

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rucaparib (Rubraca®)

pharmaand GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten (Placebo).....	16
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisanpassungen	34
Tabelle 1-14: Behandlung therapiebedingter AST/ALT-Erhöhungen.....	34
Tabelle 1-15: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-SOC Nebenwirkungen	39

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under Curve
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRCA1/2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (engl. breast cancer susceptibility gene) 1, 2
CL _{cr}	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cm	Zentimeter
CYP	Cytochrom P
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
d.h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid)
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRD	Homologen Rekombinations-Defizienz
INR	International Normalised Ratio
KI	Konfidenzintervall
LSF	Lichtschutzfaktor
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
OCT1	Organo-Kation-Transporter 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

P-gp	P-Glykoprotein
PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase
PK	Pharmakokinetik
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
PZN	Pharmazentralnummer
SOC	Systemorganklasse
UGT1A1	UDP-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1
ULN	Oberer Normalwert
VEGF	vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren
z.B.	Zum Beispiel
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 1-2) 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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	pharmaand Deutschland GmbH
Anschrift:	Bertha-Benz-Straße 5 10557 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	pharmaand GmbH
Anschrift:	Taborstrasse 1 1020 Wien Österreich

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Rucaparib
Handelsname:	Rubraca®
ATC-Code:	L01XK03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41229
Pharmazentralnummer (PZN)	15235890 15235915 15235921
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C48 ICD-10 C56 ICD-10 C57
Alpha-ID	I20720, I20717, I20723, I20722

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Rubraca [®] ist indiziert als: „Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO Stadium III und IV), high-grade epitheliale Karzinom der Ovarien, der Eileiter oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell)	15.11.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Rubraca® ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	23.01.2019
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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 1-6 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	<p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab • Olaparib^c • Niraparib • Olaparib in Kombination mit Bevacizumab^d <p>Unter Berücksichtigung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Vortherapie • des Vorliegens einer BRCA1/2-Mutation • des Vorliegens einer genomischen Instabilität
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Nur für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.</p> <p>d: Nur für Patientinnen, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) 3 assoziiert ist.</p> <p>Abkürzungen: BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (engl. breast cancer susceptibility gene) 1, 2, FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz</p>		

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

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-213) gemäß § 8 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) für den Wirkstoff Rucaparib

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Rubraca®) wurde am 13. Oktober 2023 von der Geschäftsstelle des gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt.

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

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

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

Unter Berücksichtigung:

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

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

Im Rahmen der als zVT bestimmten patientenindividuellen Therapie werden Olaparib als Monotherapie sowie Niraparib bezüglich der Vortherapie jeweils nach einer vorangegangenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab als zweckmäßige Therapieoptionen angesehen. Darüber hinaus sind angesichts der Empfehlungen der Leitlinien sowie der Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Therapieoption anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen, es ist primär der spezifische Zulassungsstatus zu berücksichtigen.

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

„Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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)

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA eine **patientenindividuelle Therapie** unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib Niraparib und Olaparib in Kombination mit Bevacizumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität als **zweckmäßige Vergleichstherapie** (zVT) bestimmt. Die pharmaand GmbH folgt dieser Entscheidung des G-BA.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib identifiziert, welche die im G-BA-Beratungsgespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie im Studiendesign abbildet (Beratungsanforderung 2023-B-213).

Die zulassungsrelevante Studie ATHENA-MONO bildet die zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung relevante zVT „beobachtendes Abwarten“ über den Placebo-Arm adäquat ab. Durch die heute verfügbaren hochwirksamen PARP-Inhibitoren wurde der Therapiestandard jedoch weiterentwickelt, was sich in den aktualisierten Leitlinien widerspiegelt. Ein beobachtendes Abwarten stellt keine adäquate Option in der klinischen Realität mehr dar und wird daher nach aktuellen Therapiestandards auch aus Sicht des G-BA, gegenwärtig nicht als Teil der zVT betrachtet. Die ausschließlich supportive Darstellung der Studie ATHENA-MONO dient im vorliegenden Dossier dennoch der Darstellung der verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Rucaparib in der vorliegenden Indikation gegenüber dem Komparator Placebo. Folglich soll anhand der Studie ATHENA-MONO der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden.

