

Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-32

Version: 1.0

Stand: 15.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1575

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.04.2023

Interne Projektnummer

A23-32

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann, Praxis Guenzburg, Günzburg

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Christiane Balg
- Simone Johner
- Ulrike Lampert
- Jona Lilienthal
- Prateek Mishra
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

Schlagwörter

Olaparib, Ovarialtumoren, Eileitertumoren, Peritonealtumoren, Nutzenbewertung

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique [FIGO]-Stadien III und IV) Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1/2-mutierten (in der Keimbahn und / oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.04.2023 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.07.2019 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.01.2020 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.04.2024 aus [1]. Mit Beschluss vom 19.01.2023 wurde die Geltungsdauer bis zum 01.04.2023 verkürzt [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Olaparib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Olaparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da die Daten des seinerzeit vorliegenden Datenschnitts der Studie SOLO1 für das Gesamtüberleben aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen wenig aussagekräftig waren. Die Befristung sollte die Einbeziehung der Ergebnisse der finalen Analyse zum Gesamtüberleben in die Nutzenbewertung ermöglichen [1].

Nachdem der pU den G-BA darüber informiert hatte, dass durch einen zusätzlichen Datenschnitt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin aktuelle Ergebnisse der Studie SOLO1 zum Gesamtüberleben verfügbar geworden seien, wurde die ursprüngliche Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses verkürzt, um die Einbeziehung dieser

Ergebnisse für die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V zeitnah zu ermöglichen [2].

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.

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

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

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.10
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
I 6 Literatur	I.12
I Anhang A Suchstrategien.....	I.13
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.14

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib.....	I.5
Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib.....	I.8
Tabelle 5: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olaparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.04.2023 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.04.2024 aus, da die Daten des seinerzeit vorliegenden Datenschnitts der Studie SOLO1 für das Gesamtüberleben wenig aussagekräftig waren.

Nachdem der pU den G-BA darüber informiert hatte, dass durch einen zusätzlichen Datenschnitt aktuelle Ergebnisse der Studie SOLO1 zum Gesamtüberleben verfügbar geworden seien, wurde die ursprüngliche Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 01.04.2023 verkürzt, um die Einbeziehung dieser Ergebnisse für die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V zeitnah zu ermöglichen.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Erhaltungstherapie im Vergleich mit Niraparib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen ^b BRCA1/2-mutierten ^c , high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Niraparib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. FIGO-Stadien III und IV c. in der Keimbahn und / oder somatisch BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab und bestimmt beobachtendes Abwarten oder Niraparib als Vergleichstherapie.

Der pU beruft sich in seiner Argumentation auf das Beratungsgespräch zur Erstbewertung von Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet vom 14.03.2019, und die Tragenden Gründe zum Beschluss über die Verkürzung der Befristung vom 19.01.2023. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch am 28.03.2023 geändert und Niraparib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Über diese Änderung wurde der pU in einem Beratungsgespräch am 29.03.2023 informiert. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien herangezogen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde keine relevante Studie identifiziert.

Die vom pU vorgelegte Studie SOLO1 ist eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Niraparib ist die Studie SOLO1 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib 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 Olaparib.

Tabelle 3: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen ^b BRCA1/2-mutierten ^c , high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Niraparib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. FIGO-Stadien III und IV c. in der Keimbahn und / oder somatisch</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Erhaltungstherapie im Vergleich mit Niraparib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen ^b BRCA1/2-mutierten ^c , high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Niraparib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. FIGO-Stadien III und IV c. in der Keimbahn und / oder somatisch BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab und bestimmt beobachtendes Abwarten oder Niraparib als Vergleichstherapie.

Der pU beruft sich in seiner Argumentation auf das Beratungsgespräch zur Erstbewertung von Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet vom 14.03.2019, in welchem beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden war [4], sowie auf die Tragenden Gründe zum Beschluss über die Verkürzung der Befristung vom 19.01.2023, in welchen die Vorlage der Ergebnisse eines neuen Datenschnitts der bereits zur Bewertung herangezogenen Studie SOLO1 gefordert wurde [2]. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch am 28.03.2023 geändert und Niraparib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Über diese Änderung wurde der pU in einem Beratungsgespräch am 29.03.2023 informiert. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Olaparib (Stand zum 10.01.2023)
- bibliografische Recherche zu Olaparib (letzte Suche am 10.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Olaparib (letzte Suche am 10.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Olaparib (letzte Suche am 09.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Olaparib (letzte Suche am 19.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für einen Vergleich von Olaparib mit Niraparib als zweckmäßiger Vergleichstherapie identifiziert.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser die Bewertung entgegen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im Vergleich mit beobachtendem Abwarten durchführt und hierfür die Ergebnisse der Studie SOLO1 [5,6] heranzieht.

