

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Rucaparib (Rubraca<sup>®</sup>)*

Clovis Oncology Germany GmbH

**Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 26.02.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation .....	26
Tabelle 1-10: Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation .....	26
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BER	Base excision repair (Basen-Exzisions-Reparatur)
BRCA	BRCAst Cancer associated gene
CFI	Chemotherapiefreies Intervall
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
DRS-P	disease-related symptoms subscale - physical
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
EQ-5D	EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Fragebogen
FOSI-18	functional assessment of cancer therapy ovarian symptom index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRD	Defizit in der Homologen Rekombination
IEA	Integrated efficacy analysis (integrierte Wirksamkeitsanalyse)
inv	Investigator assessed (erhoben durch den Prüfarzt)
irr	Independent radiology review (erhoben durch eine unabhängige radiologische Beurteilung)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOH	Loss of heterozygosity (Verlust der Heterozygotie)
LS (MW)	Least Square (Mittelwert)
mg	Milligramm
ORR	Objective response rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase
PARPi	PARP-Inhibitor
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
P-gp	P-Glykoprotein
PRO	Patient reported outcome
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RTL	Response target lesion (Ansprechend er Zielläsion)
tBRCA	tumor tissue alteration in BRCA1 or BRCA2, includes gBRCA and sBRCA

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TFR	Time to first response (Zeit bis zum ersten Ansprechen)
TFST	Time to First Subsequent anti-cancer Treatment
TSST	Time to Second Subsequent anti-cancer Treatment
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT1A1*28	Polymorphismus der Allele
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Marketing Authorization Holder</b> Clovis Oncology Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Theatinerstraße 11 80333 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Birgit Friedmann
<b>Position:</b>	European Pricing & Market Access Director Clovis Oncology Germany GmbH
<b>Adresse:</b>	Theatinerstr. 11 80333 München
<b>Telefon:</b>	+49 173 3613411
<b>Fax:</b>	-
<b>E-Mail:</b>	bfriedmann@clovisoncology.com

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Marketing Authorization Holder</b> Clovis Oncology Ireland Limited
<b>Anschrift:</b>	Clovis Oncology Ireland Ltd. Regus Dublin Airport Skybridge House - Dublin Airport Swords County Dublin K67 P6K2 Ireland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Rucaparib
<b>Handelsname:</b>	Rubraca®
<b>ATC-Code:</b>	L01XX55

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Rucaparib (Rubraca®) ist ein oral verabreichter Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der Poly-(ADP-Ribose) Polymerase (PARP)-Inhibitoren, der für Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom als Monotherapie zur Behandlung aktiver Karzinome (Indikation A) und zur Erhaltungstherapie (Indikation B) als zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung steht.

### ***Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels - Rucaparib***

Während des normalen Zellzyklus reparieren Zellen DNA-Strangbrüche über den Basenextinktions-Reparaturmechanismus (BER), wobei PARP-Enzyme eine wichtige Rolle spielen. Doppelstrangbrüche werden über das Verfahren der homologen Rekombination (HR) repariert, bei welcher BRCA-kodierte Proteine involviert sind. In BRCA-mutierten Zellen ist eine Reparatur der Doppelstrangbrüche durch HR nicht möglich. Werden Doppelstrangbrüche nicht repariert, stellen diese eine Gefahr für die Zelle dar. Das Vorliegen einer HR-Defizienz (HRD) ist dabei mit einem erhöhten Risiko der Entstehung von Ovarialkarzinomen assoziiert. Wird nun spezifisch durch Rucaparib als PARP-Inhibitor (PARPi), durch katalytische Inhibierung, und das PARP-Trapping der PARP-vermittelte DNA-Reparaturmechanismus BER verhindert, führt dies zum Zelltod.

Ist eine Zelle in der Lage, Doppelstrangbrüche zu reparieren, führt die Behandlung mit Rucaparib nicht zum Tod der Zelle. Dies ist der Fall bei intakter HR-Funktion oder nur partiell vorliegender HR-Defizienz (wie bspw. in den normalen Körperzellen von Patientinnen mit heterozygoter BRCA-Keimbahnmutation). Liegt in Zellen aber eine vollständige HR-Defizienz vor, sind alleinig die fehleranfälligen Reparaturmechanismen aktiv oder es findet keine

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Reparatur statt. In diesem Fall wirkt Rucaparib potenziert zytotoxisch und leitet den Zelltod ein. Rucaparib besitzt daher eine entsprechend große Wirkung in HR-defizienten Tumorzellen.

***Unterscheidung des Wirkmechanismus zu bisherigen Therapieoptionen******Indikation A***

Aufgrund seines Wirkmechanismus stellt Rucaparib im Gegensatz zu den derzeitigen Chemotherapien als Standardtherapie eine zielgerichtete Therapie dar. Rucaparib inhibiert spezifisch den PARP-vermittelten DNA-Reparaturmechanismus BER und weist eine entsprechend große Wirkung in HR-defizienten Tumorzellen auf. Der Wirkmechanismus der Zytostatika, wie Topotecan und pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD), beruht dagegen auf den antiproliferativen Eigenschaften, deren Effekt auf eine Bindung an die DNA und die dadurch ausgelöste Störung der Zellreplikation zurückzuführen ist.

