für das Anwendungsgebiet relevante Kriterien nicht berücksichtigt: Platinsensitivität des Tumors, Vorbehandlung mit mindestens 2 platinbasierten Chemotherapien sowie das Vorhandensein einer BRCA-Mutation. Je nach Studienarm ist jedoch nur bei 46 % bis 47 % der eingeschlossenen Patientinnen der Tumor platin sensitiv. Angaben zum BRCA-Mutationsstatus der Patientinnen sowie der Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien fehlen. Ebenfalls wurde beim Einschluss nicht berücksichtigt, ob die Patientinnen keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren. Aus den Angaben der Publikation ist zudem nicht zu entnehmen, ob die Tumore der eingeschlossenen Patientinnen als high-grade eingestuft werden können. Die eingeschlossene Patientenpopulation entspricht damit in mehreren Kriterien nicht hinreichend dem zugelassenen Anwendungsgebiet, und die Daten sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

#### ***Kaye 2012***

In die randomisierte, multizentrische, offene, 3-armige Phase-II-Studie Kaye 2012 wurden 125 Patientinnen mit Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation (Keimbahn) eingeschlossen, die

innerhalb von 12 Monaten nach der letzten platinbasierten Chemotherapie ein Rezidiv zeigten oder eine Progression der Erkrankung erfuhren. Eine weitere Chemotherapie nach der platinbasierten Behandlung und vor Studieneinschluss war erlaubt. Die Patientinnen erhielten entweder Olaparib (2 Arme) oder pegyliertes liposomales Doxorubicin, was einer Option der Vergleichstherapie entspricht (interessierender Studienarm: 33 Patientinnen). Nur 79 % der Patientinnen im interessierenden Studienarm weisen einen Grad-3-Tumor auf und können somit als high-grade definiert werden. Anhand der Patientencharakteristika ist zudem ersichtlich, dass 21 % der eingeschlossenen Patientinnen im interessierenden Studienarm mit nur 1 vorherigen Therapie behandelt worden waren. Insgesamt erhielten ca. 73 % der Patientinnen, die dem Arm mit der Gabe von pegyliertem liposomalen Doxorubicin zugeteilt waren, als letzte Therapie vor Studientherapie eine platinbasierte Behandlung. Allerdings bleibt unklar, wie viele dieser Patientinnen mindestens 2 vorherige platinbasierte Therapien erhielten. Aus den Angaben in der Publikation wird ebenso nicht ersichtlich, inwiefern die eingeschlossenen Patientinnen keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren. Zudem weisen 42 % der Patientinnen, die pegyliertes liposomales Doxorubicin erhielten, einen platinresistenten Tumor auf.

Insgesamt entsprechen die Patientenpopulationen der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls nicht hinreichend der des Anwendungsgebiets, und die Daten sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

### **Fehlende Ähnlichkeit zwischen den Studienpopulationen**

Unabhängig von der Frage der Abbildung der relevanten Studienpopulation in den einzelnen Studien besteht aufgrund der dargestellten unterschiedlichen Einschlusskriterien zudem keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen der Rucaparib-Studien und denen der Studien zur Vergleichstherapie. Auch aus diesem Grund sind die Studien für einen deskriptiven Vergleich nicht geeignet.

### **Daten zu patientenrelevanten Endpunkten nur für einzelne häufige UEs**

Auch wenn die Studienpopulationen geeignet und ähnlich wären, so liegen in den Rucaparib-Studien keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität vor, deren Ergebnisse mit denen aus den Studien Gordon 2001 und Kaye 2012 verglichen werden könnten, insbesondere da noch keine Auswertungen zum Gesamtüberleben vorliegen. Damit beschränkt sich der deskriptive Vergleich zu patientenrelevanten Endpunkten nur auf die Gegenüberstellung einzelner häufiger UEs. Darüber hinaus ist das Vorgehen einer reinen deskriptiven Gegenüberstellung von Ergebnissen einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne die Darstellung von Effektschätzungen nicht sachgerecht.

### **Zusammenfassung**

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um einen Vorteil oder einen Nachteil von Rucaparib bei Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder

progressivem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, nicht belegt.

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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom <sup>b</sup> mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monotherapie mit Topotecan oder</li> <li>▪ Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: Unter dem Begriff Ovarialkarzinom sind auch das Eileiterkarzinom und das Peritonealkarzinom zusammengefasst. Es wird davon ausgegangen, dass bei einem platinsensitiven, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens 6 Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind partiell platinsensitive Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen 6 und 12 Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie mit umfasst.                      BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm herangezogenen Studien für Rucaparib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für die Behandlung erwachsener Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, folgende Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Monotherapie mit Topotecan oder
- Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

Die Bewertung des Zusatznutzens soll laut pU unter Berücksichtigung von patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erfolgen.

Der pU schränkt seine Fragestellung hinsichtlich des Studientyps auf die nicht kontrollierten Zulassungsstudien ARIEL2 und Studie10 ein. Dies ist nicht sachgerecht, da grundsätzlich auch weitere Studien als die benannten Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung geeignet sein könnten. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz, da keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert wurde.

