



(21100) RUBRACA, Clovis Oncology Switzerland GmbH

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2021

Zulassung Swissmedic

RUBRACA wurde von Swissmedic per 25. November 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„Rubraca ist indiziert als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem, platin-sensitivem, rezidiviertem, high-grade serösem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie bei Vorliegen einer vollständigen oder partiellen Remission.“

Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Rubraca (Wirkstoff Rucaparib als Rucaparib-camsylat) ist neben Lynparza (Wirkstoff Olaparib) und Zejula (Niraparib) der dritte Vertreter in der Substanzklasse der PARP (poly(ADP-Ribose)-Polymerase)-Inhibitoren, der zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei Patientinnen mit platin-sensitivem, rezidiviertem Ovarialkarzinom im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapie eingesetzt wird bzw. werden soll. Lynparza und Zejula sind vergütungspflichtig zur Erhaltungstherapie beim rezidivierten Ovarialkarzinom, ebenso Avastin.

Talzenna (Wirkstoff Talazoparib) ist ein weiterer PARP-Inhibitor, der jedoch bisher nur beim HER2-negativen Mammakarzinom mit BRCA-Mutation eingesetzt und vergütet wird.

Nichtepitheliale Ovarialkarzinome machen etwa 10% aller Ovarialkarzinome aus, epitheliale etwa 90%. Die epithelialen Neoplasmen werden klassifiziert als

- ◆ **serös** (30-70%)
 - **high-grade** (→ Einsatzgebiet von Rubraca)
with higher frequency of copy number of abnormalities, involvement of p53 mutations
 - low-grade mit weniger molekulare Abnormalitäten; KRAS- und BRAF-Mutationen
- ◆ endometroid (10-20%)
- ◆ mucinös (5-20%)
- ◆ klarzellig (3-10%)
- ◆ undifferenziert

Beim Ovarialkarzinom handelt es sich um die zweithäufigste maligne gynäkologische Erkrankung. 75% der Patientinnen befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenem Stadium (Stadium III oder IV).

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt beim Ovarialkarzinom rund 46%.

Die Standardtherapie im Frontline-Setting ist die Behandlung mit Platin- und Taxan-Kombinationen (gefolgt von zytoreduktiver Chirurgie).

Nach Rezidiv wird die Erkrankung in platin-sensitiv und platin-resistent eingeteilt in Abhängigkeit davon, ob das Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach platinbasierter Chemotherapie aufgetreten ist oder zu einem späteren Zeitpunkt.

Es werden drei Subgruppen von Patientinnen unterschieden:

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



- ▶ Platinrefraktäre Patientinnen (Progression unter Platintherapie)
- ▶ Platinresistente Patientinnen (Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Platinchemotherapie)
- ▶ Platinsensitive Patientinnen (Rezidiv > 6 Monaten nach Beendigung der Platinchemotherapie, wobei zwischen teilweise platinsensitiv (rückfallfreie Periode von 6-12 Monaten) und platinsensitiv (rückfallfreie Periode > 12 Monate) unterschieden wird.

Eine Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren oder Bevacizumab im Anschluss und nach Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie soll das progressionsfreie Intervall verlängern.

Gemäss Analyse vom TCGA (the Center Genome Atlas) wird geschätzt, dass rund 50% der Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom Veränderungen im HRR (homologous recombination repair)-Pathway haben:

- 1) Keimbahnmutationen in BRCA1 und BRCA2 Genen (gBRCA) bis zu 15% der epithelialen Ovarialkarzinome (heterozygote deletäre Keimbahnmutation → Tumorentstehung wenn das funktionale wildtyp-Allel inaktiv ist)
- 2) Somatische BRCA1/2-Mutationen (sBRCA) in 6-8% der high-grade serösen Ovarialkarzinome (HGSOC)
- 3) Mutationen in homologen Rekombinationsgenen (homologous recombination genes) abgesehen von BRCA1/2 in rund 16% der HGSOC
- 4) Funktionales Silencing von homologen Rekombinationsgenen, z.B. durch BRCA Promotor-Methylierung (10% der HGSOC) oder andere Mechanismen.

Studie 1

(Study ARIEL-3; CO-338-014): Coleman RL et al, Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet 2017 Oct 28; 390(10106): 1949-1961**

Design

Laufende, doppelblinde Phase-III-Studie bei (n=564) rezidierten, platinsensitiven Patientinnen mit high-grade-serösem oder endometroidem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom zur Wirksamkeit der Erhaltungstherapie (Switch maintenance) mit Rucaparib nach platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu Placebo.

Intervention

Patientinnen erhielten entweder

- (N= 372) 2mal täglich 600 mg Rucaparib (oral) kontinuierlich bis zur Progression
- (N=189) 2mal täglich Placebo bis zur Progression.

Dosisreduktion in Schritten von 120 mg waren erlaubt, wenn eine Patientin ≥ Grad-3 oder durchwegs (persistent) Grad-2 adverse events erlitt.

Wirksamkeitskohorten (Efficacy analysis cohorts):

- (1) tBRCA
- (2) HRD (tBRCA + BRCA wild type/LOH high)

ITT (inkl. tBRCA + BRCA wild type/LOHhigh + BRCA wild type/LOH low + BRCA wild type/LOH unknown)

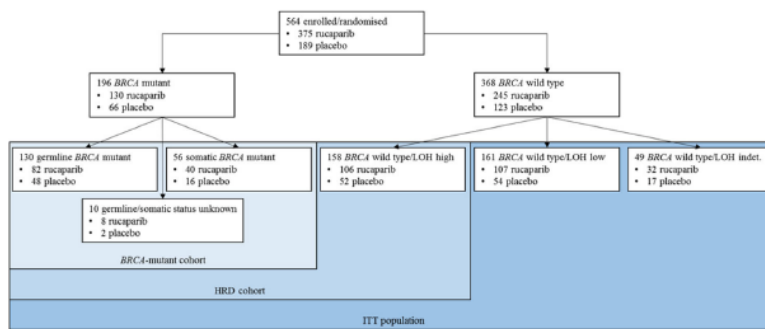


Figure 2.

Efficacy analysis cohorts

HRD=homologous recombination deficient. ITT=intention-to-treat. LOH=loss of heterozygosity.

372 Patientinnen erhielten Rucaparib und 189 Patientinnen Placebo. 204 von 282 (72%) Patientinnen beendeten die Therapie mit Rucaparib aufgrund einer Progression. 164 von 180 (91%) Patientinnen unter Placebo beendeten die Therapie aufgrund einer Progression. 16% der Patientinnen im Rucaparib-Arm beendeten die Therapie aufgrund von adverse events (im Placebo galt das für 1 Patientin).