***Indikation B***

Bei Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem Ovarialkarzinom besteht die Option, eine Erhaltungstherapie anzubieten. Für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen sind in Deutschland bereits zwei weitere Arzneimittel aus der Klasse der PARP-Inhibitoren zugelassen – Olaparib (Lynparza®) und Niraparib (Zejula®). Aufgrund seines Wirkmechanismus stellt Rucaparib ebenso eine zielgerichtete Therapie dar. Wie auch Rucaparib, sorgen die Wirkstoffe Niraparib und Olaparib als weitere PARP-Inhibitoren durch die Inhibierung der enzymatischen Aktivität der PARPs zur Abnahme der genomischen Stabilität innerhalb der Tumorzellen. Die zunehmende genomische Instabilität geht primär einher mit der Akkumulation von DNA-Schäden, einer beginnenden Apoptose und dem daraus resultierenden Zelltod der Tumorzellen.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<b>In Indikation A (Behandlung)</b> ist Rubraca <sup>®</sup> indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.	23.05.2018	A
<b>In Indikation B (Erhaltungstherapie)</b> ist Rubraca <sup>®</sup> indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	23.01.2019	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>Behandlung</b> von platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen.	Monotherapie mit Topotecan oder Monotherapie mit PLD
B	<b>Erhaltungstherapie</b> bei platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.	Beobachtendes Abwarten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

##### **Indikation A**

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

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

Für die Bestimmung des Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet (Indikation A) von Rucaparib bestimmte der G-BA eine **Monotherapie mit Topotecan oder eine Monotherapie mit PLD** als zweckmäßige Vergleichstherapie. Demnach

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

stellt eine nicht Platin-basierte Chemotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Dieser Empfehlung des G-BA wird durch Clovis Oncology Folge geleistet.

***Indikation B***

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

Im Anforderungsformular für ein G-BA Beratungsgespräch wurden die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen erörtert, diese bilden damit die Grundlage für die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Rucaparib im vorgesehenen Anwendungsgebiet (Indikation B). Der G-BA benannte **Beobachtendes Abwarten** als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Clovis Oncology stimmt mit der Entscheidung des G-BAs überein und bestimmt Beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bestimmung des Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) in dem hier vorliegenden Dossier.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### **Indikation A**

Zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die pivotalen Studien ARIEL2 (Teil 1 und 2) und Studie10 2A herangezogen. In einer Meta-Analyse, der integrierten Wirksamkeitsanalyse (IEA), wurden insbesondere BRCA-mutierte Patientinnen evaluiert. In einem deskriptiven Vergleich mit den zVTn Topotecan bzw. PLD wurden zwei Publikationen – Gordon et al. (2001) und Kaye et al. (2012) - herangezogen, die mittels systematischer bibliographischer Literaturrecherche identifiziert wurden.

### *Mortalität – Gesamtüberleben (OS)*

Die Bestimmung der medianen Zeit des **Gesamtüberlebens** war zum Zeitpunkt des jüngsten Datenschnitts nicht möglich, sodass für die Dimension Mortalität noch keine Aussage über Vor- bzw. Nachteile einer Behandlung mit Rucaparib im Vergleich zur zVT Topotecan bzw. PLD erfolgen konnte.

### *Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Die mediane **Zeit bis zu einem ersten Progress** wurde in unterschiedlichen HRD-Gruppen untersucht. Unter Rucaparib betrug das PFS für die tBRCA-Gruppe 343 Tage (95%-KI [248; 448]). Im Vergleich zur non-tBRCA-LOH--Gruppe (160 Tage, HR 0,248; 95%-KI [0,151; 0,407];  $p < 0,0001$ ) und der non-tBRCA-LOH+-Gruppe (174 Tage, 95%-KI [161; 232]) zeigte sich für die tBRCA-Gruppe ein Vorteil nach Beginn der Monotherapie mit Rucaparib. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der Population der Patientinnen unter Rucaparib (IEA)-Population betrug 289,0 Tage (95%-KI [226,0; 337,0]). Ergänzend zu den Primäranalysen zeigten die Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs, dass Patientinnen unter Rucaparib (IEA) mit einem PFS von 41 Wochen (289 Tage) im Vergleich zu Topotecan bzw. PLD ein z.T. mehr als doppelt so langes medianes PFS (PLD 16,1 Wochen, Topotecan 17,0 Wochen, Gordon et al., 2001; PLD 30,9 Wochen, Kaye et al., 2012) aufwiesen. Auch für platin-sensitive Patientinnen ergab sich unter Rucaparib ein verlängertes medianes PFS im Vergleich zur Behandlung mit PLD bzw. Topotecan.

*Morbidität – Tumoransprechen (ORR, DoR, TFR, RTL)*

Die **objektive Ansprechrates** (ORR) betrug für Patientinnen mit einer BRCA-Mutation 80,0 % (95 %-KI [64,4; 90,9 %]) bzw. 40,5 % (95 %-KI [24,8; 57,9 %]) in den beiden Studienteilen der ARIEL2. Für die Gesamtpopulationen der Teile 1 und 2 lagen die objektiven Ansprechrates bei 33,0 % (95 %-KI [26,8; 40,0 %]) bzw. 15,6 % (95 %-KI [9,4; 23,8 %]) sowie bei insgesamt 62,5 % (95 %-KI [45,8; 77,3 %]) für Patientinnen der Studie10 2A. Anhand der Daten der IEA konnte eine objektive Ansprechrates von 54,7 % (invORR, 95 %-KI [44,8; 64,4 %]) bzw. 44,3 % (irrORR, 95 %-KI [34,7; 54,3 %]) ermittelt werden.

Die Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs mit PLD bzw. Topotecan und Rucaparib (IEA) demonstrierten, dass fast dreimal so viele Patientinnen unter Rucaparib-Behandlung (54,7 %) im Vergleich zu Topotecan bzw. PLD ein objektives Ansprechen zeigten (Topotecan 17,0 %, PLD 19,7 %, Gordon et al., 2001). Auch im Vergleich zu den in der Publikation von Kaye et al. berichteten PLD-Daten (18 %, Kaye et al., 2012) konnte eine um den Faktor drei höhere objektive Ansprechrates für Patientinnen unter Rucaparib gezeigt werden. Auch hier konnte für platin-sensitive Patientinnen unter Rucaparib eine fast doppelt so hohe mediane Ansprechrates verglichen mit Topotecan (28,8 %) bzw. PLD (28,4 %) erreicht werden.