#### **Einschlusskriterien**

Der pU definiert Einschlusskriterien getrennt für Studien mit Rucaparib und für Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dabei schließt er sowohl direkt vergleichende Studien ein als auch solche, in denen entweder Rucaparib oder die Vergleichstherapie eingesetzt wurde,

ohne Beschränkung auf einen bestimmten Komparator. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, da es beim Fehlen von direkt vergleichenden RCTs von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch die Identifikation von Studien für einen indirekten Vergleich ermöglicht.

Der pU schließt folglich sowohl RCTs als auch andere Studientypen ein. Er gibt an, dass RCTs zur Bewertung eines Zusatznutzens am besten geeignet sind, unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und den geringen Patientenzahlen auch 1-armige Studientypen trotz des geringen Evidenzlevels eingeschlossen werden.

Das Vorgehen des pU für RCTs ist sachgerecht.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Der pU benennt in seiner Studienliste zu RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine Studien. Im europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) zu Rucaparib vom 22.03.2018 wird beschrieben, dass der pU eine RCT als konfirmatorische Studie durchführt [16] (Studie ARIEL4 [17]). Es handelt sich bei ARIEL4 um eine laufende 2-armige, offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Rucaparib gegenüber einer Monotherapie mit Cisplatin, Carboplatin oder Paclitaxel oder einer platinbasierten Kombinationstherapie. Eingeschlossen werden Patientinnen mit rezidiviertem, high-grade serösem oder Grad 2 / 3 endometrioidem, epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom. Des Weiteren weisen die Patientinnen eine BRCA-Mutation auf und haben mindestens 2 vorherige Chemotherapie-Regime erhalten. Der primäre Datenschnitt wird für Juni 2022 erwartet [17]. Unter Betrachtung der Studien- und Patientencharakteristika der Studie ARIEL4 ist es nicht ausgeschlossen, dass sich eine Patientenpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet abgrenzen ließe. Die Studienliste des pU ist daher möglicherweise unvollständig.

Diese mögliche Unvollständigkeit bleibt für die Nutzenbewertung ohne weitere Konsequenz, weil die Studie ARIEL4 aus anderen Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht

relevant ist. Abgesehen davon, dass für die Studie noch keine Ergebnisse vorliegen, entspricht die Behandlung im Vergleichsarm auch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Darüber hinaus gibt es keine Hinweise, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie Central wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

Der pU hat die Suchen mit den Suchzeilen zum epithelialen Ovarialkarzinom stark eingeschränkt (z. B. MEDLINE, Modul 4 A, Anhang 4-A1, S. 316, Suchzeilen 20-21). Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird die Publikation [14] zu der Studie Kaye 2012 nicht gefunden.

Zudem hat der pU in MEDLINE die Suche mit der Limitierung auf „Humans“ eingeschränkt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Publikationen werden so nicht ausreichend zuverlässig identifiziert [18].

Der pU gibt an, dass bei der Aufbereitung der Suchergebnisse sowohl Duplikate als auch „weitere Mehrfachkopien“ entfernt wurden. Das Entfernen von Mehrfachkopien im Sinne von Mehrfachpublikationen ist ohne inhaltliche Prüfung der jeweiligen Referenzen nicht sachgerecht.

Darüber hinaus ergaben sich bei der Dokumentation und Darstellung der bibliografischen Recherche mehrere Mängel. Beispielsweise ist unklar in welchen MEDLINE Segmenten die Recherche durchgeführt wurde. Darüber hinaus weicht z. B. die im Flowchart angegebene Gesamttrefferzahl von der in der Dokumentation der Suchstrategien angegebenen Trefferzahl ab. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die Suchen im EU Clinical Trials Register und im ICTRP Search Portal wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

Der pU hat in der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register keine Klammern verwendet. Dadurch werden zum einen die zusammengesetzten Suchbegriffe bzw. Phrasen vom System nicht erkannt. Zum anderen werden die zur Strukturierung der Syntax benutzten OR- bzw. AND-Verknüpfungen innerhalb der Syntax nicht so eingesetzt, wie es der pU angestrebt hat. Zudem berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention [19]. Beispielsweise wird mit dem Vorgehen des pU der Registereintrag (2011-004250-26) zu der Studie 10 [10] nicht gefunden.

Im ICTRP Search Portal berücksichtigt der pU ebenfalls keine ausreichende Variation von Suchbegriffen zum Arzneimittel [19].

Darüber hinaus ist aufgrund der Dokumentation unklar, in welchen Feldern und wie genau die Suchen im ICTRP Search Portal sowie in ClinicalTrials.gov ausgeführt wurden. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **Weitere Untersuchungen**

Der pU hat für Rucaparib gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und für weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Prüfung zu Rucaparib ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die Ausführungen zur bibliografischen Recherche und zur Suche in Studienregistern beziehen sich im Folgenden auf die Vergleichstherapie.

### ***Studienliste des pU***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU zu weiteren Untersuchungen unvollständig ist.

### ***Bibliografische Recherche***

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine bibliografische Recherche zu Topotecan und pegyliertem liposomalen Doxorubicin durchgeführt.



Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Mängel entsprechen denen zum direkten Vergleich.