Einschlusskriterien (Auszug):

- ▶ *Received prior platinum-based therapy and have platinum-sensitive disease (documented radiologic disease progression > 6 months following the last dose of the penultimate platinum administered).*
 - Received ≥ 2 prior platinum-based treatment regimens, including platinum-based regimen that must have been administered immediately prior to maintenance therapy in this trial.**
 - In addition, up to 1 non-platinum chemotherapy regimen was permitted.*
 - There was no upper limit on the number of prior platinum-based regimens that may have been received, but the patient must have been sensitive to the penultimate platinum-based regimen administered.*
 - If both neoadjuvant and adjuvant treatment were administered pre/post any debulking surgery, this was considered 1 treatment regimen*
 - Prior maintenance therapy following a prior treatment regimen was permitted, with the exception of the regimen received immediately prior to maintenance in this study. No anti-cancer therapy was permitted to be administered as maintenance treatment in the interval period between completion of the most recent platinum-based therapy and initiation of study drug in this trial.*
- ▶ **Achieved best response of either CR or PR to the most recent platinum-based regimen administered and was randomized to study treatment within 8 weeks of the last dose of platinum received. The most recent platinum-based regimen must have been a chemotherapy doublet. The choice of the platinum and the second chemotherapy agent was per investigator' discretion. A minimum of 4 cycles of platinum chemotherapy must have been administered.**
 - A CR was defined as a complete radiologic response per RECIST v1.1, absence of any detectable disease and CA-125 < upper limit of normal (ULN).*
 - A PR was defined as either a partial response per RECIST v1.1 (if disease was measurable prior to chemotherapy) or a serologic response per GCIG CA-125 response criteria (if disease was not measurable according to RECIST v1.1).*
 - CA-125 must also have been < ULN for all responses classified as a PR.**
 - R0 surgery (no visible tumor) or R1 surgery (residual disease < 1 cm) as a component of the most recent treatment regimen was not permitted. The response assessment must have been determined solely in relation to the chemotherapy regimen administered. The presence of measurable disease or CA-125 > 2 x ULN immediately prior to the chemotherapy regimen was required. Responses must have been maintained through the completion of chemotherapy and during the interval period between completion of chemotherapy and entry in the study.*
- ▶ **Have had CA-125 measurement that was < ULN**

- ▶ *Have had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 to 1*
- ▶ *Have had adequate organ function*

Gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin wurde das Einschlusskriterium CA 125 < ULN festgelegt, um sicherzustellen, dass nur Patientinnen, die sich in Remission befinden, eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib erhalten. In den Studien zu Olaparib und Niraparib seien ähnliche Einschlusskriterien verwendet worden.

Ausschlusskriterien (Auszug):

- ▶ **Prior treatment with any PARP inhibitor**, including oral or intravenous rucaparib. Patients who previously received iniparib were eligible.
- ▶ **Required drainage of ascites during the final 2 cycles of their last platinum-based regimen and/or during the period between the last dose of chemotherapy of that regimen and randomization to maintenance treatment in this study.**
- ▶ **Symptomatic and/or untreated central nervous system (CNS) metastases.** Patients with asymptomatic previously treated CNS metastases were eligible provided they had been clinically stable for at least 4 weeks.
- ▶ **Received treatment with chemotherapy, radiation, antibody therapy or other immunotherapy, gene therapy, vaccine therapy, angiogenesis inhibitors, or experimental drugs ≤ 14 days prior to first dose of study drug and/or ongoing adverse effects from such treatment**

Baseline-Charakteristika:

35% der eingeschlossenen Patientinnen waren tBRCA-positiv, d.h. dieser Anteil ist höher als derjenige in der Allgemeinbevölkerung (15% für gBRCA und 6-8% für sBRCA). 8% der Patientinnen hatten eine Mutation in einem *homologous recombinations gene other than BRCA1/2*, wobei eine vorgängige Bevacizumab-Behandlung erlaubt war, sofern es sich nicht um eine Erhaltungstherapie nach der letzten platinbasierten Therapie handelt. In beiden Gruppen (Rucaparib, Placebo) waren die meisten Patientinnen im FIGO-Stadium IIIC (63.5% in beiden Gruppen) oder IV (14.4% im Rucaparib-Arm, 15.9% im Placebo-Arm). 37.6% in der Rucaparib-Gruppe und 34.9% in der Placebo-Gruppe hatten eine messbare Erkrankung (measurable disease). Im Median hatten die Patientinnen 2 vorgängige Chemotherapien, wobei die meisten Patientinnen zwischen 2 und 3 Chemotherapielinien erhalten hatten.

Stratifizierung nach:

- HRD-Mutationsstatus
- Progressionsfreies Intervall nach zweitletzter platinbasierter Therapie (6-12 Monate)
- Best response auf die letzte platinbasierte Therapie (CR oder PR)

Primärer Endpunkt

- ◆ Prüfarztbestimmtes PFS in molekular definierten Subgruppen

Sekundäre Endpunkte

- ◆ *Time to a 4-point decrease in the DRS-P subscale¹ of the FOSI-18². The time to an event of worsening in the DRS-P subscale of the FOSI-18 was defined as the time from randomization to a 4-point reduction in the DRS-P subscale.*
- ◆ *Time to an 8-point decrease in the total score of the FOSI-18. The time to an event of worsening in the total score of the FOSI-18 was defined as the time from randomization to an 8-point reduction in the total score.*
- ◆ *Overall Survival defined as the time from randomization to date of death due to any cause*
- ◆ *PFS according to RECIST v. 1.1, as assessed by IRR, or death from any cause (irrPFS), in molecularly defined subgroups*

¹ DRS-P subscale of FOSI-18: Disease related symptoms – physical subscale of the FOSI-18

² FOSI-18: functional assessment of cancer therapy ovarian symptom index

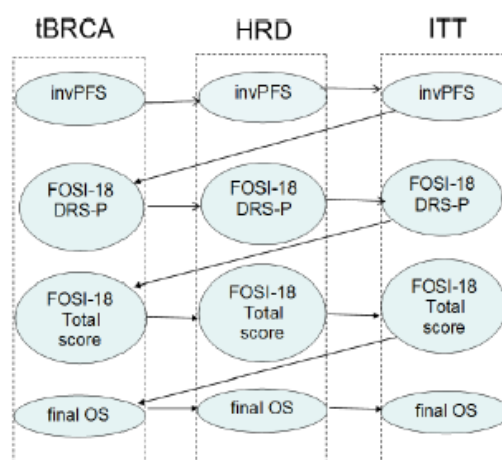
Explorative Endpunkte:

- ◆ PFS der nachfolgenden Therapie (PFS2) (Zeit zwischen Randomisierung und zweiter Progression)
- ◆ ORR
- ◆ DOR (Duration of Response)
- ◆ Chemotherapiefreies Intervall
- ◆ Zeit bis zur ersten nachfolgenden onkologischen Therapie
- ◆ Zeit bis zur zweiten nachfolgenden onkologischen Therapie
- ◆ PRO (patient reported outcome) unter Verwendung von EQ-5D (Euro-Quality of Life 5D)

Statistik:

Um dem multiplen Testen Rechnung zu tragen wurde für die sekundären Endpunkte und die geschichtelten (nested) Studienpopulation ein Step-Down-Procedure mit einseitigem Signifikanzniveau von 0.025. implementiert, wobei das finale OS der letzte Schritt ist:

Figure 8: Ordered Step-down Procedure



Abbreviations: DRS-P = disease-related symptoms-physical subscale; FOSI-18 = Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Ovarian Symptom Index-18; invPFS = investigator-assessed progression-free survival; OS = overall survival.