Die mediane **Dauer des Ansprechens** (DoR) der Patientinnen aus der BRCA-Gruppe betrug 7,7 Monate (95 %-KI [194; 392 Tage]) bzw. 5,6 Monate (95 %-KI [113; NA Tage]) in ARIEL2, in Studie10 2A wurden 7,8 Monate ermittelt (95 %-KI [170; 319 Tage]). In der IEA wurde eine mediane Dauer von 9,7 Monaten (95 %-KI [202; 392 Tage]) beobachtet und zusätzlich von zwei unabhängigen Radiologen auf ca. 8 Monate (231 Tage) bestimmt. Mit Rucaparib behandelte Patientinnen (IEA) zeigten dabei im deskriptiven Vergleich eine um etwa vier Monate verlängerte Dauer des Ansprechens (9,5 Monate) im Vergleich zu PLD-behandelten Patientinnen (5,5 Monate, Kaye et al., 2012).

Die Evaluierung der **Zeit bis zum ersten Ansprechen** (TFR) zeigte, dass in der Studie10 2A und ARIEL2 Teil 1 bereits über 50 % der Patientinnen innerhalb der ersten 8 Wochen nach Rucaparib-Gabe ein erstes Ansprechen zeigten.

Bei dem Großteil der Patientinnen, die zu Studieneintritt eine messbare Erkrankung aufwiesen, wurde eine mehr als 50 %-ige **Reduktion der Durchmesser der Zielläsionen** (RTL) unter der Therapie mit Rucaparib erreicht. Werden die Ergebnisse der IEA und der Kaye et al. Publikation gegenübergestellt, so lässt sich ebenso eine höhere Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen unter der Behandlung mit Rucaparib (Reduktion um 30 %) im Vergleich zu PLD (Reduktion um 24,3 %) feststellen.

*Sicherheit / Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten, auf die Gesamtpopulation der Rucaparib-Studien gesehen, bei weniger als 29 % der Patientinnen auf. UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  traten, unabhängig des BRCA-Status oder auf die Gesamtpopulation gesehen, mit ähnlichen

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Häufigkeiten auf. Diese lagen im Hinblick auf die Rucaparib-Studien und analysierten Populationen insgesamt zwischen 42 % und 83 %. Fatale Nebenwirkungen traten in den Studien ARIEL2 und Studie10 2A nur bei einem sehr geringen Teil der Patientinnen auf (7/357). 4 Patientinnen (3,8 %) der IEA verstarben aufgrund unerwünschter Ereignisse. Im Endpunkt Sicherheit/ Verträglichkeit zeigte der deskriptive Vergleich, dass Patientinnen unter Rucaparib (IEA) sowie PLD (Kaye et al., 2012) ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil aufwiesen. Hämatologische Erkrankungen traten bei Patientinnen unter Topotecan (Gordon et al., 2001) mit höheren Inzidenzen im Vergleich zu Rucaparib (IEA) auf (Thrombozytopenie: 13,2 % Rucaparib, 65 % Topotecan; Leukopenie: 3,8 % Rucaparib, 63 % Topotecan, Neutropenie: 11,3 % Rucaparib, 81 % Topotecan, Anämie: 57,5 % Rucaparib, Topotecan 72 %). Dieser Trend ließ sich auch bei Nebenwirkungen des CTC-AE-Grades  $\geq 3$  erkennen. Der Vergleich von Rucaparib (IEA) und PLD (Gordon et al., 2001 und Kaye et al., 2012) hingegen ließ weniger prominente Unterschiede zwischen den Nebenwirkungen unter Rucaparib- und PLD-Behandlung erkennen.

**Indikation B**

Zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurde die pivotale Studie ARIEL3 herangezogen. In einem direkten Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“, durch den Placebo-Arm der Studie repräsentiert, erfolgte die Beurteilung des Nutzens der Erhaltungstherapie mit Rucaparib.

*Mortalität - Gesamtüberleben*

Die Bestimmung der medianen Zeit des **Gesamtüberlebens** war in der Placebo-Gruppe aufgrund der präliminären Daten und einer Mehrheit an zensierten Patientinnen noch nicht möglich. Zum Zeitpunkt des jüngsten Datenschnitts ergibt sich ein positiver Trend (HR: 0,880 [0,604; 1,281]) im Gesamtüberleben zugunsten von Rucaparib im Vergleich zur zVT („Beobachtendes Abwarten“), welcher jedoch aufgrund der Unreife der Daten noch keine statistische Signifikanz zeigt ( $p = 0,5031$ ).

*Morbidität - Progressionsfreies Überleben (PFS1 und PFS2)*

Unter der Erhaltungstherapie mit Rucaparib zeigte sich für die Patientinnen eine Verlängerung der medianen **Zeit bis zu einem ersten Progress (PFS1)**, festgestellt durch den Prüfarzt, um 100 % verglichen zu beobachtendem Abwarten. Die Primäranalyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil und lässt die Aussage zu, dass Rucaparib das Risiko eines frühzeitigen Krankheitsprogresses um 63% im Vergleich zu beobachtendem Abwarten reduziert (mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 10,8 vs. 5,4 Monate; HR: 0,365 [0,295; 0,451],  $p < 0,0001$ ). Ebenso wies die Beurteilung der Tumorscans durch ein unabhängiges radiologisches Komitee einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Rucaparib gegenüber der zVT auf und zeigte die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie eine damit verbundene

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risikoreduktion um 64% (mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 13,7 vs. 5,4 Monate; HR: 0,354 [0,278; 0,467],  $p < 0,0001$ ).