### ***Suche in Studienregistern***

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Topotecan und pegyliertem liposomalen Doxorubicin durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Mängel entsprechen denen zum direkten Vergleich.

Darüber hinaus ist die Dokumentation der Suche für das ClinicalTrials.gov unzureichend. Zudem werden die unterschiedlichen Suchbegriffe zum platinsensitiven Ovarialkarzinom mit einer AND-Verknüpfung aufgeführt, die üblicherweise mit einer OR-Verknüpfung gesucht werden. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

### ***Studienselektion***

Anhand der Dokumentation der Informationsbeschaffung des pU ist ersichtlich, dass neben der vom pU dargestellten Publikation Gordon 2001 [13] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine weitere Publikation von Gordon aus dem Jahr 2004 existiert [20]. In dieser werden aktualisierte Langzeitdaten zum Gesamtüberleben aus der gleichen Studie, die auch der Publikation Gordon 2001 zugrunde lag, beschrieben. Es ist unklar, warum der pU den Volltext dieser Publikation nicht für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzend herangezogen hat.

### ***Zusammenfassung***

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Rucaparib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen ergab keine Hinweise, dass der Studienpool des pU unvollständig ist.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Topotecan und pegyliertem liposomalen Doxorubicin ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der vom pU vorgelegte deskriptive Vergleich von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist.

### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3.1) des Dossiers.

### **Rucaparib-Studien**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib legt der pU die beiden nicht kontrollierten Zulassungsstudien ARIEL2 und Studie10 vor. Informationen zu diesen beiden Studien sind Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Die in die beiden Studien eingeschlossenen Patientinnen und die vom pU herangezogenen Patientenpopulationen entsprechen nicht hinreichend denen des zu untersuchenden Anwendungsgebiets (siehe Abschnitt 2.3).

### **Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU identifiziert 2 RCTs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gordon 2001 und Kaye 2012). Diese stellt der pU in Modul 4 A dar, um sie deskriptiv mit den Rucaparib-Studien zu vergleichen. Die in die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossenen Patientinnen entsprechen ebenfalls nicht hinreichend denen der Fragestellung, und es besteht zudem keine ausreichende Ähnlichkeit mit den Studienpopulationen der Rucaparib-Studien.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3).

### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Anwendungsgebiet keine randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.3).

### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rucaparib herangezogen.

### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rucaparib herangezogen.

### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

Die als weitere Untersuchungen vorgelegten Rucaparib-Studien ARIEL2 und Studie10 sowie die beiden Studien zur Vergleichstherapie Gordon 2001 und Kaye 2012 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

#### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die beiden von ihm eingeschlossenen nicht kontrollierten Studien ARIEL2 und Studie10, sowie auf die für einen deskriptiven Vergleich von ihm herangezogenen RCTs Gordon 2001 und Kaye 2012. Die vorgelegten Daten sind insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

#### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für die Bewertung zum Zusatznutzen zieht der pU die pivotalen Zulassungsstudien ARIEL2 und Studie10 und die Ergebnisse der integrierten Wirksamkeitsanalyse aus diesen Studien heran. Zudem verwendet der pU einen deskriptiven Vergleich auf Grundlage der integrierten Wirksamkeitsanalyse und der beiden Studien Gordon 2001 und Kaye 2012. Der pU gibt an, dass aufgrund der voneinander abweichenden Studiendesigns und -populationen, insbesondere auch den zum Teil zeitlich weit auseinanderliegenden Erhebungszeitpunkten der Studienergebnisse und unter Berücksichtigung von zum Teil verbesserten (technischen) Methoden und Fortschritten in der Versorgung der Patientinnen, sowie aktualisierten Kriterien zur Bewertung der Messergebnisse, von einer gewissen Unsicherheit bezüglich der beschriebenen Effekte innerhalb der Endpunktauswertung auszugehen sei. Aus diesem Grund leitet der pU unter Berücksichtigung der aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die vorgelegten Studien ARIEL2 und Studie10 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Auch die deskriptive Gegenüberstellung von Daten aus den Studien ARIEL2 und Studie10 (gepoolte Daten der integrierten Wirksamkeitsanalyse) und denen zur Vergleichstherapie der Studien Gordon 2001 und Kaye 2012 ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3). In der Schlussfolgerung ergibt sich abweichend von der Einschätzung des pU, dass der Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist (siehe Abschnitt 2.5).

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rucaparib eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Der pU führt aus, dass keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten und die bestverfügbare Evidenz in Form der beiden pivotalen Studien ARIEL2 und Studie10 vorliege. Da aus Sicht des pU kein direkter Vergleich gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sei, wurde ein deskriptiver Vergleich gegenüber pegyliertem liposomalen Doxorubicin bzw. Topotecan dargestellt, dessen Ergebnisse die Aussagen zum Zusatznutzen von Rucaparib stützen sollen. Der vorgelegte deskriptive Vergleich ist allerdings für die vorliegende Bewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3).