Sobald ein Test nicht signifikant ist, kann für alle nachfolgenden Analysen keine Signifikanz mehr beansprucht werden. BICR³-evaluiertes PFS wurde separat und als stand-alone sekundärer Endpunkt ausserhalb des oben beschriebenen Step-Down-Prozedere analysiert.

Resultate:

Primäre Analyse der ITT-Population und molekular definierten D Subgruppen: bei 70% der PFS-Events in der tBRCA-Subgruppe (t-BRCA=deleterious tumor mutation in BRCA1 und BRCA2, inkl. gBRCA (Keimbahnmutation) und sBRCA (somatische Mutation)), Data Cut-off: 15. April 2017.

Die mediane Behandlungsdauer war 8.3 Monate in der Rucaparib-Gruppe und 5.5 Monate in der Placebogruppe.

³ BICR: Blinded, independent, central radiology review

Primärer Endpunkt:

Behandlungsgruppe	Rucaparib 600mg	Placbeo
ITT Population		
Number of patients (n)	375	189
PFS events, n(%)	234 (62%)	167 (88%)
Medianes invPFS ITT (95% CI) in Monaten	10.8 (8.3-11.4) <i>BIRC-PFS: 13.7</i>	5.4 (5.3-5.5) <i>BIRC-PFS: 5.4</i>
HR (95% CI)	0.365 (0.295-0.451)	
p-value (zweiseitig)	< 0.0001	
HRD Gruppe (alle Patientinnen mit deletärer Keimbahn-BRCA-Mutation oder somatischer BRCA-Mutation und non-tBRCA-Patientinnen mit high loss of heterozygosity)		
Number of patients (n)	236	118
PFS events, n(%)	134 (57%)	101 (86%)
Medianes invPFS ITT (95% CI) in Monaten	13.6 (10.9-16.2) <i>BIRC-PFS: 22.9</i>	5.4 (5.1-5.6) <i>BIRC-PFS: 5.5</i>
HR (95% CI)	0.317 (0.239-0.420)	
p-value (zweiseitig)	<0.0001	
tBRCA-Gruppe		
Number of patients (n)	130	66
PFS events, n(%)	67 (52%)	56 (85%)
Medianes invPFS ITT (95% CI) in Monaten	16.6 (13.4-22.9) <i>BIRC-PFS: 26.8</i>	5.4 (3.4-6.7) <i>BIRC-PFS: 5.4</i>
HR (95% CI)	0.231 (0.156-0.342)	
p-value (zweiseitig)	<0.0001	

Nachstehend die Darstellung der HR (95% CI) zu invPFS und PFS beurteilt durch independent radiological review:

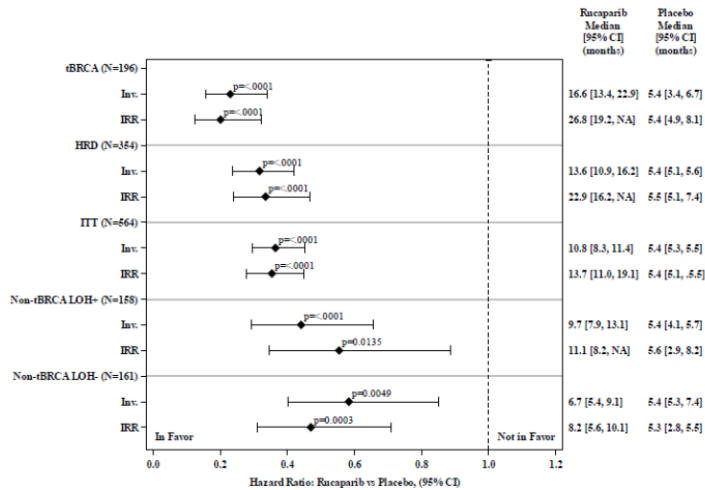


Figure 10: Progression-free Survival per Investigator and IRR in Primary Analysis Populations and HRD Subgroups

Sekundäre Endpunkte

Time to worsening DRS-P subscale of the FOSI-18 (Testung einseitig auf einem Signifikanzniveau von 0.025)

Behandlungsgruppe	Rucaparib 600mg	Placebo
ITT Population		
Number of patients (n)	375	189
Time to worsening DRS-P subscale of the FOSI-18 (months)	1.9 (1.8-2.8)	6.4 (4.6-9.2)
HR (95% CI)	1.817 (1.408-2.344)	
p-value (nominal, nicht sign.)	< 0.0001	
HRD Gruppe (alle Patientinnen mit deletärer Keimbahn-BRCA-Mutation oder somatischer BRCA-Mutation und non-tBRCA-Patientinnen mit high loss of heterozygosity)		
Number of patients (n)	236	118
Time to worsening DRS-P subscale of the FOSI-18 (months)	1.9 (1.8-2.8)	4.8 (3.7-9.2)
HR (95% CI)	1.642 (1.192-2.263)	
p-value (nominal, nicht sign.)	<0.0024	
tBRCA-Gruppe → dieser sekundäre Endpunkt wurde zuerst analysiert		
Number of patients (n)	130	66
Time to worsening DRS-P subscale of the FOSI-18 (months)	1.9 (1.4-3.7)	4.2 (2.8-9.2)
HR (95% CI)	1.239 (0.824-1.861)	
p-value (nicht signifikant)	<0.3031	

66% der Patientinnen erreichten ein partial response auf die platinbasierte Therapie vor Randomisierung.

Komplettes Ansprechen wurde in der Rucaparib-Gruppe bei 18% der Patientinnen mit measurable disease at baseline in der tBRCA-Kohorte, bei 12% in der HRD-Kohorte und bei 7% in der ITT-Kohorte beobachtet.

In Bezug auf den primären Endpunkt waren die Unterschiede zwischen Rucaparib und Placebo in allen Subgruppen bzw. Kohorten (ITT, HRD, tBRCA) statistisch signifikant.

Bei Patientinnen mit tBRCA-Karzinom wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Rucaparib und Placebo in Bezug auf den sekundären Endpunkt "Time to worsening DRS-P subscale of the FOSI-18" festgestellt. Die Resultate waren hier für die Patientinnen im Rucaparib-Arm nachteilig mit HR-Werten von > 1. Für die verbleibenden sekundären Endpunkte konnte deshalb (aufgrund der statistischen Anlage) auch keine Signifikanz beansprucht werden.