Die Studie SOLO1 ist eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Niraparib ist die Studie SOLO1 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib als Erhaltungstherapie im Vergleich mit Niraparib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und / oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen ^b BRCA1/2-mutierten ^c , high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Niraparib	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. FIGO-Stadien III und IV
c. in der Keimbahn und / oder somatisch

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique;
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie) [online]. 2020 [Zugriff: 09.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6286/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 23.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9208/2023-01-19_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-009, Olaparib zur Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms. 2019.
5. Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2018. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 01.06.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-56_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Olaparib

1. ClinicalTrials.gov

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(Olaparib OR AZD-2281) AND AREA [ConditionSearch] (ovarian OR fallopian OR peritoneal)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(ovarian OR fallopian OR peritoneal) AND (olaparib* OR AZD-2281 OR (AZD 2281) OR AZD2281)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
(ovarian OR fallopian OR peritoneal) AND (olaparib OR AZD-2281 OR AZD 2281 OR AZD2281)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Behandlung mit Lynparza® sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Bevor eine Behandlung mit Lynparza® zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms (epithelial ovarian cancer, EOC), Eileiterkarzinoms (fallopian tube cancer, FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (primary peritoneal cancer, PPC) begonnen wird, müssen für die Patientinnen pathogene oder vermutlich pathogene Mutationen der Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene (BRCA) 1 oder 2 in Keimbahn und/oder Tumor mittels einer validierten Testmethode bestätigt worden sein.

Die empfohlene Lynparza®-Dosis für die Monotherapie beträgt 300 mg (2 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Patientinnen können die Behandlung fortführen bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahre, wenn nach 2-jähriger Behandlung die Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar ist. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach 2 Jahren, die nach Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden.

Die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) beträgt die empfohlene Lynparza®-Dosis 200 mg (2 100 mg Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Lynparza® kann Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

Lynparza® wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden.

Lynparza® darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Der Patient sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza® ohne Dosisanpassung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza® nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie bei Stillen während der Behandlung und einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Bei Patienten, die mit Lynparza® behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza® erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten \leq CTCAE-Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Verdacht auf MDS/AML sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn nach den Untersuchungen aufgrund der länger anhaltenden hämatologischen Toxizität MDS/AML bestätigt wird, sollte Lynparza® abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden

Patienten müssen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Venenthrombose und einer Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Patienten mit einem venösen thromboembolischen Ereignis (VTE) in der Vorgeschichte können ein höheres Risiko für ein erneutes Auftreten haben und sollten entsprechend überwacht werden.

Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza® unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza® abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Lynparza® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza®, während der Therapie und noch 6 Monate nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza® 2 zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza® und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza® reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza® und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Falls ein Patient, der bereits Lynparza® erhält, eine Behandlung mit einem starken oder moderaten CYP3A-Induktor benötigt, sollte sich der verschreibende Arzt darüber bewusst sein, dass die Wirksamkeit von Lynparza® erheblich reduziert sein kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).“

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Literatur.....	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

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

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem hier betrachteten Anwendungsgebiet der Fachinformation [1]. Demnach ist Olaparib als Monotherapie zugelassen für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique[FIGO]-Stadien III und IV) Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-mutierten (in der Keimbahn und /oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

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

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass vor der Einführung der Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-) Polymerase(PARP)-Inhibitoren in der Erstlinientherapie eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ein hoher Bedarf an neuen und biomarkerspezifischen Optionen in der Erhaltungstherapie bestand, die unter anderem