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

### **3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zulassung, wonach Rucaparib als Monotherapie indiziert ist zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren [15].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass für einige Patientinnen trotz verbliebener Platinsensitivität, eine platinbasierte Therapie aus verschiedenen Gründen keine geeignete Option sei. Für diese bestehe aufgrund eingeschränkter Behandlungsalternativen ein erheblicher, ungedeckter medizinischer Bedarf an zielgerichteten Therapien ohne Platin, die bei gleichzeitig guter Verträglichkeit zu einer Reduktion der Tumorlast beitragen.

##### **3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt die Zielpopulation für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten:

###### **Schritt 1) inzidente Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom**

**1a)** Der pU entnimmt die Fallzahlen zur Inzidenz aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) [21]. Er bestimmt somit 7246 Patientinnen mit dem International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 Code C56 „Bösartige Neubildung des Ovars“, 718 Patientinnen mit dem ICD-10 Code C57 „Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane“ und 506 Patientinnen mit dem ICD-10 Code C48 „Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums“ jeweils für das Jahr 2014.

**1b)** Um die neu erkrankten Fälle des Eileiter- und Peritonealkarzinoms zu bestimmen, zieht der pU die Registerdaten der Jahre 2010 bis 2014 von Bremen, Niedersachsen, Saarland und Schleswig-Holstein [22-25] heran. Er ermittelt einen Anteil von 63,64 % inzidente Fälle mit dem ICD-10 Code C57.0 „Tuba uterina [Fallopio]“ an allen inzidenten Fällen mit ICD-10 Code C57 sowie einen Anteil von 22,46 % inzidente Fälle mit dem ICD-10 Code C48.2 „Peritoneum, nicht näher bezeichnet“ an allen inzidenten Fällen mit dem ICD-10 Code C48.

Durch Übertragung dieser Anteile auf die Fälle mit den entsprechenden ICD-10 Codes aus Schritt 1a) ergibt sich laut pU in der Summe eine Inzidenz von 7817 Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms.

### **Schritt 2) inzidente Patientinnen mit epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom**

Der pU gibt 4 Quellen zur Bestimmung eines Anteils von 90 % der Ovarialkarzinome mit epitheliale Ursprung an [26-29], wobei sich eine Publikation auf eine Auswertung mit laut Autoren annähernd vollständigen Registerdaten der Jahre 2010 bis 2014 in den Vereinigten Staaten stützt [29]. In anderen Quellen wird auf den Anteil von 90 % ohne eigene Datenerhebung hingewiesen [26,27].

### **Schritt 3) inzidente Patientinnen mit high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom**

Der pU bestimmt die Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom mit der Graduierung „high-grade“ über diejenigen Patientinnen, die einen Typ 2-Tumor aufweisen. Die Autoren der 3 herangezogenen Publikationen berichten, dass Typ 2-Tumoren sowohl high-grade seröse, high-grade endometrioid, undifferenzierten Karzinome als auch Karzinosarkome umfassen [30-32]. Es lassen sich dazu aus 2 Publikationen Anteile über Studienpopulationen gewinnen [30,31]. Eine Publikation erwähnt einen Anteil an Typ 2 Tumoren [32]. Insgesamt stellt der pU eine Anteilsspanne von 72 bis 84 % dar. Es ergeben sich 5065 bis 5909 Patientinnen in diesem Schritt.

### **Schritt 4) inzidente Patientinnen mit high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom und BRCA-Mutation (Keimbahn und / oder somatisch)**

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen mit einer BRCA-Mutation, zieht der pU 4 verschiedene Publikationen heran [27,33-35]. Er leitet daraus eine Spanne von 10 bis 21 % mit einer BRCA-Mutation innerhalb der Patientenpopulation mit Ovarialkarzinom ab. Somit ergeben sich 507 bis 1241 Patientinnen. 2 der oben erwähnten Publikationen [34,35] stützen sich auf erhobene Daten. Harter et al. [34] berichten von rund 500 Studienteilnehmerinnen aus Deutschland mit einer Erstdiagnose oder platin sensitivem Rückfall eines invasiven epitheliale Ovarialkarzinoms, bei denen auf eine BRCA-Mutation (Keimbahn) getestet wurde. 21 % dieser Patientinnen wiesen eine BRCA-Mutation (Keimbahn) auf. Die Untersuchung von Hennessy et al. [35] in den Vereinigten Staaten ergab, dass bei 18,30 % aller Ovarialkarzinome eine BRCA-Mutation (Keimbahn und / oder somatisch) auftritt.

### **Schritt 5) inzidente Patientinnen mit high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinhaltigen Chemotherapien behandelt wurden**

**5a)** Zunächst bestimmt der pU einen Anteil von 68,4 bis 85,4 % der Patientinnen mit einer Platinsensitivität nach der 1. Therapielinie, den er auf die Population aus Schritt 4) überträgt. Dazu dient ihm zum einen eine Publikation, deren Autoren über Daten von 1620 Patientinnen

mit epitheliale Ovarialkarzinom aus 3 randomisierten Phase III Studien berichten (Anteil von 68,4 %, alle 3 Studien enthalten auch Daten von Patientinnen aus Deutschland) [36]. Zusätzlich zieht der pU 2 weitere Studien aus Finnland (Anteil von 71,7 % von 53 eingeschlossenen Patientinnen) [37] und aus Deutschland (Anteil von 77,5 bis 85,4 % von 632 eingeschlossenen Patientinnen) [31] heran.