Kaplan-Meier-Kurven zum PFS in der ITT-Population und in der tBRCA-Population:

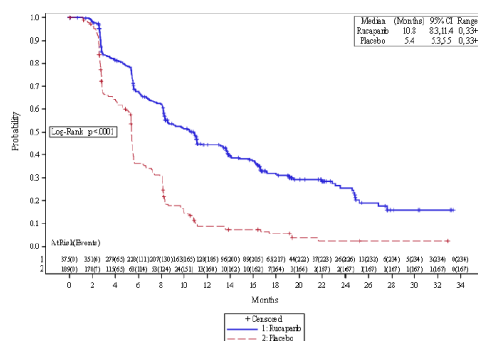


Figure 13: Progression-free Survival per Investigator – ITT Population

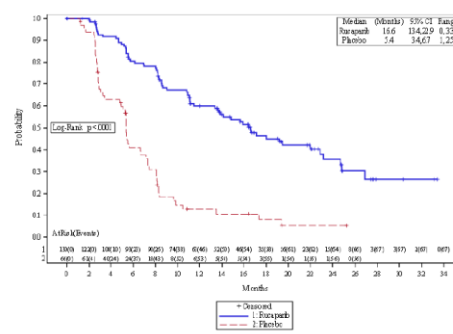


Figure 11: Progression-free Survival per Investigator – tBRCA population

Exploratory analyses of non-tBRCA LOH+ and non-tBRCA LOH- subgroups are presented below:

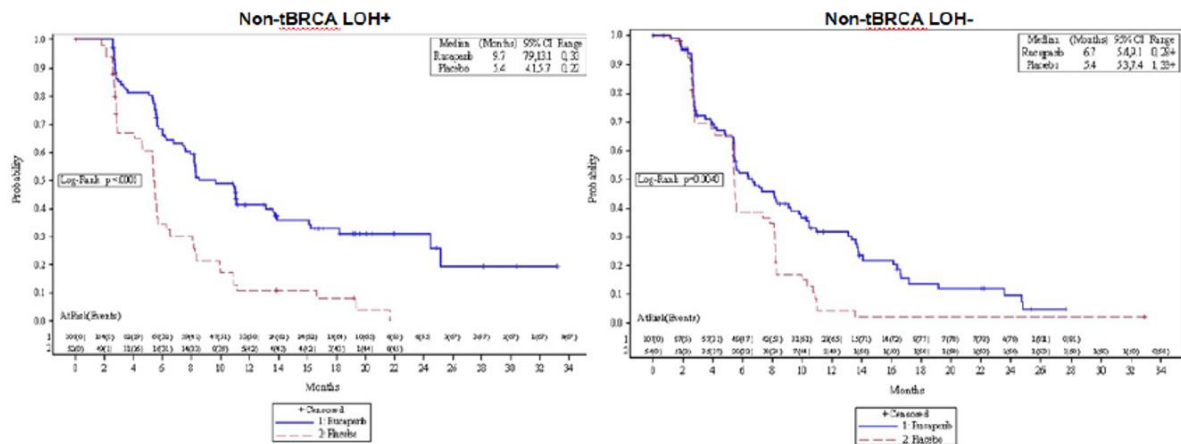


Figure 14: Progression-free Survival per Investigator – Non-tBRCA LOH+, Non-tBRCA LOH-

Source: Figure 7, Figure 8, Study CO-338-014 CSR

Abbreviations: CI = confidence interval; CTA = clinical trial assay; HRD = homologous recombination deficiency; ITT = intent-to-treat; LOH = loss of heterozygosity; tBRCA = deleterious tumor mutation in BRCA1 or BRCA2, includes gBRCA and sBRCA.

Note: Log-rank analysis was performed by randomization strata for HRD classification by CTA, best response and penultimate platinum progression-free interval

Table 2.5-5. Progression-free Survival per Investigator and IRR in Primary Analysis Populations and HRD Subgroups

Analysis Population	PFS by Investigator Review (Primary Endpoint)		PFS by Blinded Independent Central Review (Key Secondary Endpoint)	
	Median PFS (months) rucaparib vs placebo	Hazard Ratio	Median PFS (months) rucaparib vs placebo	Hazard Ratio
Primary Analysis Groups				
tBRCA (rucaparib n = 130; placebo n = 66)	16.6 vs 5.4 (p < 0.0001) ^a	0.231 (p < 0.0001) ^b	26.8 vs 5.4 (p < 0.0001) ^a	0.201 (p < 0.0001) ^b
HRD (rucaparib n = 236; placebo n = 118)	13.6 vs 5.4 (p < 0.0001) ^a	0.317 (p < 0.0001) ^b	22.9 vs 5.5 (p < 0.0001) ^a	0.336 (p < 0.0001) ^b
ITT (rucaparib n = 375; placebo n = 189)	10.8 vs 5.4 (p < 0.0001) ^a	0.365 (p < 0.0001) ^b	13.7 vs 5.4 (p < 0.0001) ^a	0.354 (p < 0.0001) ^b
Exploratory Analysis of Non-nested Subgroups				
Non-tBRCA LOH+ (rucaparib n = 106; placebo n = 52)	9.7 vs 5.4 (p < 0.0001) ^a	0.440 (p < 0.0001) ^b	11.1 vs 5.6 (p = 0.0114) ^a	0.554 (p = 0.0135) ^b
Non-tBRCA LOH- (rucaparib n = 107; placebo n = 54)	6.7 vs 5.4 (p = 0.0040) ^a	0.583 (p = 0.0049) ^b	8.2 vs 5.3 (p = 0.0002) ^a	0.470 (p = 0.0003) ^b

Source: Table 2.7.3-7 [ARIEL-3]

Abbreviations: HRD = homologous recombination deficiency; IRR = independent radiology review; ITT = intent-to-treat; LOH = loss of heterozygosity; PFS = progression-free survival; tBRCA = deleterious tumor alteration in BRCA1 or BRCA2, includes gBRCA and sBRCA

^a Stratified log-rank analysis

^b Cox proportional hazard model

Die teils grossen Unterschiede zwischen dem invPFS und dem BICR-PFS (siehe Tabelle) erklärt die Zulassungsinhaberin wie folgt:

- In den durch BICR beurteilten Daten wurde ein höherer Anteil Beobachtungen bewertet.
- Bei den Studien zu den zwei anderen PARP-Inhibitoren (Olaparib, Niraparib) mit gleicher Indikation wie in der ARIEL-Studie wurde eine ähnliche Diskrepanz zwischen invPFS und BICR-PFS beobachtet.
- Ebenfalls kam es in der AURELIA-Studie (Bevacizumab plus Chemotherapie in der gleichen Indikation) zu ähnlichen Unterschieden bei invPFS und BICR-PFS.
- Die invPFS-Werte und auch die BICR-PFS-Werte zeigen aber jeweils eine signifikante Verbesserung des PFS in der Rubraca-Gruppe vs. Placebo.
- Die HR bleiben trotz Änderung der PFS ähnlich.

Explorative Analysen in den non-nested Populationen (non-tBRCA LOH low und non-tBRCA LOH unknown Subgruppen) wurden durchgeführt, um zu zeigen, dass der Effekt in den geschachtelten (nested) Subgruppen (tBRCA, HRD, ITT) nicht nur durch die Effekte der BRCA- und HRD-Gruppen getrieben war.

In den non-nested Subgruppen mit BRCA wild-type Karzinomen konnte ein invPFS-Benefit für Patientinnen mit high-LOH unter Rucaparib gezeigt werden.

Subgruppen	Rucaparib	Placebo
non-tBRCA LOH high invPFS	N=106 9.7 Monate	N=52 5.4 Monate
non-tBRCA LOH low invPFS	N=107 6.7 Monate	N=54 5.4 Monate
non-BRCAm LOH unknown invPFS	N=32 8.3 Monate	N=17 4.0 Monate

Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt des Data-Cutoffs unreif (81 [22%] der Patientinnen im Rucaparib-Arm und 42 [22%] der Patientinnen im Placebo-Arm waren verstorben). Eine follow-up-Analyse wird durchgeführt, wenn rund 70% der Patientinnen verstorben sind (resp. nach rund 395 OS-Events). Die finalen OS-Daten werden im Juni 2023 erwartet.