Ebenso konnte eine statistisch signifikante Verlängerung der **medianen Zeit bis zum Auftreten eines zweiten Progresses (PFS2)** oder Tod um 21 % bei Patientinnen unter Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt werden. Neben der verlängerten medianen Zeit verringerte sich durch die Behandlung zudem das Risiko, ein Rezidiv zu erfahren oder vorzeitig zu versterben, um 34% (mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 21,0 vs. 16,5 Monate; HR: 0,656 [0,528; 0,816],  $p = 0,0002$ ) nach Folgetherapie.

*Morbidität - Zeit bis zur Initiierung einer Folgetherapie (TFST, TSST, CFI)*

Für die **Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie (TFTS)** zeigte sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt durch die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Rucaparib verringerte dabei das Risiko einer vorzeitigen Notwendigkeit einer Folgetherapie um mehr als 50% (mediane Zeit bis zur Folgetherapie: 12,5 vs. 7,4 Monate; HR: 0,432 [0,350; 0,533],  $p < 0,0001$ ). Gleiches galt für **die Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Folgebehandlung (TSST)**. Rucaparib verlängerte die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie und verringerte das entsprechende Risiko um etwa 30% (mediane Zeit bis zur Folgetherapie: 22,2 vs. 18,1 Monate; HR: 0,701 [0,543; 0,905],  $p = 0,0064$ ). Ebenso war das **chemotherapiefreie Intervall (CFI)** für Patientinnen unter Rucaparib um etwa 38 % gegenüber dem beobachtenden Abwarten verlängert (chemotherapiefreies Intervall: 15,0 vs. 9,2 Monate; HR: 0,443 [0,357; 0,548],  $p < 0,0001$ ).

*Morbidität - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)*

Trotz eines statistisch nicht signifikanten Unterschiedes bei der Erhebung des patientenberichteten Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS zwischen den beiden Studienmedikationen zeigten die Analysen, dass die Einnahme von Rucaparib keinen Nachteil gegenüber der Einnahme von Placebo als Studienmedikation aufwies (absolute Veränderung: -9,0 vs. -6,1; LS (MW) = -2,9 (2,52); 95 %-KI [-7,9; 2,1],  $p = 0,252$  und prozentuale Veränderung: -10,9 (3,07) vs. -6,5 (3,31), LS (MW) = -4,4 (3,55); 95%-KI [-11,4; 2,5];  $p = 0,2113$ ; Veränderung um 7 Punkte: mediane Zeit bis zur Veränderung: 2,33 vs. 3,71 Monate; HR: 1,2598 [0,9941; 1,5965];  $p = 0,0560$ ).

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des Symptom Index 18 (FOSI-18) des FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian) dargestellt. In der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte für die DSR-P-Subskala (mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 4 Punkte: 1,9 vs. 6,4 Monate, HR: 1,817 [1,409; 2,345],  $p < 0,0001$ ) und für das Gesamtergebnis (mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 8 Punkte: 2,9 vs. 10,8 Monate, HR: 2,322 [1,725; 3,126],  $p < 0,0001$ ) des FOSI-18-Fragebogens für Rucaparib-behandelte Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verkürzte mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität festgestellt werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der FOSI-18 erfasst hauptsächlich das Nebenwirkungsprofil von Rucaparib. Innerhalb der DSR-P-Subskala kommt es zu einer erheblichen Überschneidung mit krankheitsbedingten Symptomen, sodass Patientinnen, die frühe Nebenwirkungen erfuhren, teils deutlich niedrigere DSR-P-Werte aufwiesen. Es ist daher wahrscheinlich, dass eine Punktereduktion innerhalb der DSR-P-Subskala die Ergebnisse der Evaluierung der unerwünschten Ereignisse replizieren und eine genaue Beurteilung der krankheitsbedingten Symptomatik nicht zulässt.

Es liegen letztlich keine bewertbaren Daten für die Lebensqualität vor (die Ergebnisse des in der Studie erhobenen Fragebogens FOSI-18 werden nur ergänzend deskriptiv dargestellt).

*Sicherheit/ Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse*

Rucaparib als Erhaltungstherapie wurde von den teilnehmenden Patientinnen gut toleriert und das Nebenwirkungsprofil stellte sich als überschaubar und gut handhabbar dar. Sowohl in der Rucaparib- wie auch in der Placebo-Gruppe traten unerwünschte Ereignisse auf (mediane Zeit bis zum Auftreten: 0,1 vs. 0,3 Monate, HR: 1,97 [1,62; 2,39],  $p < 0,0001$ ). Der überwiegende Teil aufgetretener Nebenwirkungen konnten dabei als nicht-schwerwiegend eingestuft werden, wobei UEs der CTCAE-Grade  $\geq 3$  (mediane Zeit bis zum Auftreten: 5,1 vs. 42,0 Monate, HR: 4,33 [2,93; 6,40],  $p < 0,0001$ ) vermehrt bei Rucaparib-behandelten Patientinnen auftraten. Während der Behandlung verstarben in der Rucaparib-Gruppe sieben Patientinnen (1,9 %) und zwei Patientinnen (1,1 %) aus der zVT-Gruppe. Erkrankungen aus der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ waren für den Großteil der geringen Anzahl an Todesfällen aufgrund von UE verantwortlich. In der Placebo-Gruppe verstarb eine Patientin an einer Lungenembolie, eine weitere Patientin verstarb an den Folgen meningealer Metastasen.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>Behandlung</b> von platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen.	Ja
B	<b>Erhaltungstherapie</b> bei platinsensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Indikation A**

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) in der Indikation A erfolgte im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Monotherapie mit Topotecan bzw. PLD“. Grundlage der Beurteilung bildeten die pivotalen Zulassungsstudien ARIEL2 und Studie10 2A. Der Zusatznutzen wird dabei auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit/ Verträglichkeit beurteilt.