**Schritt 5b)** Anschließend wird die Population auf diejenigen Patientinnen mit einer weiteren platinhaltigen Chemotherapie bei einem 1. platinsensitivem Rezidiv eingegrenzt. Hier entnimmt der pU einen Anteil von 64 % aus der Dossierbewertung zu Niraparib aus dem Jahr 2018 [38] und bezieht diesen auf die Population aus Schritt 5a), sodass sich 222 bis 678 Patientinnen ergeben.

**Schritt 5c)** Als nächsten Schritt bestimmt der pU die Patientinnen mit mehr als 2 platinhaltigen Chemotherapien. Dazu zieht er ein Poster heran, welches Daten von 394 Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Vereinigten Königreich präsentiert [39]. Er entnimmt diesem eine Anteilsspanne von 14 bis 21 % der Patientinnen, die bei einem 2. Rückfall beziehungsweise weiteren Rückfällen der Erkrankung eine Platinsensitivität aufweisen. Der untere Wert der Spanne bezieht sich auf Patientinnen mit einem high-grade serösen Karzinom, der obere Wert auf Patientinnen mit einer BRCA-Mutation. Der pU überträgt diese Anteile auf die Population aus Schritt 5b) und weist somit 31 bis 142 Patientinnen aus.

**Schritt 6) inzidente Patientinnen mit high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinhaltigen Chemotherapien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren**

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen, die keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, zieht der pU 5 Publikationen heran [40-44]. Die entnommenen Anteile beziehen sich auf Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die bei einer Therapie mit Carboplatin hypersensitive Reaktionen zeigten. Der pU setzt eine Spanne von 1 bis 33 % an und weist damit höchstens 47 Patientinnen für diesen Herleitungsschritt aus.

**Schritt 7) prävalente Patientinnen mit high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinhaltigen Chemotherapien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren**

Der pU schätzt die Prävalenz im Indikationsgebiet auf 0 bis 96 Patientinnen. Nach seinen Aussagen nimmt er dazu die 5-Jahres-Prävalenz aus einem Bericht des RKI zur Hilfe. Seine Angaben erweitert er um eine „Unsicherheitsspanne“ von  $\pm 10$  %, sodass sich eine Obergrenze von 106 Patientinnen im Anwendungsgebiet ergibt.

Zuletzt setzt der pU einen GKV-Anteil von 89,6 % an und weist maximal 95 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aus.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Herleitung der Zielpopulation des pU ist weitgehend rechnerisch nachvollziehbar. Es ergeben sich jedoch in zahlreichen Schritten Unsicherheiten sowie Unklarheiten durch nicht nachvollziehbare methodische Vorgehensweisen und die teils schwache Datenlage.

**Schritt 1a)** Die Fallzahlen mit dem ICD-Code C56 „Bösartige Neubildung des Ovars“ werden vom RKI mit 6900 Patientinnen für das Jahr 2018 etwas niedriger prognostiziert als die vom pU zugrunde gelegte Fallzahl des RKI aus dem Jahr 2014 [45].

**Schritt 3)** Die vom pU vorgenommene Operationalisierung zur Graduierung „high-grade“ führt zu einer ungenauen Abgrenzung der Zielpopulation, denn die Typ 2-Tumoren umfassen die 4 oben genannten Formen des Ovarialkarzinoms. Laut AWMF-Leitlinie kann die Graduierung „high-grade“ folgende 3 histologische Formen umfassen: seröse, endometrioid und klarzellige Karzinome.

**Schritt 4)** Der Anteil von 21 % zur BRCA-Mutation als Obergrenze stammt aus einer Publikation aus Deutschland. Dieser umfasst jedoch nur Keimbahn BRCA-Mutationen. Es fehlen damit Anteile zu somatischen BRCA-Mutationen. Pennington et al. [46] berichten von 367 Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter oder Peritonealkarzinom, bei denen auf beide Formen der BRCA-Mutation getestet wurde. Aus der Studie lässt sich für die somatischen BRCA-Mutationen ein Anteil von ca. 25 % an allen BRCA-Mutationen ableiten. Die Übertragbarkeit auf Patientinnen aus Deutschland ist eingeschränkt. Insgesamt ist die vom pU ausgewiesene Spanne von 10 bis 21 % unterschätzt.

**Schritt 5a)** Die Obergrenze mit einem Anteil von 85,4 % wurde aus der Studie Braicu et al. [31] über Patientinnen mit Typ I Ovarialkarzinom gewonnen, die vorwiegend Karzinome mit geringerer Graduierung aufweisen. Hier wäre es angebrachter, den in derselben Studie ausgewiesenen Anteil von 77,5 % der Patientinnen mit Typ II als Obergrenze zugrunde zu legen, in denen die Gruppe der hier zu betrachtenden high-grade Ovarialkarzinome mit 66,2 % vertreten ist. Es ist dennoch auf eine Abweichung der erforderlichen Population (ausschließlich high-grade) hinzuweisen. Die Anteile der anderen zugrunde gelegten Studien wurden nicht differenziert nach einer Graduierung erhoben. Sämtliche Anteile wurden ohne Berücksichtigung einer BRCA-Mutation bestimmt. Daher sind die Anteile insgesamt mit Unsicherheit behaftet.