Post-progression Outcomes und aufdatierte Sicherheitsresultate zur ARIEL-3-Studie:

Ledermann JA, Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL-3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet Oncol 2020 May; 21(5): 710-722**

Es wird über die präspezifizierten, explorativen Endpunkte wie chemotherapiefreies Intervall (CFI), Zeit bis zum Start der ersten nachfolgenden Therapie (TFST), Zeit bis zur Progression der auf die nachfolgende Therapie (oder Tod) (PFS2) und Zeit bis zum Start der zweiten nachfolgenden Therapie (TSST) berichtet.

Das mediane follow-up beträgt 28.1 Monate.

Endpunkt	ITT Kohorte
Medianes CFI (95% CI) Rucaparib vs. Placebo	14.3 Monate (13.0-17.4) vs. 8.8 Monate (8.0-10.3) HR 0.43, (0.35-0.53), p<0.0001
Medianes TFST (95% CI) Rucaparib vs. Placebo	12.4 Monate (11.1-15.2) vs. 7.2 Monate (6.4-8.6) HR 0.43, (0.35-0.52), p<0.0001
Medianes PFS2 (95% CI) Rucaparib vs. Placebo	21.0 Monate (18.9-23.6) vs. 16.5 Monate (15.2-18.4) HR 0.66, (0.53-0.82), p=0.0002
Medianes TSST (95% CI) Rucaparib vs. Placebo	22.4 Monate (19.1-24.5) vs. 17.3 Monate (14.9-19.4) HR 0.68, (0.54-0.85), p=0.0007

Auch für die tBRCA- und HRD-Kohorte waren diese explorativen Endpunkte länger für Rucaparib als für Placebo.

Erste und zweite nachfolgende Therapien:

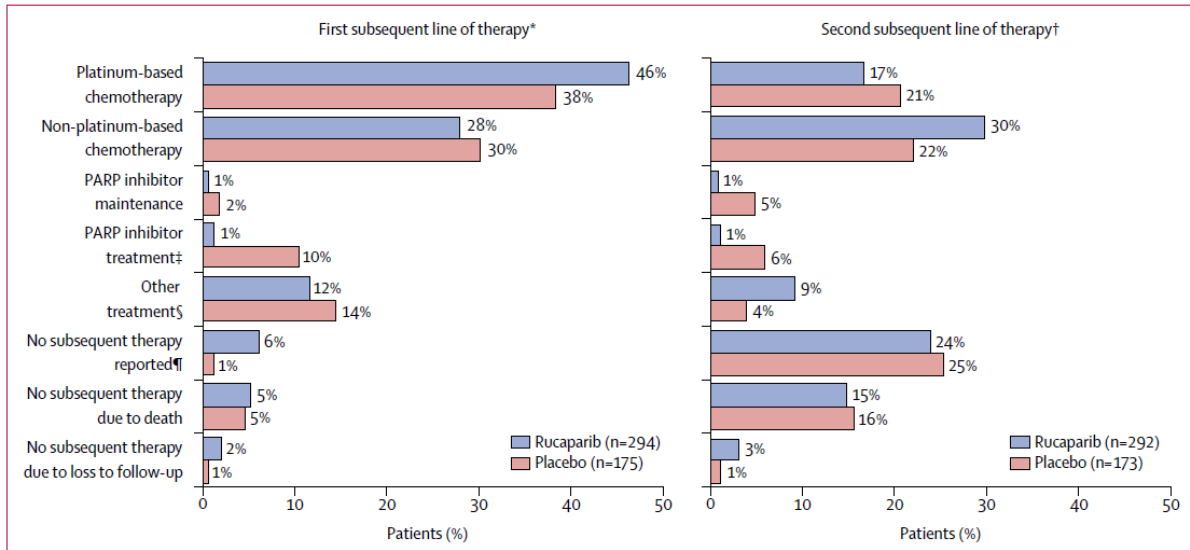


Figure 3: First and second subsequent lines of therapy for the ITT population

Visit cutoff Dec 31, 2017. ITT=intention to treat. PARP=poly(ADP-ribose) polymerase. VEGF=vascular endothelial growth factor. *Eligible patients who discontinued from ARIEL3; excludes 21 patients from the rucaparib group and nine patients from the placebo group who withdrew consent during treatment or follow-up. †Eligible patients who discontinued from ARIEL3; excludes 23 patients from the rucaparib group and 11 patients from the placebo group who withdrew consent during treatment or follow-up. ‡As first subsequent therapy, three patients received olaparib plus cediranib (rucaparib: n=1; placebo: n=2), two received olaparib plus durvalumab (placebo: n=2), and one received olaparib plus radiotherapy (rucaparib: n=1); as second subsequent therapy, one patient received olaparib plus cediranib (rucaparib: n=1) and one received olaparib plus vistusertib (placebo: n=1). §Other treatment includes VEGF inhibitor, hormonal therapy, immunotherapy, investigational treatment (unspecified), radiation, and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. ¶Patient might not have started any subsequent treatment as of the visit cutoff or was transferred to palliative care.

Patientinnenzentrierte Outcomes in der ARIEL-3-Studie:

Oza AM et al, Patient-Centered Outcomes in ARIEL-3, a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Rucaparib Maintenance Treatment in Patients With Recurrent Ovarian Carcinoma; J Clin Oncol 2020 Aug 24

In dieser post-hoc explorativen, retrospektiven patientinnenzentrierten Analyse wurde das lebensqualitätsbereinigte PFS (QA-PFS) und die lebensqualitätsbereinigte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST) in den verschiedenen Subpopulationen bzw. den Kohorten der ARIEL-3-Studie mit Placebo verglichen.

Das mittlere (mean) QA-PFS war länger unter Rucaparib als unter Placebo:

Kohorte (Anzahl Patientinnen in den Kohorten)	mean QA-PFS: Δ in Monaten zwischen Rucaparib und Placebo	mean Q-TWiST: Δ in Monaten zwischen Rucaparib und Placebo
ITT (375 unter Rucaparib, 189 unter Placebo)	6.28 Monate	6.88 Monate
tBRCA (130 unter Rucaparib, 66 unter Placebo)	9.37 Monate	9.73 Monate
HRD (236 unter Rucaparib, 118 unter Placebo)	7.93 Monate	8.11 Monate

Gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin zeige die explorative Analyse der Rucaparib Erhaltungstherapie über 2 Jahre eine klinisch relevante Verzögerung subsequenter Therapien und einen klaren Vorteil der Rucaparib Erhaltungstherapie gegenüber Placebo in allen 3 untersuchten Kohorten, was sich in einem längeren Chemotherapie-freien Intervall (CFI), einem längeren PFS2, einer längeren Zeit bis zur Folgetherapie (TFST) und einer längeren Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) zeigte. Drei Jahre nach Einschluss der letzten Patientin in der ARIEL-3-Studie (Juni 2019) seien noch 49% der Patientinnen am Leben gewesen.