- das Gesamtüberleben verlängern,
- das Fortschreiten der Erkrankung verzögern,
- Rezidive bei einer Tumorfreiheit nach der Erstlinienchemotherapie vermeiden, um die Chance auf Heilung zu erhalten und den Übergang in die palliative Therapiesituation zu verhindern und
- ein gut einstellbares Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität über einen langen Zeitraum und dabei eine gute Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sicherstellen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU leitet den Umfang der Zielpopulation in mehreren Schritten her, die in Tabelle 1 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms ^a für das Jahr 2023	–	7695–8218
2	Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom	83,9–95	6456–7807
3	Patientinnen mit epitheliale high-grade Ovarialkarzinom	87,1	5623–6800
4	Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale high-grade Ovarialkarzinom	76,8 ^b	4319–5223
5	Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutiertem (in der Keimbahn und / oder somatisch) epitheliale high-grade Ovarialkarzinom, davon	27,86	1203–1455
6	Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab erhalten, davon	48,21	580–701
7	Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	100	580–701
8	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	89,60	520–628

a. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.
 b. eigene Anteilsberechnungen aus den Angaben des pU zu den absoluten Patientenzahlen

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms

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

Der pU entnimmt der Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI für die Jahre 2011 bis 2019 [2] die Fallzahlen zur Inzidenz mit den Codes C56, C57 und C48 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Unter dem ICD-10-Code C56 werden „Bösartige Neubildung des Ovars“ (Ovarialkarzinom), unter dem ICD-10-Code C57 „Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane“ und unter dem ICD-10-Code C48 „Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums“ verschlüsselt. Anschließend extrapoliert der pU mittels linearer Regression eine geschätzte Inzidenz von 7011 Patientinnen für den ICD-10-Code C56, 1043 Patientinnen für den ICD-10-Code C57 sowie 711 Patientinnen für den ICD-10-Code C48 für das Jahr 2023 in Deutschland.

Für die ICD-10-Codes C57 und C48 nimmt der pU die Einschränkung auf neu diagnostizierte Fälle des Eileiterkarzinoms mit dem ICD-10-Code C57.0 „Tuba uterina [Fallopio]“ und der primären Peritonealkarzinome mit den ICD-10-Codes C48.1 „Näher bezeichnete Teile des Peritoneums“ sowie C48.2 „Peritoneum, nicht näher bezeichnet“ wie folgt vor:

1b: Krebsregisterdaten einzelner Bundesländer

Zunächst zieht der pU die Krebsregisterdaten von Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein zur Ermittlung der Inzidenz der Jahre 2007 bis 2019 heran [3-7]. Nach Extrapolation der Fälle mittels linearer Regression für das Jahr 2023 ermittelt er einen Anteil von 65,6 % inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C57.0 „Tuba uterina [Fallopio]“ an allen inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C57. Diesen Anteil überträgt der pU auf die Anzahl der Patientinnen mit dem ICD-10-Code C57 aus Schritt 1a und berechnet somit eine Anzahl von 684 inzidenten Patientinnen mit Eileiterkarzinom für das Jahr 2023.

Für das Peritonealkarzinom verfährt er in gleicher Weise und ermittelt einen Anteil von 43,3 % inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C48.1 „Näher bezeichnete Teile des Peritoneums“ sowie einen Anteil von 30,2 % inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C48.2 „Peritoneum, nicht näher bezeichnet“ an allen inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C48. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen mit dem ICD-10-Code C48 aus Schritt 1a berechnet der pU für das Peritonealkarzinom somit eine Anzahl von 308 inzidenten Patientinnen mit C48.1 und von 215 inzidenten Patientinnen mit C48.2 für das Jahr 2023.

Der pU gibt an, dass die Heterogenität der Codes C48.1 und C48.2 zu Unsicherheit führt und er daher eine Spanne bildet, die er für seine weiteren Berechnungen zugrunde legt. Die Untergrenze der Spanne (7695 Patientinnen) bilden die inzidenten Patientinnen mit Ovarialkarzinom (7011 Patientinnen) oder Eileiterkarzinom (684 Patientinnen), bei der Obergrenze (8218 Patientinnen) werden zusätzlich die Patientinnen mit Peritonealkarzinom (523 Patientinnen) berücksichtigt.

Schritt 2: Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom

Der pU zieht den Bericht des Registers für gynäkologische Krebserkrankung in England aus dem Jahr 2012 mit einem Überblick zur Inzidenz, Mortalität und zum Überleben des Ovarialkarzinoms heran [8]. Dieser weist einen Anteil von 13,6 % für Borderlinetumoren und 2,5 % für Keimzell- und Keimstrang-Stromatumoren an allen inzidenten Fällen des Ovarialkarzinoms im Jahr 2009 aus. Durch Abzug dieser Anteile (insgesamt 16,1 %) von der Anzahl der Patientinnen aus Schritt 1 errechnet der pU eine Untergrenze von 6456 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten epithelalem Ovarialkarzinom (entspricht einem Anteil von 83,9 % der Patientinnen aus Schritt 1).