**Schritt 5b)** Den Anteil von 64 % (platinhaltige Chemotherapie bei einem 1. platinsensitivem Rezidiv) bezieht der pU auf die Patientinnen aus Schritt 5a). Die Übertragung dieses Anteilswertes ist unsicher, da die herangezogene Dossierbewertung [38] diesen Anteilswert auf eine abweichende Patientenpopulation bezog (Patientinnen mit platinsensitivem *Rezidiv* eines high-grade *serösen* Ovarialkarzinoms).

**Schritt 5c)** Der pU bezieht den aus dem Poster entnommenen Anteil auf Patientinnen aus Schritt 5b), obwohl der Anteil sich auf alle in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen



(unterteilt nach high-grade / BRCA-Mutation) unabhängig von der Therapielinie bezieht. Die Übertragung dieses Anteilswertes ist daher unangemessen. Es bleibt zudem unklar, ob der herangezogene Anteilswert Patientinnen mit einem 2. Rückfall als auch mit darauffolgenden Rückfällen kumuliert einbezieht.

**Schritt 6)** Der pU ermittelt die Patientinnen, die keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, über die Patientinnen mit hypersensitiven Reaktionen bei einer Therapie mit Carboplatin. Andere Faktoren, die die Tolerierbarkeit einer Platintherapie beeinflussen könnten, werden in dem Herleitungsschritt somit nicht diskutiert. Der untere Wert der Spanne (1 %) ist zudem in keiner der Quellen wiederzufinden.

**Schritt 7)** Es ist nicht nachvollziehbar, auf welche Weise der pU ausgehend von der Inzidenz eine prävalente Population ermittelt.

### **Zusammenfassung der Bewertung**

Aufgrund methodischer Mängel bezüglich der Übertragbarkeit der Anteile sowie der zahlreichen Unsicherheiten in den Berechnungsschritten ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation abschließend nicht bewertbar.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen**

Der pU erwartet eine leicht abnehmende Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation. In diesem Zusammenhang erläutert er unter anderem die leicht rückläufigen Fälle zur Inzidenz des Ovarialkarzinoms des RKI.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen mit platinempfindlichem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, ist:

- Topotecan (Monotherapie) oder
- pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Monotherapie)

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Zulassung von Rucaparib und die Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien empfehlen die Gabe (bei guter Verträglichkeit) bis zur Krankheitsprogression beziehungsweise bis zu nicht akzeptabler Toxizität fortzuführen [15,47,48]. Der pU stellt die jeweilige Behandlungsdauer für ein Jahr dar. Dies ist nachvollziehbar. Die Bewertung der Kosten erfolgt für die Behandlungsdauer von einem Jahr, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entspricht der Fachinformationen von Rucaparib [15]. Demnach erfolgt die Einnahme von Rucaparib in Form von Tabletten mit 2-mal täglich 600 mg.

Der pU legt für Topotecan eine Zykluslänge von 26 Tagen und damit von insgesamt 14 Zyklen mit 70 Behandlungstagen pro Jahr zugrunde. Laut Fachinformation von Topotecan erfolgt die Gabe an 5 aufeinander folgenden Tagen, wobei zwischen dem Beginn eines Behandlungszyklus und dem Beginn des nächsten 3 Wochen liegen sollten [48]. Somit beträgt die Zykluslänge 21 Tagen und führt zu insgesamt 17 abgeschlossenen Zyklen mit 85 Behandlungstagen pro Jahr. Somit ist der vom pU zugrunde gelegte Verbrauch von Topotecan unterschätzt.

Der Verbrauch von pegyliertem liposomalem Doxorubicin ist korrekt.

Sowohl pegyliertes liposomales Doxorubicin als auch Topotecan werden als Infusionslösung verabreicht. Der Verbrauch richtet sich bei beiden Wirkstoffen nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße für Frauen gemäß der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [49]. Die Körpermaße der aktuellen Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2018 sind etwas abweichend [50], dies führt jedoch nicht zu Abweichungen des Verbrauchs der Wirkstoffe.

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Rucaparib geben korrekt den aktuellen Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2019 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Topotecan geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2019 wieder. Der pU legt jeweils eine Packung mit 1 mg und 2 mg für die Zieldosis pro Gabe zugrunde, obwohl eine wirtschaftlichere Packung mit 3 mg Topotecan zur Verfügung steht.

Die Angaben des pU zu den Kosten vom pegylierten liposomalen Doxorubicin sind nicht korrekt (Stand der Lauer-Taxe zum 15.02.2019). Der pU setzt Apothekenverkaufspreise auf Basis eines Reimportes an, woraus sich zu niedrige Kosten ergeben.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU führt Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe auf, die er jedoch bei den Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien können zusätzlich Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden, beispielsweise für eine zytostatische Infusionstherapie sowie Herzkontrollen, die der pU nicht berücksichtigt.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Rucaparib Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 106 668,82 € Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten. Die Angaben sind plausibel.