Es konnten im Rahmen der Informationsbeschaffung zudem keine geeigneten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit der Studie ATHENA-MONO identifiziert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-7: Übersicht der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten (Placebo)

Endpunktkategorie	Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Placebo)
	Behandlungseffekt HR [95 %-KI], p-Wert
Mortalität (ITT-Population)	
Gesamtüberleben (Interimsdaten)	Mediane Überlebenszeit: 38,8 Monate vs n.b. HR = 0,96 [0,63; 1,48] p = 0,9178
Morbidität (ITT-Population)	
Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt (Monate) (invPFS)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 20,2 vs. 9,2 Monate HR = 0,52 [0,40; 0,68] p < 0,0001
Progressionsfreies Überleben laut bicr (bicrPFS)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 25,9 vs. 9,1 Monate HR = 0,47 [0,36; 0,63] p < 0,0001
Chemotherapie-freies Intervall (CFI)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 25,4 vs. 13,7 Monate HR = 0,52 [0,40; 0,67] p < 0,0001
Zeit bis zur ersten Folgebehandlung (TFST)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 23,7 vs. 12,1 Monate HR = 0,52 [0,40; 0,67] p < 0,0001
Von Patientinnen selbst berichtete Ergebnisse: EQ-5D VAS – Veränderung zu Baseline	Veränderung: -0,8 vs. -0,05 LS-MWD = -0,75 [-1,86; 0,37] p = 0,1876 SMD = -0,14 [-0,36; 0,07]
Von Patientinnen selbst berichtete Ergebnisse: EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verbesserung \geq 15 % (Monate)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,04 [0,64; 1,69] p = 0,8075
Von Patientinnen selbst berichtete Ergebnisse: EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung \geq 15 % (Monate)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 26,0 Monate vs. n.b. HR = 1,04 [0,72; 1,50] p = 0,7969

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Placebo) Behandlungseffekt HR [95 %-KI], p-Wert
Von Patientinnen selbst berichtete Ergebnisse: EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 % (Monate)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,24 [0,61; 2,50] p = 0,4789
Lebensqualität (ITT-Population)	
FACT-O – Veränderung zu Baseline (MMRM-Analyse)	Gesamtscore Veränderung: -1,40 vs. -0,12 LS-MWD = -1,28 [-2,56; -0,00] p = 0,0492 SMD = -0,21 [-0,43; -0,00] FACT-O TOI Veränderung: -0,65 vs. 0,70 LS-MWD = -1,36 [-2,25; -0,46] p = 0,003 SMD = -0,32 [-0,54; -0,11]
FACT-O, Zeit bis zur Verbesserung ≥ 15 % (Monate)	Gesamtscore Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 0,86 [0,45; 1,62] p = 0,7046 FACT-O TOI Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,10 [0,56; 2,16] p = 0,6992
FACT-O, Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 % (Monate)	Gesamtscore Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,04 [0,64; 1,70] p = 0,8055 FACT-O TOI Mediane Zeit bis zum Auftreten:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Placebo) Behandlungseffekt HR [95 %-KI], p-Wert
	n.b. vs. n.b. HR = 1,36 [0,84; 2,20] p = 0,1768
FACT-O, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≥ 15 % (Monate)	Gesamtscore Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,61 [0,58; 4,44] p = 0,2743 FACT-O TOI Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,09 [0,48; 2,45] p = 0,7395
Sicherheit und Verträglichkeit (Safety-Population)	
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 8 Tage vs. 27 Tage HR = 1,81 [1,44; 2,28] p < 0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 3,11 [1,47; 6,59] p = 0,0012
UEs der CTCAE-Grade ≥ 3	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 168 Tage vs. n.b. HR = 3,38 [2,25; 5,09] p < 0,0001
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten	UE, die zum Abbruch der oralen Therapie führten Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,91 [0,84; 4,37] p = 0,0910 UE, die zum Abbruch der i.v. Therapie führten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	Rucaparib vs. Beobachtendes Abwarten (Placebo)
	Behandlungseffekt HR [95 %-KI], p-Wert Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 1,26 [0,57; 2,77] p = 0,4882 UE, die zum Abbruch der oralen Therapie führten Mediane Zeit bis zum Auftreten: n.b. vs. n.b. HR = 0,85 [0,29; 2,50] p = 0,9005
Abkürzungen: bicrPFS: progressionsfreies Überleben laut bicr; CFI: Chemotherapie-freies Intervall; CTCAE: EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian; HR: Hazard Ratio; invPFS: Progressionsfreies Überleben laut Prüfarzt; ITT: intention-to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n.b.: nicht berechenbar; OCS: Subskala Ovarialkarzinom; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen; SWB: Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden; TFST: Zeit bis zur ersten Folgebehandlung; TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.	