*Mortalität – Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt des jüngsten Datenschnitts der Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A wurden keine Daten zu dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ erhoben und eine Analyse zur Bestimmung der Mortalität fand nicht statt.

Entsprechend ist für den Endpunkt „**Gesamtüberleben**“ zum derzeitigen Zeitpunkt noch keine Beurteilung des Zusatznutzenausmaßes für Rucaparib möglich.

*Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Die Ergebnisse der Studien mit einer Monotherapie mit PLD bzw. Topotecan (Gordon et al., 2001 und Kaye et al., 2012) sowie der IEA mit Rucaparib zeigten im deskriptiven Vergleich, dass Patientinnen unter Rucaparib mit einem PFS von 41 Wochen im Vergleich zu den Ergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapien ein z.T. mehr als doppelt so langes medianes PFS aufwiesen (PLD: 16,1 Wochen, Topotecan: 17,0 Wochen, Gordon et al., 2001). Bei dem Vergleich der platinsensitiven (PLD: 28,9 Wochen, Topotecan: 23,3 Wochen) und platinresistenten (PLD: 9,1 Wochen, Topotecan: 13,6 Wochen) Patientinnen unter PLD bzw. Topotecan zeigte sich ebenfalls für beide Populationen (47 Wochen für platinsensitive Patientinnen, 40 Wochen für platinresistente Patientinnen) ein verlängertes medianes PFS für die mit Rucaparib behandelten Patientinnen. Auch im deskriptiven Vergleich zu den Daten der Publikation von Kaye et al. zeigte sich das PFS von Rucaparib (IEA) mit 41 Wochen im Vergleich zu der PLD-Behandlung mit 31 Wochen deutlich erhöht.

Insgesamt wird das progressionsfreie Überleben durch Rucaparib signifikant verlängert und auch im deskriptiven Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien PLD bzw.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Topotecan wurde ein Vorteil zugunsten von Rucaparib erkannt. Aufgrund der limitierten Evidenzlage und der deskriptiven Natur des Vergleichs wird in der Gesamtschau für den Endpunkt „**Progressionsfreies Überleben**“ daher von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für die Behandlung mit Rucaparib ausgegangen.

*Morbidität – Tumoransprechen (ORR, DoR, RTL)*

Die Ergebnisse der Studien mit PLD bzw. Topotecan sowie der IEA mit Rucaparib zeigten im deskriptiven Vergleich, dass die objektive Ansprechrate für Patientinnen unter Rucaparib mit 54,7 % nach RECIST-Kriterien mehr als doppelt so hoch ist wie bei Patientinnen, die mit Topotecan (17,0 %, Gordon et al., 2001) oder PLD (19,7 %, Gordon et al., 2001, 18 % Kaye et al., 2012) behandelt wurden. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Dauer des Ansprechens für Patientinnen unter Rucaparib (ca. 9,4 Monate) verglichen zu einer PLD-Behandlung (5,5 Monate) um etwa vier Monate verlängert war.

Werden die Ergebnisse der IEA und denen der Kaye et al. Publikation gegenübergestellt, so lässt sich eine höhere Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen unter der Behandlung mit Rucaparib (30 %) im Vergleich zu einer Behandlung mit PLD (24,3 %) feststellen.

Somit konnte durch den deskriptiven Vergleich von Rucaparib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien ein Vorteil zugunsten Rucaparibs gegenüber PLD sowie Topotecan in allen hier aufgeführten Endpunkten der Kategorie Tumoransprechen aufgezeigt werden.

In der Gesamtschau zeigt sich für die Endpunktgruppe „**Tumoransprechen**“ ein positiver Effekt in den beschriebenen Endpunkten (ORR, DoR, RTL). Dieses Ergebnis spiegelt sich zudem im deskriptiven Vergleich gegenüber den zVTn Topotecan bzw. PLD wieder, sodass insgesamt für die Endpunktgruppe „Tumoransprechen“ von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Rucaparib ausgegangen wird.

*Sicherheit / Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse*

Die Monotherapie mit Rucaparib wurde von den teilnehmenden Patientinnen gut toleriert, wobei das Nebenwirkungsprofil überschaubar und gut handzuhaben war. Generell traten in allen Studien und allen Populationen UEs auf. Der überwiegende Teil der aufgetretenen Nebenwirkungen konnte jedoch als „nicht schwerwiegend“ eingestuft werden.

Patientinnen unter Rucaparib wiesen, verglichen mit dem Nebenwirkungsprofil von Topotecan, eine geringere Anzahl an aufgetretenen UEs auf. Der deskriptive Vergleich von Rucaparib mit PLD hingegen ließ bei der Mehrheit der vergleichbaren UEs ähnliche Inzidenzen erkennen. Obwohl in der Publikation von Kaye et al. größtenteils unterschiedliche UEs präsentiert wurden, konnte dennoch auch hier ein ähnlicher Trend wahrgenommen werden. Insbesondere im Bereich der UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  traten UEs unter Rucaparib und PLD in einem vergleichbaren Umfang auf.