Für Topotecan sowie pegyliertes liposomales Doxorubicin ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 16 231,60 € beziehungsweise 39 566,41 € Die vom pU aufgeführten Jahrestherapiekosten weisen ausschließlich die Arzneimittelkosten aus. Sie sind insgesamt aufgrund inadäquat herangezogener Anzahl an Behandlungstagen beziehungsweise Preise unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe vernachlässigt der pU in der Darstellung zu den Jahrestherapiekosten.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU macht keine Zahlenangaben zu einem Versorgungsanteil. Er weist unter anderem auf andere zugelassene Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet, Kontraindikationen und Therapieabbrüche hin.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Aufgrund methodischer Mängel bezüglich der Übertragbarkeit der Anteile sowie zahlreicher Unsicherheiten in den Berechnungsschritten ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation abschließend nicht bewertbar.

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin für Rucaparib sind nachvollziehbar und plausibel. Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten pro Patientin für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind insgesamt aufgrund inadäquat herangezogener Anzahl an Behandlungstagen beziehungsweise Preise unterschätzt. Der pU vernachlässigt außerdem die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als auch für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

- Rucaparib ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Rucaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom <sup>b</sup> mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monotherapie mit Topotecan oder</li> <li>▪ Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: Unter dem Begriff Ovarialkarzinom sind auch das Eileiterkarzinom und das Peritonealkarzinom zusammengefasst. Es wird davon ausgegangen, dass bei einem platin sensitiven, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens 6 Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind partiell platin sensitive Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen 6 und 12 Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie mit umfasst.                      BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Rucaparib	erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom <sup>b</sup> mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren	≤ 95	Aufgrund methodischer Mängel bezüglich der Übertragbarkeit der Anteile sowie zahlreicher Unsicherheiten in den Berechnungsschritten ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation abschließend nicht bewertbar.
<p>a: Angabe des pU            b: Unter dem Begriff Ovarialkarzinom sind auch das Eileiterkarzinom und das Peritonealkarzinom zusammengefasst.            BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in €	Kommentar
Rucaparib	erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom <sup>b</sup> mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren	106 668,82	Die Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.
Topotecan (Monotherapie)		39 566,41	Die Jahrestherapiekosten sind insgesamt aufgrund inadäquat herangezogener Anzahl an Behandlungstagen beziehungsweise Preise unterschätzt. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als auch für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe.
pegyliertes liposomales Doxorubicin (Monotherapie)		16 231,60	

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.  
b: Unter dem Begriff Ovarialkarzinom sind auch das Eileiterkarzinom und das Peritonealkarzinom zusammengefasst.  
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 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.

*„Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden dem EPAR und den gesonderten EPAR-Produktinformationen entnommen.“*

##### **Indikation A/ Indikation B**

##### *Dosierung und Art der Anwendung*

*Die Behandlung mit Rucaparib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung erfahren ist. Die empfohlene Dosis ist die Einnahme von 600 mg Rucaparib zweimal täglich, was einer Gesamttagesdosis von 1.200 mg entspricht, bis zur Krankheitsprogression oder zu nicht akzeptabler Toxizität.*

*Zudem sollte vor der Einnahme von Rucaparib anhand eines validierten Tests schädigende Keimbahn- bzw. somatische Mutationen des BRCA1/2-Gens nachgewiesen worden sein.*

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

#### *Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen*

*Dosisanpassungen können nach dem Auftreten von Nebenwirkungen durch eine Dosisreduktion oder -unterbrechung erfolgen.*

#### *Besondere Patientengruppen*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rubraca bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Rucaparib wird zudem nicht für die Anwendung bei Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.*

#### *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

*Die Wirksamkeit von Rubraca bei Patientinnen, die eine vorherige Behandlung u. a. im Rahmen der Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor erhielten, wurde noch nicht untersucht. Daher ist die Anwendung in dieser Patientinnenpopulation nicht empfohlen.*

*Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Bei gleichzeitiger Verwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren ist Vorsicht geboten. Ebenso wenn Rucaparib gleichzeitig mit Arzneimitteln, die starke P-gp-Inhibitoren sind, gegeben wird. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Rucaparib ist eine Überwachung des therapeutischen Arzneimittelspiegels von Phenytoin in Betracht zu ziehen. 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 sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen. 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.“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Langversion [online]. 01.2019 [Zugriff: 11.04.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-035OL1\\_S3\\_Maligne-Ovarialtumoren\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2019-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OL1_S3_Maligne-Ovarialtumoren_Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-03.pdf).
4. Clovis Oncology. A study of rucaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed, high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (ARIEL2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.05.2018 [Zugriff: 22.03.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01891344>.
5. Clovis Oncology. A phase 2, open-label study of rucaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed, high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 22.03.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000517-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000517-20).
6. Oza AM, Tinker AV, Oaknin A, Shapira-Frommer R, McNeish IA, Swisher EM et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: integrated analysis of data from study 10 and ARIEL2. *Gynecol Oncol* 2017; 147(2): 267-275.
7. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(1): 75-87.
8. Clovis Oncology. A phase 2, open-label study of rucaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed, high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: study CO-338-017; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
9. Clovis Oncology. A study of oral rucaparib in patients with a solid tumor (phase I) or with gBRCA mutation ovarian cancer (phase II): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.12.2018 [Zugriff: 22.03.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482715>.