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	Nein
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics</p>		

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)

Ziel des Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) gegenüber der durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 13. Oktober 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-213) bestimmten zVT, einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab, im vorliegenden Anwendungsgebiet darzulegen.

Die im vorliegenden Dossier dargelegten Daten der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib anhand der Studie ATHENA-MONO gegenüber dem Studienkomparator Placebo, kann lediglich den Wirksamkeits- und Sicherheitsvergleich gegenüber „beobachtendem Abwarten“, abdecken, welches zwar zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung dem Standard entsprach, allerdings nicht mehr dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht. Daher erfolgt die Ergebnis-Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Nutzendossier rein supportiv. Da zudem keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich, welcher die vom G-BA benannte zVT einer patientenindividuellen Therapie adäquat abbildet, gegenüber der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie ATHENA-MONO identifiziert werden konnten, wird aus formalen Gründen im diesem Nutzendossier kein Zusatznutzen von Rucaparib (Rubraca®) im vorliegenden Anwendungsgebiet abgeleitet.

Daher ist, trotz der bedeutsamen Behandlungsvorteile einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib, welche sich insbesondere in einem deutlich verlängerten progressionsfreien Intervall, aber auch bei der signifikanten Ausweitung eines Chemotherapie-freien Intervalls zeigen, als nicht belegt einzustufen gegenüber der gegenwärtigen zVT. Dennoch ergeben sich deutliche Behandlungsvorteile unter Einsatz von Rucaparib gegenüber dem aktuellen Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet, welche näher in Modul 3 dargelegt sind und sich besonders im Ausgleich bedeutsamer Einsatzbeschränkungen der gegenwärtigen Therapieoptionen äußert. Dies ist im Kontext mit der zugleich belegten hohen Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachten, welche mit der supportiven Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorliegenden Dossier dargelegt wurde.

Rucaparib zeigt eine vorteilhafte und dauerhafte Wirkung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, deren Krebserkrankung gegenüber platinbasierten Arzneimitteln sensibel war. Die Wirksamkeit von Rucaparib wurde in der Studie ATHENA-MONO mit 538 Patientinnen nachgewiesen, wobei das vom Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben (invPFS) in der Rucaparib Gruppe bei einem Median von 20,2 Monaten lag, während es in der Kontrollgruppe, also bei Patientinnen, die nach Ansprechen auf die Chemotherapie keine Erhaltungstherapie erhielten, lediglich bei 9,2 Monaten lag. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib (HR = 0,52; 95 %-KI = [0,40; 0,68]; $p < 0,0001$). Für die Verlängerung des Chemotherapie-freien Intervalls (CFI) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib: Unter der Erhaltungstherapie mit Rucaparib lag das mediane CFI bei 25,4 Monaten, während Patientinnen, die keine Erhaltungstherapie erhielten, im Median lediglich 13,7 Monate ohne die Durchführung einer weiteren Chemotherapie auskamen. Insbesondere für Patientinnen, die nicht länger mit platinbasierten Arzneimitteln behandelt werden können und daher über eingeschränkte Therapieoptionen verfügen, wird dieser Nutzen durch Verlängerung des progressionsfreien Intervalls als klinisch relevant betrachtet.

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)

Charakterisierung der Zielpopulation

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

Eine zytoreduktive Debulking-Operation ist die primäre Maßnahme zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Ziel des Debulking ist es, so viel Krebsgewebe wie möglich aus dem Unterleib der Patientin zu entfernen.

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

Auch wenn eine platinbasierte Chemotherapie derzeit die Standardbehandlungsoption für Patientinnen mit platin sensitivem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom darstellt, stellt sie keine zielgerichtete Behandlung dar. Zwar werden Krebszellen mit Defekten in DNA-Reparaturmechanismen, wie sie beim Ovarialkarzinom häufig vorliegen, verstärkt durch platinbasierte Chemotherapeutika angegriffen, dennoch induziert eine solche Therapie grundsätzlich Erbgutschäden in allen Körperzellen der Patientinnen und führt somit zu einer umfassenden, nicht Krebs-spezifischen Zytotoxizität. Entsprechend sind platinbasierte Chemotherapien mit schweren Nebenwirkungen assoziiert und bergen zudem das Risiko der Entstehung einer weiteren Karzinose. Zu den toxischen Auswirkungen gehören: Myelosuppression, Schwindel, Übelkeit, Hautreaktion, Haarausfall, gastrointestinale Beschwerden sowie respiratorische, kardiovaskuläre und renale Komplikationen. Zudem treten häufig Hypersensitivitäten gegenüber platinbasierten Chemotherapien auf. Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sollen für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Die Verabreichung von mehr als 6 Zyklen ist bei einer platinbasierten Chemotherapie aufgrund der erheblichen Zytotoxizität nicht zu empfehlen. Es ist ebenfalls möglich, dass die Chemotherapie beim Auftreten schwerwiegender