Im Allgemeinen sollte bei der Beurteilung des Zusatznutzens bedacht werden, dass nicht nur die Monotherapie mit Rucaparib ein Auslöser für Nebenwirkungen darstellt, sondern die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Spätfolgen von mindestens zwei vorausgegangenen Chemotherapien zu berücksichtigen sind, welche sich langfristig auf den Organismus auswirken und ebenfalls zu einer Vielzahl von Nebenwirkungen führen können. Insgesamt wurde bei der Auswertung der Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A festgestellt, dass Rucaparib als Monotherapie von den teilnehmenden Patientinnen gut vertragen wurde und ein überschaubares und kontrollierbares Nebenwirkungsprofil aufgezeigt werden konnte. Diese Ergebnisse wurden durch den deskriptiven Vergleich unterstützt, bei dem im Vergleich zu Topotecan, auch unter Berücksichtigung der limitierten Evidenzlage, ein positiver Trend erkannt wurde. Aus diesem Grund wird im Bereich „**Sicherheit/ Verträglichkeit**“ von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Rucaparib ausgegangen.

Abschließend ist auf Basis der verfügbaren und hier vorgelegten Evidenz für Rucaparib in der **Indikation A** von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer „Monotherapie mit Topotecan bzw. PLD“ auszugehen.

### **Indikation B**

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) in der Indikation B erfolgte im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“, welche durch den Placebo-Arm der ARIEL3 Studie abgedeckt wird. Grundlage der Beurteilung bildete die pivotale Zulassungsstudie ARIEL3. Der Zusatznutzen wird dabei auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit/ Verträglichkeit, beurteilt.

#### *Mortalität - Gesamtüberleben*

Auf Basis der momentan verfügbaren, noch unreifen Daten ist für das Gesamtüberleben noch keine abschließende Aussage möglich. Demnach wird der Zusatznutzen basierend auf dem „**Gesamtüberleben**“ derzeit als **noch nicht belegt** eingestuft.

#### *Morbidität - Progressionsfreies Überleben (PFS1 und PFS2)*

In der ARIEL3 konnte für das progressionsfreie Überleben, sowohl durch den Prüfarzt und durch eine unabhängige radiologische Begutachtung erhoben, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Rucaparib- und der Placebo-Gruppe (Beobachtendes Abwarten) erreicht werden. Dabei konnte eine Verlängerung des medianen PFS um 5,4 bzw. 8,3 Monate gezeigt werden. Die Ergebnisse des noch unreifen PFS2 weisen auf einen positiven Effekt der Rucaparib-Behandlung hin. Patientinnen besaßen ein um 4,5 Monate verlängertes, statistisch signifikantes PFS2 im Vergleich zu der Situation des beobachtenden Abwartens.

Die statistische Signifikanz verdeutlicht den Effekt der Erhaltungstherapie mit Rucaparib und weist auf eine erhebliche Verbesserung der Zeit ohne ein Rezidiv hin, welches für die

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Patientinnen ansonsten mit meist schwerwiegender Morbidität und Nebenwirkungen verbunden ist, nicht zuletzt verursacht durch die notwendig werdenden Folgetherapien. Aufgrund der Daten ist ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie „**Progressionsfreies Überleben**“ für Rucaparib im Vergleich zum „Beobachtenden Abwarten“ gegeben.

*Morbidität - Zeit bis zur Initiierung einer Folgetherapie (TFST, TSST, CFI)*

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie weist einen signifikanten Behandlungseffekt zugunsten Rucaparib auf, mit einer um mehr als fünf Monate verlängerten Zeit. Ein ebenfalls signifikanter Effekt konnte für die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie erzielt werden. Hier konnte Rucaparib eine um mehr als vier Monate verlängerte Zeit im Vergleich zu beobachtendem Abwarten bewirken. In der ARIEL3 Studie liegt zudem ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib für die Zeit ohne die Einleitung einer erneuten Chemotherapie vor. Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden, profitierten demnach von einer Verlängerung der chemotherapiefreien Zeit von fast sechs Monaten im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Damit konnte durch die ARIEL3 Studie gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Rucaparib Patientinnen eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verzögerung bis zur Einleitung einer weiteren Folgetherapie ermöglicht wird. Aufgrund der Daten ist für Rucaparib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie „**Folgetherapie**“ gegeben.

*Morbidität - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)*

Hinsichtlich des patientenberichteten Gesundheitszustandes mittels der EQ-5D-VAS konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden. Die Studiendaten lassen jedoch erkennen, dass sich der Gesundheitszustand sowohl unter der Behandlung mit Rucaparib wie auch Placebo durchgehend auf einem konstanten Level befand. Die Erhaltung des Gesundheitszustands unter der zielgerichteten, aktiven Therapie mit Rucaparib ist insbesondere im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“, ohne eine dauerhafte medikamentöse Behandlung und den damit verbundenen unerwünschten Ereignissen, bemerkenswert und stellt einen Vorteil für die Patientinnen dar.

Aufgrund der vorliegenden Daten und einer fehlenden statistischen Signifikanz gilt der **Zusatznutzen** für Rucaparib im Vergleich zum „Beobachtenden Abwarten“ in der Kategorie „**Gesundheitszustand**“ als **nicht belegt**, obwohl eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib zum Erhalt des Gesundheitszustands beiträgt.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FOSI-18)*

Es liegen keine bewertbaren Daten für die Lebensqualität vor (die Ergebnisse des in der Studie erhobenen FOSI-18 werden nur ergänzend deskriptiv dargestellt). Durch die Behandlung mit einer aktiven Medikation ist mit einer erheblichen Überschneidung von unerwünschten Ereignissen und krankheitsbedingten Symptomen zu rechnen. Unerwünschte Ereignisse (v.a.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Fatigue und gastrointestinale Erkrankungen) treten bei Gabe einer aktiven Medikation besonders häufig in der frühen Behandlungsphase bei den Patientinnen auf. Aufgrund dessen können Patientinnen, die diese frühen unerwünschten Ereignisse erfuhren, bereits zu Beginn deutlich verringerte Werte innerhalb der DSR-P-Subskala, aber auch im Gesamtergebnis, aufweisen. Durch die deutliche Überschneidung krankheitsbedingter Symptome und unerwünschter Ereignisse ist davon auszugehen, dass die Erhebung der Lebensqualität mittels des FOSI-18-Instruments hauptsächlich das Nebenwirkungsprofil von Rucaparib abbildet und keine genaue Beurteilung der krankheitsbedingten Symptome erlaubt, die Ergebnisse werden deshalb nicht zur Herleitung des Zusatznutzens von Rucaparib als Erhaltungstherapie herangezogen.