Der pU gibt an, dass in der Literatur auch höhere Anteilswerte (bis zu 95 % [9]) für epitheliale Karzinome berichtet werden. Aus diesem Grund setzt er zusätzlich einen Anteilswert in Höhe von 95 % an und errechnet eine Anzahl von 7807 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten epithelialen Ovarialkarzinom als Obergrenze.

Schritt 3: Patientinnen mit epithelialelem high-grade Ovarialkarzinom

Für die Schritte 3 und 4 verwendet der pU Anteile aus einer Auswertung auf Basis der Daten der Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) aus dem Jahr 2016 [10]. In die Auswertung wurden 928 neu diagnostizierte Patientinnen mit primär diagnostiziertem epithelialelem Ovarialkarzinom eingeschlossen.

In der Auswertung wurden 87,1 % der neu diagnostizierten epithelialen Ovarialkarzinome den high-grade Tumoren zugeordnet [10].

Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 2 resultiert eine Anzahl von 5623 bis 6800 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten epithelialen high-grade Ovarialkarzinom.

Schritt 4: Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialelem high-grade Ovarialkarzinom

In der Auswertung der QS-OVAR lag bei 66,9 % der Grundgesamtheit an Patientinnen mit epithelialelem Ovarialkarzinom ein fortgeschrittenes (FIGO-Stadium III bis IV) high-grade Ovarialkarzinom vor [10]. Dies entspricht einem Anteil von 76,8 % der Patientinnen bezogen auf Patientinnen mit epithelialelem high-grade Ovarialkarzinom aus Herleitungsschritt 3.

Somit resultieren in diesem Schritt 4319 bis 5223 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten fortgeschrittenen epithelialen high-grade Ovarialkarzinom.

Schritt 5: Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA1/2-mutiertem (in der Keimbahn und / oder somatisch) epithelialelem high-grade Ovarialkarzinom

Für die Schritte 5 bis 7 zieht der pU eine Subgruppenauswertung [11] innerhalb einer prospektiven, nicht interventionellen, multizentrischen Studie in Deutschland der AGO heran. Diese Studie (AGO-TR-1) schloss sowohl neu diagnostizierte Patientinnen als auch Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines invasiven, epithelialen Ovarialkarzinoms ein und hatte unter anderem das Ziel, die Prävalenz von Keimbahnveränderungen im BRCA zu erheben [12].

Die hier herangezogene Subgruppenauswertung beruht auf Daten von 281 ausschließlich neu diagnostizierten Patientinnen des Jahres 2015 [11]. Davon wiesen 201 Patientinnen ein fortgeschrittenes (FIGO-Stadien III und IV) epitheliales high-grade Ovarialkarzinom auf. Diese Patientinnen bilden die Basispopulation für die nachfolgenden Herleitungsschritte:

Von den oben genannten 201 Patientinnen wurden 56 Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation (Keimbahn oder somatisch) identifiziert (27,86 %) [11].

Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 4 resultieren 1203 bis 1455 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen high-grade epithelalem Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn und / oder somatisch).

Schritt 6: Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab erhalten

Für die weiteren Betrachtungen führt der pU aus, dass Olaparib als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht für Patientinnen indiziert ist, die den Wirkstoff Bevacizumab in Kombination zur Chemotherapie und anschließend als Monotherapie erhalten. Somit betrachtet der pU ausschließlich Patientinnen, die eine Platinchemotherapie ohne Bevacizumab erhalten.

Die bereits für Schritt 5 herangezogene Auswertung der AGO [11] weist einen Anteil von 48,21 % mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab bezogen auf Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, BRCA-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom aus (27 von 56 Patientinnen).

Durch Übertragung des Anteilswerts auf die Patientinnen aus Schritt 5 ergibt sich eine Anzahl von 580 bis 701 Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie (ohne Bevacizumab) erhalten.

Schritt 7: Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben

Der pU weist darauf hin, dass gemäß Zulassungsstudie die Patientinnen die Behandlung mit Olaparib spätestens 8 Wochen nach Abschluss ihrer letzten platinbasierten Therapie beginnen [1]. Auf Basis der oben herangezogenen Auswertung der AGO [11] sprechen laut pU alle Patientinnen (100 %) auf die platinbasierte Erstlinienchemotherapie an. Dieser Anteilswert bezieht sich in der Quelle [11] auf das Nichtvorliegen einer Progression innerhalb von 3 Monaten nach letzter gegebener Chemotherapie.