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten vor Beendigung der 6 Zyklen abgebrochen werden muss. Bevacizumab kann in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie eingesetzt werden, es darf allerdings maximal für einen Zeitraum von 15 Monaten verabreicht werden.

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

Im Verlauf der Krankheit folgen die Rezidive immer schneller aufeinander und die Ansprechrate der Patientinnen reduziert sich mit jeder Therapielinie. Auch das Rezidiv-freie Intervall zwischen nachfolgenden Behandlungslinien reduziert sich kontinuierlich. Zusätzlich zur Tumorsymptomatik und den Belastungen durch die nachfolgenden Therapien, stellt die Angst vor der Wiederkehr des Ovarialkarzinoms und einem frühen Tod eine erhebliche Belastung für die Patientinnen dar. Hinzu kommen Einschränkungen ihrer physischen, sozialen, familiären und sexuellen Funktionen (einschließlich der Fruchtbarkeit). Aus diesem Grund sind Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom häufig auf psychoonkologische Betreuung angewiesen. Therapiealternativen können für die Patientinnen einen wichtigen Aspekt in der weiteren Behandlungsentscheidung darstellen und so die mentale Gesundheit beeinflussen.

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)

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

Eine Erhaltungstherapie kann zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen sowie die Zeitspanne bis zu einer Krankheitsprogression verlängern. Auf diese Weise ist es möglich, eine weitere, der Erstlinien-Chemotherapie folgende, belastende Zweitlinien-Therapie hinauszuzögern. Die Dauer des progressionsfreien Intervalls nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung hat dabei maßgeblichen Einfluss auf die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Folgetherapie. Dementsprechend erscheint es sinnvoll das Chemotherapie-freie Intervall durch Einsatz einer Erhaltungstherapie zu verlängern und damit einen Progress und eine damit verbundene erneute Chemotherapie hinauszuzögern und wird laut aktuellen Leitlinien empfohlen. Für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem platininsensitivem Ovarialkarzinom waren in der Erstlinientherapie in Deutschland bislang zwei Arzneimittel aus der Klasse der PARP-Inhibitoren zugelassen, sowie der Angiogeneseinhibitor Bevacizumab.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Der Angiogeneseinhibitor Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel angewendet zur Primärbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIC und IV angewendet. Bevacizumab wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet.

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

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

PARP-Inhibitoren unterscheiden sich in unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften, darunter ihrer PARP-Spezifität, der Stärke ihrer Bindungsaffinität, ihrer zum Teil allosterischen Wirkung mit Einfluss auf das PARP-Trapping, als auch der Fähigkeit weitere Moleküle, wie unterschiedliche Kinasen, zu binden und teils zu inhibieren. Somit verbessert die Erweiterung der beiden bereits verfügbaren PARP-Inhibitoren durch Rucaparib in der vorliegenden Indikation die Möglichkeit der patientenindividuell bestmöglichen Auswahl des im Einzelfall bestgeeigneten PARP-Inhibitors. Dabei weist Rucaparib besondere Vorzüge gegenüber den bestehenden Alternativen auf, die im Folgenden noch weiter erläutert werden.

Gegenüber dem Anwendungsgebiet von Olaparib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem platinsensitivem Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben (nur bei Vorliegen einer *BRCA1/2*-Mutation zugelassen) zeichnet sich Rucaparib dadurch aus, dass wie zuvor beschrieben eine Wirksamkeit unabhängig des *BRCA*-Status und/oder der HR-Defizienz nachgewiesen ist. Dies bedeutet, dass sowohl Patientinnen mit Defekten in *BRCA1/2* sowie anderen HRD-assoziierten Genen als auch Patientinnen ohne nachweisbare Defekte in der HR