Sicherheit / Verträglichkeit

Rund zwei Drittel der Patientinnen in der Rucaparib-Gruppe hatten mindestens 1 TEAE (treatment-emergent adverse event), die zum Therapieunterbruch führte. Rund gut die Hälfte der Patientinnen in der Rucaparib-Gruppe hatten mindestens 1 TEAE (treatment-emergent adverse event), die zur Dosisreduktion führte. Unerwünschte Wirkungen von Interesse betreffen vorwiegend die hämatologische Toxizität, gastrointestinale Toxizität und AST/ALT-Erhöhungen.

Die häufigsten TEAEs unter Rucaparib waren gastrointestinaler Natur (75.8% Nausea, 37.9% Verstopfung, 37.1% Erbrechen, 32.5% Diarrhoe, 30.1% Abdominalschmerzen) sowie kombiniert Asthenie/Fatigue (70.7%), Dysgeusia (39.8%), kombiniert Anämie und/oder erniedrigtes/tiefes Hämoglobin (39.0%) und kombiniert erhöhte ALT/AST-Werte (34.7%).

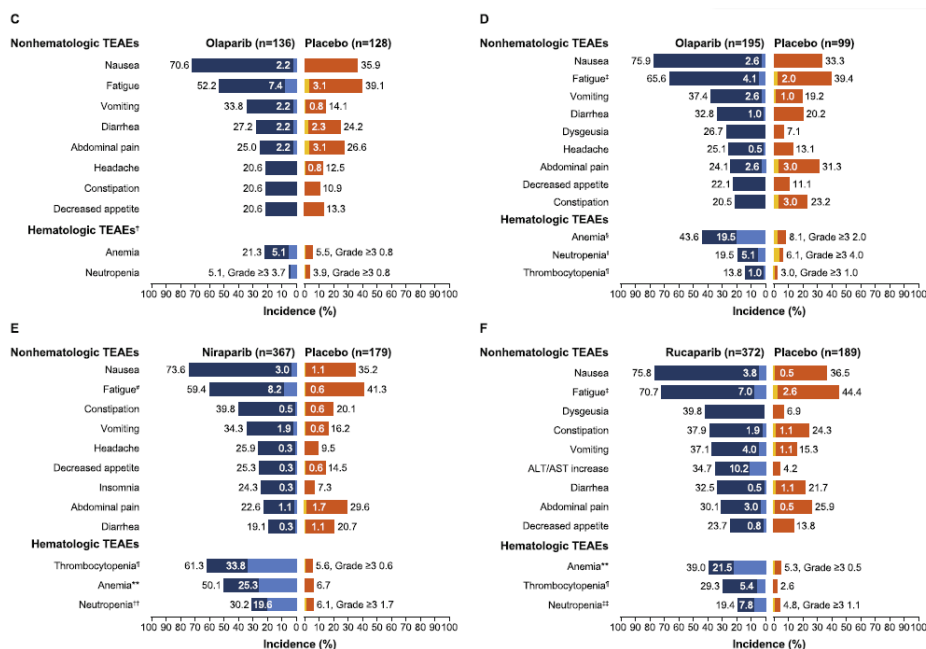
Die häufigsten Grad ≥ 3 TEAEs bei Patientinnen in der Rucaparib-Gruppe waren kombiniert Anämie und/oder erniedrigtes/tiefes Hämoglobin (21.5%) und kombiniert erhöhte ALT/AST-Werte (10.2%).

Schwere (serious) TEAEs traten bei 22.3% der Patientinnen in der Rucaparib-Gruppe (am häufigsten Anämie gefolgt von Erbrechen) auf verglichen mit 10.6% in der Placebo-Gruppe.

Bei 4 Patientinnen unter Rucaparib-Therapie trat ein akutes Nierenversagen (=serious TEAE) auf (2 davon wurden mit Rucaparib in Verbindung gebracht). Febrile Neutropenie als serious TEAE trat bei 5 Patientinnen unter Rucaparib-Therapie auf (4 davon mit Bezug auf Rucaparib). Bei 4 Patientinnen unter Rucaparib trat kombiniert eine Thrombozytopenie und/oder low-decreased platelets auf, alle wurden mit Rucaparib in Verbindung gebracht. Bei 7 Patientinnen traten TEAEs mit Todesfolge auf, wovon 2 Events (1 AML, 1 MDS) mit Rucaparib in Verbindung gebracht wurden.

Verglichen mit Placebo führte eine Behandlung mit Rucaparib zu einer höheren Inzidenz von Grad 3 oder höhergradigen TEAEs (56.2% Rucaparib; 14.8% Placebo). TEAEs, welche zum Therapieabbruch (study drug discontinuation) führten, traten unter Rucaparib bei 14.2% auf verglichen mit 2.6% unter Placebo und TEAEs, welche zum Therapieunterbruch (study drug interruption) oder Dosisreduktion führten, traten unter Rucaparib bei 70.7% auf verglichen mit 10.6% unter Placebo.

Gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin und Expertengutachten erlauben die unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile der drei PARP-Inhibitoren Rucaparib, Olaparib und Niraparib den Ärzten den für die jeweilige Patientin geeignetsten PARP-Inhibitor auszuwählen. (siehe auch Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft und ESMO Guidelines Committee, 2020). Das sei für das Handling von Nebenwirkungen im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren von besonderer Relevanz. Weiter reicht die Zulassungsinhaberin bezüglich des Verträglichkeitsprofils der verschiedenen PARP-Inhibitoren den Review von Ray-Coquard I et al. (Cancer Treat Rev 2020) ein. Die UAW sind dort wie folgt zusammengefasst:



Hierzu bemerkt die Zulassungsinhaberin, dass die erhöhten ALT- und AST-Spiegel unter Rucaparib von vorübergehender Natur seien und nicht mit anderen Anzeichen einer Leberschädigung assoziiert waren. Als Vorteil für Rucaparib gelte, dass Thrombopenie seltener auftritt als unter Niraparib. Weiter sei gemäss Experte die Anämie eine Nebenwirkung, die leicht behandelbar sei. Gemäss der pivotalen ARIEL-3 Studie zu Rucaparib konnten Nebenwirkungen mittels einer dreistufigen Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie gehandhabt werden. Die Experten erwarten, dass eine solche Dosisreduktion auch in der klinischen Praxis möglich sei. Weiter betont die Zulassungsinhaberin, dass die Mehrheit der Patientinnen in der ARIEL-3 Studie die Therapie trotz unerwünschten Ereignissen fortsetzte: 14.2% der mit Rucaparib und 2.6% der mit Placebo behandelten Patientinnen erlitten ein unerwünschtes Ereignis, das zum Behandlungsabbruch führte.