Schritt 8: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Abschließend setzt der pU einen Anteil von 89,6 % weiblichen Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) basierend auf Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes an [13,14]. Es resultieren laut pU 520 bis 628 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2023.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Punkte sind kritisch zu sehen:

Zu Schritt 2: Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom

Die Anteile zu den Borderlinetumoren sowie Keimzell- und Keimstrang-Stromatumoren, die der pU im Zuge der Berechnung der Untergrenze in diesem Schritt von der Patientenzahl aus Schritt 1 abzieht, wurden anhand von Daten aus England bestimmt. Es ist zu beachten, dass der pU den Anteil der Gruppe „sonstige und unspezifische Morphologie“ in Höhe von 8 % [8] vollständig dem epithelialen Ovarialkarzinom zurechnet und unklar ist, inwieweit dies sachgerecht ist. Generell bleibt unklar, ob die Daten z. B. aufgrund länderspezifischer Unterschiede bei der Diagnose auf die deutsche Bevölkerung übertragbar sind. Die angesetzte Obergrenze entnimmt der pU einer Übersichtsarbeit [9] und liefert keine zugrunde liegenden Primärquellen mit.

Zu Schritt 6: Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab erhalten

Der vom pU herangezogene Anteilswert zu einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab spiegelt die Versorgungssituation aus dem Jahr 2015 wider. Es ist nicht auszuschließen, dass sich seitdem der Anteil der Kombinationstherapie ohne Bevacizumab verändert hat.

Falls die Patientengruppe mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ungeachtet einer gleichzeitigen Bevacizumab-Gabe gesamtheitlich der Zielpopulation zugerechnet wird, könnte sich die Anzahl der infrage kommenden Patientinnen nahezu verdoppeln [11].

Zu Schritt 7: Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben

Das Ansprechen (vollständig oder partiell) auf eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie wird bei der Herleitung über das Nichtvorliegen einer Progression innerhalb von 3 Monaten nach letzter gegebener Chemotherapie operationalisiert. Davon abweichend waren Patientinnen mit stabiler Erkrankung beim Nachbehandlungsscan nach Beendigung der Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie für die Zulassungsstudie nicht geeignet. Daher ist es möglich, dass der Anteil mit Ansprechen (vollständig oder partiell) niedriger liegt als die vom pU veranschlagten 100 %.

Zusammenfassende Bewertung

Im Vergleich zur Herleitung der GKV-Zielpopulation im vorangegangenen Verfahren zu Olaparib im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2019 [15] berücksichtigt der pU in der aktuellen Herleitung zusätzlich die Patientinnen mit Eileiterkarzinom und mit Peritonealkarzinom. Darüber hinaus führt er einen zusätzlichen Berechnungsschritt zur Einschränkung auf das epitheliale Ovarialkarzinom durch und verzichtet auf den Ansatz einer BRCA-Testrate. Zudem zieht er aktuellere Daten zur Inzidenz heran. Diese Anpassungen im Vorgehen des pU führen im Vergleich zu dem vorangegangenen Verfahren zu einer

methodisch geeigneteren Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Jedoch ist diese Schätzung – wie in den vorigen Absätzen erläutert – mit Unsicherheiten behaftet.

Falls die Patientengruppe mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ungeachtet einer gleichzeitigen Gabe von Bevacizumab gesamtheitlich der Zielpopulation zugerechnet wird, könnte sich die Anzahl der infrage kommenden Patientinnen nahezu verdoppeln.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU setzt die Extrapolation zur Prognose der Inzidenz des Ovarialkarzinoms für die nächsten 5 Jahre analog der Berechnung des Ausgangswerts zur Inzidenz bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation (siehe Schritt 1) fort. Daraus resultiert dem pU zufolge eine leichte Abnahme der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation pro Jahr.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Olaparib (Erhaltungstherapie)	erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen ^b BRCA1/2-mutierten ^c , high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	520–628	Im Vergleich zu dem vorangegangenen Verfahren zu Olaparib im selben Anwendungsgebiet [15] führt die nun vorliegende angepasste Herleitung zu einer methodisch geeigneteren Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Jedoch ist diese Schätzung mit Unsicherheiten behaftet. Falls die Patientengruppe mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ungeachtet einer gleichzeitigen Gabe von Bevacizumab gesamtheitlich der Zielpopulation zugerechnet wird, könnte sich die Anzahl der infrage kommenden Patientinnen nahezu verdoppeln.
a. Angabe des pU b. FIGO-Stadien III und IV c. in der Keimbahn und / oder somatisch BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Olaparib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Niraparib

Der pU liefert zusätzliche Angaben zum „beobachtenden Abwarten“. Diese Angaben werden nicht kommentiert, da das „beobachtende Abwarten“ nicht Bestandteil der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist.