*Sicherheit/ Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse*

Bei einer detaillierten Betrachtung der unerwünschten Ereignisse lassen sich sowohl positive als auch negative Effekte in der Erhaltungstherapie mit Rucaparib feststellen, die in der Gesamtbetrachtung jedoch keine definierte Bewertung des Zusatznutzens zulassen. In Anbetracht der vorliegenden Therapiesituation und dem Vergleich der aktiven Behandlung von Patientinnen mit Rucaparib gegenüber einer passiven Therapiesituation des beobachtenden Abwartens, ist davon auszugehen, dass das Auftreten von Nebenwirkungen, wie durch die Studienergebnisse gezeigt, unter Rucaparib mit einer erhöhten Inzidenz geschieht. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz bei der Gegenüberstellung der unerwünschten Ereignisse durch die Behandlung mit Rucaparib und „Beobachtendem Abwarten“ kann für die Endpunktkategorie „**Sicherheit/ Verträglichkeit**“ **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden.

*Fazit*

Für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib zeigten sich im überwiegenden Teil der Morbiditätsendpunkte signifikante Vorteile im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“. Neben verlängerten medianen Zeiten bis zu einem ersten bzw. zweiten Progress führte eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib ebenfalls zu verlängerten medianen Zeiten bis zur Initiierung einer ersten/ zweiten Folgetherapie sowie zu einer deutlichen Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls der behandelten Patientinnen. Trotz des Auftretens unerwünschter Ereignisse – mit höheren Inzidenzen im Vergleich zur passiven zVT – trägt Rucaparib zum Erhalt des Gesundheitszustandes bei und zeigt, anhand der vorliegenden Daten, einen positiven Trend bezogen auf das Gesamtüberleben. Unter Berücksichtigung der besonderen Schwere der Krankheit und allen damit verbundenen Auswirkungen auf die betroffenen Patientinnen sowie auf Basis der verfügbaren und hier vorgelegten Evidenz für eine Monotherapie als Erhaltungstherapie mit Rucaparib in der **Indikation B**, ist von einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ auszugehen.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom ist eine unheilbare Krebserkrankung mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 37%. Patientinnen im Alter über 70 Jahren sowie Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation weisen dabei ein erhöhtes Krankheitsrisiko auf. Ausgehend von den Eileitern breitet sich der aggressive Tumor lange Zeit unbemerkt im Unterleib der Patientinnen aus, bis die ersten Symptome auftreten. So ist die Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der spezifischen Erstdiagnose durch einen Gynäkologen meist bereits so weit fortgeschritten, dass eine Heilung selbst mit hochinvasiven operativen Eingriffen und intensiven Chemotherapien nicht mehr möglich ist. Dementsprechend liegt der Rezidiv-Anteil nach der Erstlinien Chemotherapie innerhalb der ersten zwei Jahre bei ca. 70 % der Patientinnen. Daraufhin folgen lebenslang vielzählige Rezidive, welche im Verlauf der Krankheit in immer kürzeren Abständen auftreten, da der Tumor zunehmend schlechter auf die Standardtherapie – Platin - anspricht. Die Patientinnen sind lebenslangen Zyklen von Tumorrezidiven, Operationen und toxischen Chemotherapien ausgesetzt und die therapiefreien Intervalle sind zusätzlich geprägt von dem Bewusstsein, dass das nächste Rezidiv folgen wird.

### **Indikation A**

In der Versorgungsrealität treten aufgrund der beschriebenen therapieassoziierten Belastungen immer wieder Fälle von Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv auf, für die eine Platin-basierte Therapie keine geeignete Option darstellt oder die diese Option ablehnen, obwohl sich ihr Tumor sensitiv gegenüber Platin zeigt. So ist nach langer Platin-basierter Therapie, die ein stetig abnehmendes Ansprechen (Wirksamkeitsverlust) zeigt, eine alternative Therapie basierend auf einem anderen Wirkmechanismus für viele Patientinnen mit neuer Hoffnung verbunden. Diese Patientinnen könnten von einer Therapie mit Rucaparib profitieren.

Gemäß der Zulassung umfasst die Zielpopulation für eine Monotherapie mit Rucaparib erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Rucaparib, Rubraca®	≤ 106

**Indikation B**

Angesichts der hohen Krankheitslast und der Unheilbarkeit des rezidierten Ovarialkarzinoms, was für die Patientinnen eine lebenslange Wiederkehr der Krankheit und eine stetige Belastung durch Folgetherapien bedeutet, sind progressions- und chemotherapiefreie Intervalle für die Patientinnen von hohem Wert. Erhaltungstherapien können dazu beitragen diese wertvollen Intervalle deutlich zu verlängern. In der Versorgungsrealität ist dabei für die Patientinnen von großer Bedeutung, dass während einer Erhaltungstherapie eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ihrer Fähigkeit/ Möglichkeit, alltägliche Tätigkeiten wieder wahrzunehmen, erkennbar ist – vor allem, wenn ihnen nur eine limitierte Lebenszeit zur Verfügung steht. Dazu gehört auch, dass den Patientinnen weitestgehend Nebenwirkungen erspart bleiben und sie langwierige Infusionen und Krankenhausaufenthalte umgehen können.