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch die Anwendung von Rucaparib profitieren können, sofern sie ein Ansprechen auf eine zuvor erfolgte platinhaltige Chemotherapie zeigten. Das bedeutet, dass eine Behandlung mit Rucaparib ohne zusätzliche notwendig werdende Tests (z. B. bezüglich HRD-Status) eingenommen werden kann. Des Weiteren ist eine Therapie mit Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig von der zugrundeliegenden Histologie der Erkrankung möglich: Es dürfen Tumore aller Histologieklassen mit Rucaparib behandelt werden, ausgenommen sind lediglich nicht epitheliale Tumore (reine Sarkome) oder Ovarialtumore mit geringem Malignitätspotenzial (d. h. Borderline-Tumore) oder muzinöse Tumore. Zudem dürfen auch Patientinnen mit FIGO-Stadium III, die vor Beginn der platinbasierten Chemotherapie keine messbare Resterkrankung (R0) zeigen, mit Rucaparib behandelt werden.

Da das Erkrankungsalter des Ovarialkarzinoms im Median bei 69 Jahren liegt, ist altersbedingt das Risiko für Komorbiditäten wie Leber- oder Nierenstoffwechselstörungen erhöht, die gegebenenfalls medikamentös behandelt werden müssen. Da Olaparib primär über CYP (Cytochrom P) 3A-Isoenzyme verstoffwechselt wird, welche mit einer Vielzahl weiterer Medikamente wechselwirken, die als moderate bzw. starke CYP3A-Inhibitoren oder moderate bzw. starke CYP3A-Induktoren fungieren, ist die Gabe von Olaparib in Kombination mit Arzneimitteln dieser Art nicht empfohlen. Rucaparib wird *in vivo* nur in geringem Ausmaß über CYP3A verstoffwechselt, wodurch eine Wechselwirkung mit CYP3A interferierenden Medikamenten nahezu ausgeschlossen ist, wodurch keine anfängliche Dosisreduktion bei Patientinnen mit starker oder mäßiger CYP3A4 hemmender Begleitmedikation erforderlich wird. Zudem kann Rucaparib im Gegensatz zu Olaparib auch bei besonders vulnerablen Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ohne Reduktion der Startdosis eingesetzt werden. Ähnlich verhält es sich bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion, auch hier kann Rucaparib, im Gegensatz zu Niraparib, ohne Reduktion der Startdosis eingesetzt werden.

Niraparib verfügt über eine signifikante hämatologische Toxizität, die insbesondere die Gefahr einer Thrombozytopenie bedingt. Aufgrund dessen muss laut Fachinformation beim Einsatz von Niraparib während des ersten Monats das Blutbild vollumfänglich überwacht werden und die Startdosis gegebenenfalls angepasst werden. Eine solche Dosisanpassung (200 mg statt 300 mg Niraparib) schon zu Beginn der Therapie zeigte in klinischen Studien bei HR-profizienten Patientinnen allerdings einen geringeren Behandlungseffekt. Außerdem muss die Startdosis bei Patientinnen mit geringem Körpergewicht sowie Patientinnen mit eingeschränkten Thrombozytenausgangswerten reduziert werden, um unerwünschte Ereignisse gering zu halten. Bei auftretenden Nebenwirkungen wird im Fall von Niraparib zunächst eine vollständige Unterbrechung der Therapie empfohlen und nach Wiederaufnahme erfolgt nach Auftreten erneuter unerwünschter Ereignisse eine Dosisreduktion um mindestens 33 % (von 300 mg auf 200 mg) bis 66 % (von 300 mg auf 100 mg). Rucaparib kann in der Regel auch bei besonderen Patientinnengruppen ohne Anpassung der empfohlenen Startdosis verabreicht werden. Bei Therapiebeginn mit bereits reduzierter Niraparib Startdosis (200 mg) ist nur noch eine Dosisreduktion möglich, was den Handlungsspielraum des Therapeuten deutlich einschränkt. Das Dosierungsregime und unterschiedliche Wirkstärken der zugelassenen Rucaparib-Tabletten ermöglichen flexibel abgestimmte Dosisanpassungen in drei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unterschiedlichen Stufen, wie sie bei einem Auftreten unerwünschter Ereignisse notwendig werden können.

Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der an die VEGF Rezeptoren 1 und 2 bindet und diese somit neutralisiert. VEGF ist ein bedeutsamer Faktor für die Vaskulo- und Angiogenese und Bevacizumab unterbindet somit dessen biologische Aktivität. Da nur Tumore über 1 mm Größe auf Blutgefäßneubildung angewiesen sind, können kleine Verbände maligner Zellen weiter zirkulieren und sich ausbreiten, insbesondere eine Bevacizumab Monotherapie kann somit keine restlose Eindämmung der Krebszellen ermöglichen. Außerdem ist eine Behandlung mit Bevacizumab aufgrund seines Wirkmechanismus mit einigen schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Dazu zählen laut Fachinformation unter anderem Magen-Darm-Perforationen, Blutungen, inklusive Einblutungen der Lunge, blutigem Husten und arterielle Thromboembolien.

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

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

Rucaparib zeigte in der Studie ATHENA-MONO ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches konsistent zu Studien mit Rucaparib in anderen Indikationen ist und die Möglichkeit flexibler Dosisanpassungen ohne Wirkverlust. Des Weiteren stellt Rucaparib eine effektive, wichtige Therapieoption für Patientinnen mit Begleiterkrankungen dar, welche die Einnahme von Medikamenten nötig machen, die mittels CYP3A-Enzymen verstoffwechselt werden. Rucaparib steigert außerdem die Flexibilität der behandelnden Ärzte bei der patientenindividuell besten Auswahl einer Erhaltungstherapie, was laut behandelnden Experten ein bedeutender und dringend benötigter Faktor bei der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms darstellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	7.660 – 9.052
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	Zusatznutzen formal nicht belegt.	2.513 bis 2.968
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>				

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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	56.995,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)	Olaparib Lynparza [®] (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	58.206,16 €
		Niraparib Zejula [®] (Tabletten)	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	200 mg Gesamtdosis: 46.717,31 € 300 mg Gesamtdosis: 70.075,96 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<p>Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (Tabletten, Infusion)</p>	<p>Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) 3 assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.</p>	<p>Olaparib: 58.206,16 €</p> <p>Bevacizumab: 60.994,97 €</p> <p>Gesamt: 119.201,13 €</p>
		<p>Bevacizumab Monotherapie (Intravenöse Infusion)</p>	<p>Bevacizumab wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet.</p>	<p>60.994,97 €</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Abkürzungen: BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1, 2; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HRD: Defizit in der homologen Rekombination; JTK: Jahrestherapiekosten.

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)

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Behandlungsdauer

Erstlinienerhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms:

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

Erstlinienerhaltungstherapie des platin sensitiven, rezidierten Ovarialkarzinoms:

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

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

Wenn eine Patientin nach der Einnahme von Rubraca® erbricht, sollte die Patientin die Dosis nicht erneut einnehmen, sondern die nächste planmäßige Dosis einnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte die Patientin die nächste planmäßige Dosis Rubraca® einnehmen.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen (d. h. 3. oder 4. Grades CTCAE), wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, können mit Dosisunterbrechungen und/oder Dosisreduzierungen behandelt werden.

Erhöhte Lebertransaminasewerte (Aspartat-Aminotransferase [AST] und/oder Alanin-Aminotransferase [ALT]) treten frühzeitig während der Behandlung auf und klingen meist wieder ab. Erhöhte AST/ALT-Werte 1. bis 3. Grades können ohne Änderung der Rucaparib-Dosis oder mit einer Behandlungsmodifikation (Dosisunterbrechung und/oder -reduktion) behandelt werden. Nebenwirkungen 4. Grades erfordern eine Behandlungsmodifikation (siehe Tabelle 1-14).

Andere mittelschwere bis schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen können mit Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen behandelt werden, sofern sie mit einer entsprechenden symptomatischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert sind.

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisanpassungen

Dosisreduktion	Dosis
Anfangsdosis	600 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 300 mg)
Erste Dosisreduktion	500 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 250 mg)
Zweite Dosisreduktion	400 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 200 mg)
Dritte Dosisreduktion	300 mg zweimal täglich (zweimal täglich eine Tablette à 300 mg)

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Grad der AST/ALT-Erhöhung	Behandlung
	Rucaparib mit der gleichen oder einer reduzierten Dosis wieder aufnehmen.
Grad 4	Behandlung mit Rucaparib unterbrechen, bis die Werte auf Grad ≤ 2 zurückgegangen sind; anschließend die Behandlung mit reduzierter Rucaparib-Dosis wieder aufnehmen und wöchentliche Leberfunktionstests über 3 Wochen durchführen

Besondere Patientinnengruppen*Ältere Patientinnen*

Bei älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2 der Fachinformation). Eine höhere Empfindlichkeit einiger älterer Patientinnen (≥ 65 Jahre) gegenüber unerwünschten Ereignissen kann nicht ausgeschlossen werden. Klinische Daten zu Patientinnen im Alter von 75 Jahren oder darüber liegen nur in begrenztem Maße vor.