II 2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation kann die Behandlung von Olaparib als Erhaltungstherapie fortgeführt werden „bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahre, wenn nach 2-jähriger Behandlung die Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar ist. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach 2 Jahren, die nach Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden“ [1].

Die Fachinformation von Niraparib empfiehlt die Behandlung „bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten von Toxizitäten fortzuführen“ [16].

Da in beiden Fachinformationen [1,16] keine explizite maximale Behandlungsdauer für alle Patientinnen quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Olaparib (2-mal 300 mg pro Tag) und Niraparib (1-mal 200 mg pro Tag) entsprechen den Fachinformationen [1,16].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Olaparib und Niraparib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des G-BA aus früheren Verfahren [17-20] keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Olaparib und Niraparib.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin für Olaparib in Höhe von 58 205,77 € und für Niraparib in Höhe von 46 716,96 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Olaparib (Erhaltungstherapie)	erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen ^b BRCA1/2-mutierten ^c , high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	58 205,77	0	0	58 205,77	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Niraparib (Erhaltungstherapie)	erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen ^b BRCA1/2-mutierten ^c , high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	46 716,96	0	0	46 716,96	
<p>a. Angaben des pU b. FIGO-Stadien III und IV c. in der Keimbahn und / oder somatisch</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert unter anderem die BRCA1/2-Testung als Voraussetzung zur Anwendung von Olaparib sowie Kontraindikationen und Therapieabbrüche, die den Versorgungsanteil beeinflussen könnten. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Olaparib. Aufgrund der oralen Darreichungsform von Olaparib sei davon auszugehen, dass der Großteil der Patientinnen im ambulanten Sektor versorgt wird.

II 3 Literatur

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

1. AstraZeneca. Fachinformation Lynparza (Olaparib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. 2023.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Inzidenz und Prävalenz für C48; C56; C57. Datenstand vom 13. September [online]. 2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=F0B4C291298D052051FC76F3FAFDED04.1_cid372.
3. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. Datenstand: 15. Februar [online]. 2022. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.
4. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. Datenstand: 01. Juli [online]. 2022. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age/>.
5. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. Datenstand: 04. Oktober [online]. 2022. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>.
6. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. Datenstand: 18. Februar [online]. 2022. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline/>.
7. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. Datenstand: 30. Juni [online]. 2022. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
8. Trent Cancer Registry. Overview of Ovarian Cancer in England: Incidence, Mortality and Survival. Sheffield: National Cancer Intelligence Network; 2012.
9. Desai A, Xu J, Aysola K et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. World J Transl Med 2014; 3(1): 1-8. <https://dx.doi.org/10.5528/wjtm.v3.i1.1>.
10. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F et al. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Congress 2019 and published in FRAUENARZT 3/2020. 2020.
11. Harter P. Prevalence of BRCA in patients with primary or platinum sensitive recurrent ovarian cancer. AGO-TR 1. Zwischenbericht Nr. 3.1 (Mai 2019). Deskriptive Analyse zur Charakterisierung der primär-Diagnostizierten Kohorte. 2019.

12. Harter P, Hauke J, Heitz F et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). PLoS One 2017; 12(10): e0186043. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186043>.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar 2023. Stand: 1. Februar [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_2023_bf.pdf.
14. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) 2022 auf Grundlage des Zensus von 2011 [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-56_Olaparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
16. GlaxoSmithKline. Fachinformation Zejula (Niraparib) 100 mg Filmtabletten. 2022.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie) [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6286/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4858/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_BAnz.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7544/2021-05-20_AM-RL-XII_Niraparib_D-607_TrG.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Niraparib (Neubewertung nach Fristablauf (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom)) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7681/2021-07-15_AM-RL-XII_Niraparib_D-643_TrG.pdf.