Medizinische Leitlinien

NCCN

Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial Ovarian (including LCOG) / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer

Preferred Regimens

Carboplatin/Gemcitabine ± Bevacizumab

Carboplatin/liposomal Doxorubicin ± Bevacizumab

Carboplatin/Paclitaxel ± Bevacizumab

Cisplatin/Gemcitabine

Targeted Therapy (single agents)

Bevacizumab

Niraparib

Rucaparib

Für Patientinnen mit platin-sensitiver Erkrankung nach ≥ 2 Therapielinien einer platinbasierten Therapie (präferentiell für Patientinnen mit BRCA-Mutation) wird eine Erhaltungstherapie mit Niraparib, Olaparib oder Rucaparib empfohlen.

ESMO

Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor (Olaparib, Niraparib oder Rucaparib) nach Ansprechen auf eine platinbasierte Therapie bei Patientinnen mit rezidiviertem platin-sensitivem high-grade Ovarialkarzinom ist eine neue Standard of Care-Option, unabhängig vom BRCA status [I, A].

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Direktvergleichende Studien mit den PARP-Inhibitoren Niraparib und Olaparib liegen nicht vor. Die Resultate der Zulassungsstudien ENGOT-OV16/NOVA (Niraparib) und SOLO2/Studie19 (Olaparib) können nicht verglichen werden aufgrund von Unterschieden in den analysierten Patientinnengruppen, der unterschiedlichen Beurteilungsmethode bezüglich primärem Endpunkt und unterschiedlichen Studiendesigns (bspw. in ARIEL-3 keine Restriktion bezüglich Zielläsionengrösse bei residualer Erkrankung).

In Studie 19 war der Anteil an Patientinnen mit BRCA-Mutation grösser als in der ARIEL-3-Studie und in der ARIEL-3-Studie erhielt ein grösserer Anteil an Patientinnen nach 2 platinbasierten Chemotherapien (als nach 3 Linien) Rucaparib. Der Einsatz von PARP-Inhibitoren als nachfolgende Therapielinie im Placebo-Arm war in der ARIEL-3-Studie höher als in der Studie 19, was wiederum einen Effekt auf das Gesamtüberleben hat (bzw. auf das Δ zwischen den Studienarmen). Für einen Teil der Patientinnen ist mit einem Langzeitansprechen der Therapie mit Rucaparib zu erwarten.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Rucaparib als Erhaltungstherapie erhöhte das PFS signifikant im Vergleich zu Placebo in allen Kohorten bei Patientinnen mit rezidiviertem platin-sensitivem Ovarialkarzinom, welche auf eine platinbasierte Chemotherapie angesprochen haben. Die Unterschiede im primären Endpunkt zwischen Rucaparib und Placebo sind am grössten in der tBRCA-Kohorte und am kleinsten in der ITT-Kohorte.

Patientinnen ohne BRCA-Mutation und ohne weitere Biomarker profitieren weniger von einer Therapie mit Rucaparib.

Für die sekundären Endpunkte zur Lebensqualität konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rucaparib und Placebo gezeigt werden oder statistische Signifikanz konnte nicht beansprucht werden. Die OS-Daten sind unreif. Bezüglich des sekundären Endpunktes "Time to worsening DRS-P subscale of the FOSI-18" waren die Resultate für die Patientinnen im Rucaparib-Arm nachteilig.

Mit dem Einschlusskriterium CA 125 < ULN wurde sichergestellt, dass die Krankheit der Patientinnen bei Studieneinschluss unter Kontrolle war (controlled disease). Allerdings ist unklar, inwiefern der Einschluss von Patientinnen mit einem CA 125 ≥ ULN den Effekt der Erhaltungstherapie beeinflusst. Finale OS-Daten liegen noch nicht vor. Die hämatologische Toxizität ist beachtlich.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Folgende Packungen sollen angeboten werden:

60 Filmtabletten 200mg

60 Filmtabletten 250mg

60 Filmtabletten 300mg

Mit der üblichen Dosierung (2mal täglich 600mg) werden pro Tag 4 Filmtabletten benötigt, d.h. eine Packung reicht für 15 Tage.

Für die beiden vergütungspflichtigen PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib werden Packungen für eine Therapiedauer von 28 Tagen angeboten. Angesichts der Therapieabbruchraten und angesichts der hohen Anzahl an Therapieunterbrüchen bzw. Dosisreduktionen erscheint das Anbieten einer Packungsgrösse für eine Therapiedauer von 15 Tagen zweckmässig. Jedoch sollten für Patientinnen, welche Rucaparib vertragen und über eine längere Zeit einnehmen, Packungsgrößen angeboten werden, welche für eine Therapiedauer von 28-30 Tagen ausreichen.

Gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin sollte für RUBRACA eine Monatspackung innerhalb der nächsten 12 Monaten in die Produktion gehen.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

[...] The overall B/R of Rubraca as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy is positive. The CHMP considers the following measures necessary to address issues related to efficacy:

In order to further investigate the efficacy of rucaparib maintenance treatment in patients with relapsed high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy, the MAH should submit the final analysis of OS and updated analyses of PFS2, chemotherapy-free interval and time to start of subsequent anti-cancer treatment of the phase 3, randomised, double-blind study CO-338-01.

Conclusions on clinical safety

The available safety data allowed further characterisation of the safety profile of rucaparib in ovarian cancer patients. No new safety concern was identified from the submitted data. Adverse drug reactions of interest for rucaparib include haematological toxicity, GI effects and AST/ALT elevations. The latter are more noticeable with rucaparib than other authorised PARP inhibitors.

The close monitoring of the incidence of AML/ MDS should continue. There is a targeted adverse events data collection form for MDS/AML and ARIEL-4 (current specific obligation in Annex II) should provide further information.

FDA

The agency approved Rubraca under its accelerated approval program, which allows approval of a drug to treat a serious or life-threatening disease or condition based on clinical data showing the drug has an effect on a surrogate (substitute) endpoint that is reasonably likely to predict clinical benefit. The sponsor is continuing to study this drug in patients with advanced ovarian cancer who have BRCA gene mutations and in patients with other types of ovarian cancer. The FDA also granted the Rubraca application breakthrough therapy designation and priority review status. Rubraca also received orphan drug designation, which provides incentives such as tax credits, user fee waivers and eligibility for exclusivity to assist and encourage the development of drugs intended to treat rare diseases.

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA

Als zweckmässige Vergleichstherapie wurde Olaparib und beobachtendes Abwarten festgelegt. Für Rucaparib als Monotherapie in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) ist **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesamtbewertung (Auszug)

In Bezug auf die Kategorie Morbidität zeigte sich kein Unterschied im Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zwischen den Behandlungsarmen. Jedoch wurde ein statistisch signifikanter, relevanter Nachteil in der Symptomatik ausgewertet als Mittelwertsdifferenzen der FOSI-18 DRS-P Subskala festgestellt, sodass insgesamt ein Nachteil von Rucaparib in der Kategorie Morbidität vorliegt. Es bestehen Nachteile hinsichtlich schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie des Abbruchs wegen UEs. Abgesehen vom Endpunkt „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (UE, SOC)“ liegen auch im Detail ausschließlich Nachteile zuungunsten von Rucaparib in der Kategorie Nebenwirkungen vor. In der Gesamtschau liegen somit bei gleichzeitig fehlenden Daten zur Lebensqualität in den Kategorien Morbidität ausschließlich und bei den Nebenwirkungen weit überwiegend Nachteile vor, welche jedoch in Hinblick auf die unreifen Daten des Endpunktes Gesamtüberleben nicht abschließend bewertbar sind.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), keine Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, **ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt**.