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine klinischen Daten zu Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr weniger als 30 ml/min) vor, daher wird Rucaparib nicht für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen. Rucaparib darf bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt. Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung müssen gewissenhaft hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rubraca® bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Rubraca[®] ist zum Einnehmen und kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dosen sollten mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden. Siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

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

Stillen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Hämatologische Toxizität***

Während der Behandlung mit Rucaparib werden möglicherweise Myelosuppressionsereignisse (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie) beobachtet. Diese werden meist erstmals nach 8 bis 10 Wochen der Behandlung mit Rucaparib beobachtet. Diese Nebenwirkungen können mit einer routinemäßigen medizinischen Behandlung und/oder in schwereren Fällen mit Dosisanpassung behandelt werden. Die Erstellung eines großen Blutbildes vor Beginn der Behandlung mit Rubraca[®] und danach monatlich ist ratsam. Die Behandlung mit Rubraca[®] darf erst begonnen werden, wenn die Patientinnen sich von den hämatologischen Toxizitäten infolge einer vorherigen Chemotherapie (≤ 1 . Grades CTCAE) erholt haben.

Es sollten unterstützende Therapiemaßnahmen sowie institutionelle Richtlinien zur Behandlung niedriger Blutzellzahlen bei Anämie und Neutropenie zur Anwendung kommen. Rubraca[®] sollte abgesetzt bzw. die Dosis sollte gemäß Tabelle 1-13 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) reduziert und das Blutbild wöchentlich bis zum Abklingen überwacht werden. Wenn sich die Werte nach 4 Wochen nicht bis auf Grad 1 CTCAE oder besser gebessert haben, sollte die Patientin für weitere Untersuchungen an einen Hämatologen überwiesen werden.

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie (MDS/AML), einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patientinnen berichtet, die mit Rucaparib behandelt wurden. Die Dauer der Therapie mit Rucaparib bei Patientinnen, die ein MDS bzw. eine AML entwickelt haben, reichte von < 2 Monaten bis ungefähr 6 Jahre.

Bei Verdacht auf MDS/AML sollte die Patientin für weitere Untersuchungen wie Knochenmarkuntersuchung und Blutuntersuchung zur Zytogenetik an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn sich die MDS/AML-Diagnose nach der Untersuchung auf anhaltende hämatologische Toxizität bestätigt, muss Rubraca[®] abgesetzt werden.

Lichtempfindlichkeit

Bei Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden, wurde Lichtempfindlichkeit beobachtet. Patientinnen sollten den Aufenthalt in direktem Sonnenlicht vermeiden, da sie während der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung mit Rucaparib leichter einen Sonnenbrand bekommen. Beim Aufenthalt im Freien sollten Patientinnen eine Kopfbedeckung und schützende Kleidung tragen sowie Sonnenschutzmittel und Lippenbalsam mit einem Lichtschutzfaktor (LSF) von mindestens 50 anwenden.

Gastrointestinale Toxizitäten

Gastrointestinale Toxizitäten (Übelkeit und Erbrechen) werden mit Rucaparib häufig berichtet. Sie weisen meist einen geringen Grad (1. oder 2. Grad CTCAE) auf und können mit Dosisreduktionen (siehe Tabelle 1-13) oder Dosisunterbrechungen behandelt werden. Antiemetika wie 5-HT₃-Antagonisten, Dexamethason, Aprepitant und Fosaprepitant können zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen angewendet werden und auch vor Beginn der Behandlung mit Rubraca® zur prophylaktischen (d. h. vorbeugenden) Behandlung in Betracht gezogen werden. Eine proaktive Behandlung dieser Ereignisse ist wichtig, um längere oder schwerwiegendere Episoden von Übelkeit/Erbrechen zu vermeiden, da diese potenziell zu Komplikationen wie Dehydrierung oder Krankenhauseinweisungen führen können.