Patientinnen, die nach intensiver Vorbehandlung eine Erhaltungstherapie mit diesen Therapiezielen ersuchen, können von einer Behandlung mit Rucaparib profitieren. Gemäß der Zulassung umfasst die Zielpopulation für eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib erwachsene Patientinnen mit platinresistentem, rezidiertem, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie im Remission sind (vollständig oder partiell).

Tabelle 1-10: Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Rucaparib, Rubraca®	1.742 – 2.483

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom ist eine schwere, lebenslang wiederkehrende Krankheit mit hoher Krankheitslast. Nur 37 % der Patienten weisen ein absolutes 5-Jahres-Überleben nach Diagnosestellung auf. Für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom besteht derzeit keine kurative Therapieoption. Die Schwere und das Mortalitätsrisiko der Erkrankung und damit verbunden

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

die verkürzte Lebenszeit stellen eine große psychosoziale Belastung für die Patientinnen und ihr soziales Umfeld dar. Die Patientinnen erleiden meistens eine lebenslange Wiederkehr der Krankheit, welche die Durchführung zahlreicher Chemotherapien erfordern, die jedoch aufgrund ihres unspezifischen Wirkmechanismus mit starken Nebenwirkungen und großen Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten/ Lebensqualität der Patientinnen verbunden sind. Mit zunehmender Anzahl an Platin-haltigen Therapielinien sinkt zudem das Ansprechen des Tumors auf Platin-basierte Therapien kontinuierlich und die Rezidive und damit die Chemotherapien folgen immer schneller aufeinander. Dies stellt zusätzlich zur Tumorsymptomatik eine psychosoziale Belastung und starke Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten der Patientinnen dar.

***Indikation A***

Für einige Patientinnen ist eine Platin-basierte Therapie, trotz einer noch verbliebenen Platinsensitivität ihres Tumors, keine geeignete Option. Einige tolerieren aus medizinischen/ körperlichen Gründen keine weitere Platin-haltige Therapie, andere wünschen sich zudem aus persönlichen oder psychischen Gründen eine alternative Therapie. Für diese Patientinnen besteht aufgrund eingeschränkter Behandlungsalternativen, ein erheblicher, ungedeckter medizinischer Bedarf an nicht Platin-basierten, zielgerichteten Therapien, die bei guter Verträglichkeit eine Reduktion der Tumorlast erlauben, ohne die Patientinnen den psychosozialen und körperlichen Belastungen einer Platin-basierten Therapie auszusetzen.

Als Monotherapie zur direkten Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist bisher kein PARP-Inhibitor in Europa zugelassen. Rucaparib stellt in dieser Indikation demzufolge eine neue therapeutische Option dar, welche aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus eine zielgerichtete Therapie erlaubt. So deckt Rucaparib speziell den therapeutischen Bedarf von Patientinnen mit rezidiviertem, *high-grade* Ovarialkarzinom, die aufgrund eines stetigen Wirksamkeitsverlusts Platin-basierter Therapien, platinassoziierter Toxizitäten und Überempfindlichkeitsreaktionen keine weitere Platin-basierte Therapie tolerieren oder diese aus anderen persönlichen Gründen ausschließen.

***Indikation B***

Alternative Therapieoptionen sind auch in Indikation B von hoher Bedeutung und können den Patientinnen neue Hoffnung geben. Die Anwendung einer Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine Standardbehandlung bietet eine wertvolle therapeutische Möglichkeit, die Zeit bis zum nächsten Rezidiv und damit der Initiierung der nächsten Chemotherapie einschließlich all ihrer assoziierten Belastungen zu verzögern. Das Konzept der Erhaltungstherapie zielt demnach darauf ab, das Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen Tumorsymptomatik zu verzögern. Der Erhalt der Remission und des Gesundheitszustands und der damit verbundenen Lebensqualität, sind aufgrund der nur eingeschränkten verbleibenden Lebenszeit für die unheilbar erkrankten Patientinnen von essenzieller Bedeutung. Zu den bisher vorhandenen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erhaltungstherapien, wie Bevacizumab, Olaparib und Niraparib, weist Rucaparib ein anderes Sicherheits- bzw. Tolerabilitätsprofil auf.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>Behandlung</b> von platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen.	≤ 95
B	<b>Erhaltungstherapie</b> bei platinsensitivem, rezidiviertem, <i>high-grade</i> epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.	1.561 – 2.225
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	<b>Behandlung</b> von platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen.	Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.	<b>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> gegenüber einer Monotherapie mit Topotecan oder einer Monotherapie mit PLD	≤ 95
B	<b>Erhaltungstherapie</b> bei platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.	Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	<b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	1.561 – 2.225
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	<b>Behandlung</b> von platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen.	106.668,82 €	0 € - 10.133.537,90 €
B	<b>Erhaltungstherapie</b> bei platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.	106.668,82 €	166.510.028,02 € - 237.338.124,50 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
166.510.028,02 € - 247.471.662,40 €

*Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	<b>Behandlung</b> von platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen.	Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.	106.668,57 €	0 € – 10.133.514,47 €
B	<b>Erhaltungstherapie</b> bei platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.	Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	106.668,57 €	166.509.642,97 € – 237.337.575,66 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
166.509.642,97 € - 247.471.090,13 €

*Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	<b>Behandlung</b> von platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen.	Monotherapie mit PLD	Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Platinhaltigen First-Line-Chemotherapie	39.566,41 €	0 € - 3.758.808,95 €
		Monotherapie mit Topotecan	Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie	16.466,10 €	0 € - 1.564.279,50 €
B	<b>Erhaltungstherapie</b> bei platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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 Überdosis 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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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.