10. Clovis Oncology. A phase I/II, open-label, safety, pharmacokinetic, and preliminary efficacy study of oral rucaparib in patients with gBRCA mutation ovarian cancer, or other solid tumor [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 22.03.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004250-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004250-26).
11. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, Oza AM, LoRusso P, Patel MR et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23(15): 4095-4106.
12. Clovis Oncology. A phase 1/2, open-label, safety, pharmacokinetic, and preliminary efficacy study of oral rucaparib in patients with gBRCA mutation ovarian cancer or other solid tumor: study CO-338-010; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
13. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3312-3322.
14. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 372-379.
15. European Medicines Agency. Rubraca: European public assessment report; product information [online]. 19.02.2019 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_de.pdf).
16. European Medicines Agency. Rubraca: European public assessment report [online]. 22.03.2018 [Zugriff: 01.04.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rubraca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rubraca-epar-public-assessment-report_en.pdf).
17. Clovis Oncology. ARIEL4: a study of rucaparib versus chemotherapy BRCA mutant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer patients; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.04.2019 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02855944>.
18. Sladek RM, Tieman J, Currow DC. Searchers be aware: limiting PubMed searches to 'humans' loses more than you think. *Intern Med J* 2010; 40(1): 88-89.
19. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75.

20. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(1): 1-8.
21. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html;jsessionid=5F4D505DE16997ADF56D6366353E76BA.2\\_cid363](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=5F4D505DE16997ADF56D6366353E76BA.2_cid363).
22. Bremer Krebsregister. Fallzahlen FTC, PPC und OC zwischen 2010 und 2014 in Deutschland [online]. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/auswertungen/datenbank/bremen-bremerhaven.html>.
23. Krebsregister Niedersachsen. Fallzahlen FTC, PPC und OC zwischen 2010 und 2014 in Deutschland [online]. URL: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/datenbankabfrage>.
24. Krebsregister Saarland. Fallzahlen FTC, PPC und OC zwischen 2010 und 2014 in Deutschland [online]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.
25. Krebsregister Schleswig-Holstein. Fallzahlen FTC, PPC und OC zwischen 2010 und 2014 in Deutschland [online]. URL: <http://www.krebsregister-sh.de/datenbank/index.php>.
26. 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): 5284-5293.
27. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017; 14(1): 9-32.
28. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology (Phila)* 2011; 43(5): 420-432.
29. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD et al. Ovarian cancer statistics: 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(4): 284-296.
30. Alcazar J, Utrilla-Layna J, Minguez J, Jurado M. Conference abstract: clinical and ultrasound features of type I and type II epithelial ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(Suppl 1): 1-47.
31. Braicu EI, Sehouli J, Richter R, Pietzner K, Denkert C, Fotopoulou C. Role of histological type on surgical outcome and survival following radical primary tumour debulking of epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers. *Br J Cancer* 2011; 105(12): 1818-1824.
32. Kurman RJ, Le Shih M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3): 433-443.

33. 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): 5530-5536.
34. 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). *J Clin Oncol* 2016; 34(15 Suppl): 5538-5538.
35. 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): 3570-3576.
36. 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): 2605-2612.
37. Veskimae K, Scaravilli M, Niinen W, Karvonen H, Jaatinen S, Nykter M et al. Expression analysis of platinum sensitive and resistant epithelial ovarian cancer patient samples reveals new candidates for targeted therapies. *Transl Oncol* 2018; 11(5): 1160-1170.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Niraparib (Ovarialkarzinom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G17-15 [online]. 12.03.2018 [Zugriff: 26.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 604). URL: [https://www.iqwig.de/download/G17-15\\_Niraparib\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz11-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/G17-15_Niraparib_Bewertung-35a-Abs1-Satz11-SGB-V_V1-0.pdf).
39. Ayers S, Tun T, Mescallado N, Wright A, Evans G, Clamp A et al. Natural history of serous ovarian carcinoma: high grade versus low grade and carcinomas with BRCA mutations [Poster]. ESMO Congress 2012: Manchester Cancer Research Center; University of Manchester.
40. Colombo N. When nonplatinum is the answer: the role of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Future Oncol* 2017; 13(23s): 23-29.
41. Gabra H. Introduction to managing patients with recurrent ovarian cancer. *EJC Suppl* 2014; 12(2): 2-6.
42. Gonzalez A. Increasing the chances for platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Future Oncol* 2013; 9(12 Suppl): 29-35.
43. Jerzak KJ, Deghan Manshadi S, Ng P, Maganti M, McCuaig JM, Bulter M et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 24(2): 83-90.
44. Koshiha H, Hosokawa K, Kubo A, Miyagi Y, Oda T, Miyagi Y et al. Incidence of carboplatin-related hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(3): 460-465.

45. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2\\_cid298?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?__blob=publicationFile).
46. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res 2014; 20(3): 764-775.
47. Janssen. Caelyx 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 12.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
48. Novartis Pharma. Hycamtin 1 mg/4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
49. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile).
50. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.04.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).