Intestinale Obstruktion

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

Embryofetale Toxizität

Rubraca® kann bei Gabe an eine schwangere Frau, basierend auf seinem Wirkmechanismus und Ergebnissen aus Tierstudien, fetale Schäden verursachen. In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten führte die Gabe von Rucaparib während des Zeitraums der Organogenese bei Expositionen unterhalb der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 600 mg zwei Mal täglich zu einer embryofetalen Toxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Schwangerschaft/Kontrazeption

Schwangere Frauen sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Dauer der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca® wirksame Kontrazeptiva anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.

Sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Rucaparib

Es wurden keine Enzyme identifiziert, die für die Verstoffwechslung von Rucaparib verantwortlich sind. Obwohl die durch CYP3A4 vermittelte Verstoffwechslung von Rucaparib *in vitro* langsam war, kann ein signifikanter Beitrag von CYP3A4 *in vivo* nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Verwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren ist Vorsicht geboten.

In vitro wurde gezeigt, dass Rucaparib ein Substrat von P-gp und BCRP ist. Eine Wirkung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren auf die Rucaparib-PK kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn Rucaparib gleichzeitig mit Arzneimitteln, die starke P-gp-Inhibitoren sind, gegeben wird, ist Vorsicht geboten.

Wirkungen von Rucaparib auf andere Arzneimittel

In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Krebspatienten wurden die Wirkungen von Steady-State-Rucaparib in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich auf CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP und P-gp mit oralen Einzeldosen empfindlicher Substrate (Koffein, S-Warfarin, Omeprazol, Midazolam, Rosuvastatin bzw. Digoxin) beurteilt. Außerdem wurde die Wirkung von Rucaparib auf die Pharmakokinetik eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) evaluiert. Die Daten deuten darauf hin, dass Rucaparib ein moderater Inhibitor von CYP1A2 und ein schwacher Inhibitor von CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A ist. Rucaparib hemmt zudem marginal P-gp im Darm, außerdem bewirkt es eine schwache Hemmung von BCRP im Darm. Weitere Details zu Dosisanpassungen und Hinweisen bei gleichzeitiger Einnahme entsprechender Medikationen sind der Produktinformation zu entnehmen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber aufgeklärt werden, dass während der Anwendung von Rucaparib eine Schwangerschaft zu vermeiden ist. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, während der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca® eine effektive Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Rubraca® sollte während der Schwangerschaft grundsätzlich nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Rucaparib. Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.

Stillzeit

Rubraca® darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund des Potenzials schwerwiegender Nebenwirkungen von Rucaparib bei gestillten Säuglingen ist das Stillen während der Behandlung mit Rubraca® und 2 Wochen lang nach der letzten Einnahme kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Rucaparib auf die menschliche Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patientinnen, die während der Behandlung mit Rubraca® über Müdigkeit, Übelkeit oder Schwindel berichten, ist anzuraten, beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) vorsichtig zu sein.

Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) auf der Ebene des bevorzugten Begriffes aufgeführt. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Weitere Details zu Nebenwirkungen sind der Produktinformation zu entnehmen.

Tabelle 1-15: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-SOC Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit bei CTCAE 3. Grades oder und höher
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Häufig Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie ^a	Häufig Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie ^a

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit bei CTCAE 3. Grades oder und höher
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Anämie ^b , Thrombozytopenie ^b , Neutropenie ^b , Leukopenie ^b Häufig Lymphopenie ^b , febrile Neutropenie	Sehr häufig Anämie ^b , Neutropenie ^b Häufig Thrombozytopenie ^b , febrile Neutropenie, Leukopenie ^b , Lymphopenie ^b
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig Überempfindlichkeitsreaktionen ^c	Gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktionen ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit, erhöhtes Kreatinin im Blut ^b , Hypercholesterinämie ^b Häufig Dehydratation	Häufig Verminderter Appetit, Dehydratation, Hypercholesterinämie ^b Gelegentlich Erhöhtes Kreatinin im Blut ^b
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Dysgeusie, Schwindel	Gelegentlich Dysgeusie, Schwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe	Gelegentlich Dyspnoe
Gastrointestinaltrakt	Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Schmerzen des Abdomens Häufig Intestinale Obstruktion ^d , Stomatitis	Häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schmerzen des Abdomens, intestinale Obstruktion ^d Gelegentlich Dyspepsie, Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase Häufig Erhöhte Transaminasen ^b	Häufig Erhöhte Alanin-Aminotransferase/erhöhte Aspartat-Aminotransferase Gelegentlich Erhöhte Transaminasen ^b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Untersuchungen der Pharmakokinetik von Rucaparib bei pädiatrischen Patientinnen durchgeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.