NICE [TA611]

Recommendations

Rucaparib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer that has responded to platinum-based chemotherapy in adults, only if the conditions in the managed access agreement for rucaparib are followed. [...]

Rucaparib has the potential to be cost effective if further data confirm the estimated overall survival benefit. Rucaparib is therefore recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for the maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer that has responded to platinum-based chemotherapy in adults, while further data are collected.

Rucaparib has not been shown to be cost effective compared with routine surveillance

At the appraisal committee meeting, the company's base-case incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for rucaparib compared with routine surveillance in the ITT population was above the range that is normally considered a cost-effective use of NHS resources (that is, £20,000 to £30,000 per quality-adjusted life year [QALY] gained). None of the company's scenario analyses substantially changed the results. The committee concluded that it **could not recommend rucaparib as a cost-effective use of NHS resources** for people with relapsed platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal

Rucaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer (TA611)

After consultation, the company agreed to provide rucaparib to the NHS with a higher discount. The company and the ERG presented revised base-case ICERs including the agreed discount for rucaparib.

SMC

Rucaparib (Rubraca) is accepted for restricted use within NHS Scotland.

Indication under review: As monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy.

SMC restriction: to patients who do not have a BRCA mutation

This advice applies only in the context of an approved NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/list price that is equivalent or lower.

HAS

Service Médical Rendu (SMR)

Le service médical rendu par RUBRACA (rucaparib) est important en traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne.

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

En prenant en compte à la fois :

- la démonstration de la supériorité de RUBRACA (rucaparib) par rapport au placebo sur la survie sans progression avec une quantité d'effet variable selon le statut mutationnel BRCA (+ 5,4 mois dans la population ITT et + 11,2 mois dans la population avec mutation du gène BRCA),
- l'absence de gain démontré sur la survie globale,
- le profil de tolérance marqué par un nombre élevé d'EI de grades = 3, survenus chez 56,2% des patientes au cours du traitement, la Commission considère que, comme ZEJULA (niraparib),

RUBRACA (rucaparib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo, dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

Place dans la stratégie thérapeutique:

RUBRACA (rucaparib) est un traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne, indépendamment du statut BRCA, chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine et qui n'ont pas reçu un traitement antérieur par inhibiteur des PARP.

Au regard des données disponibles, les patientes les plus susceptibles de tirer profit du traitement par RUBRACA (rucaparib) seraient celles porteuses d'une mutation des gènes BRCA. En l'absence de mutation BRCA (ou de tout autre biomarqueur), les données ne permettent pas d'estimer de façon fiable la quantité d'effet spécifiquement chez ces patientes alors que la toxicité n'est pas négligeable.

Indépendamment du statut BRCA, la place de RUBRACA (rucaparib) vis-à-vis de ZEJULA (niraparib) comme traitement d'entretien n'est pas connue en l'absence de donnée comparative. De même, en cas de mutation du gène BRCA, sa place vis-à-vis de LYNPARZA (olaparib) n'est pas connue. Dans ce contexte, le choix entre les 3 inhibiteurs de PARP tiendra notamment compte du profil de tolérance de chacun de ces médicaments.

Enfin, de par l'intégration à venir de LYNPARZA (olaparib) dès la première ligne dans le traitement d'entretien chez les patientes nouvellement diagnostiquées avec mutation des gènes BRCA1/2 et dans la mesure où le retraitement par inhibiteur de PARP n'est pas recommandé (faute de donnée démontrant l'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur de PARP), la place de RUBRACA (rucaparib), chez les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA, est susceptible d'être modifiée. [...]

Au regard des analyses disponibles dans les 3 populations évaluées (BRCAm, HRD et ITT) qui se recouvrent partiellement, **les patientes les plus susceptibles de tirer profit du traitement par RUBRACA (rucaparib) seraient celles porteuses d'une mutation des gènes BRCA.** A ce jour, seul le test génétique BRCA est validé en routine dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. La Com-

mission souligne **qu'en l'absence de mutation BRCA (ou de tout autre biomarqueur), la quantité d'effet ne peut être estimée de façon fiable faute d'analyses prévues spécifiquement dans le plan d'analyse statistique de l'étude chez ces patientes (environ deux tiers de l'effectif).**

Au total, il est attendu un impact de rucaparib uniquement sur la morbidité au vu :

- des données disponibles démontrant une amélioration de la survie sans progression sous traitement d'entretien par rucaparib (comprise en 5.4 et 11.2 mois selon la population d'analyse) par rapport au groupe surveillance seule, quel que soit le statut mutationnel,
- de l'absence d'impact démontré sur la survie globale et sur la qualité de vie
- de l'importante toxicité hématologique,
- des réserves sur la transposabilité des résultats au regard notamment du faible nombre de patientes précédemment traitées par AVASTIN (bevacizumab) et de l'absence de donnée fiable spécifiquement dans la population non mutée BRCA.

En conséquence, **RUBRACA (rucaparib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié.**

Vergütung:

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100%

Medizinischer Bedarf

Inwiefern Rubraca in der Behandlung des rezidierten, platin-sensitiven Ovarialkarzinom einen zusätzlichen medizinischen Bedarf im Verhältnis zu verfügbaren PARP-Inhibitoren abdeckt, ist unklar. Die Zulassungsinhaberin hat dazu wie folgt Stellung genommen: *Die Leitlinien empfehlen PARP-Inhibitoren als 2L Erhaltungstherapie bei obig genannter Indikation. Die Auswahl eines spezifischen PARP-Inhibitors soll auf Basis patientinnenindividueller Faktoren, wie zum Beispiel eines spezifischen Sicherheitsprofils, erfolgen. Es sei somit zweckdienlich mehrere Vertreter einer Wirkstoffklasse zur Verfügung zu haben.*

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Inwiefern Rubraca im Verhältnis zu anderen in vorliegender Indikation eingesetzten PARP-Inhibitoren vergleichbar wirksam und vergleichbar verträglich ist, ist unklar. Die Zulassungsinhaberin nimmt dazu wie folgt Stellung: Wie aus den obengenannten Ausführungen und aus den Expertengutachten hervorgehe, erfülle Rucaparib trotz Verfügbarkeit zweier PARP-Inhibitoren den weiterhin bestehenden medizinischen Bedarf nach einer wirksamen und relativ gut verträglichen Erhaltungstherapie bei der Behandlung des rezidierten Ovarialkarzinoms. Im Gegensatz zu den bisher verfügbaren PARP-Inhibitoren sind mit den verfügbaren Dosierungen von Rubraca bis zu drei Dosisanpassungen möglich. Dies erhöhe die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientin, trotz unerwünschter Ereignisse, die Erhaltungstherapie fortsetzen könne. Dies trage wiederum dazu bei, progressions- und chemotherapiefreie Intervalle zu verlängern und die Lebensqualität der Patientinnen zu verbessern.

Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Nur nach Verordnung durch einen Facharzt der Gynäkologie oder Onkologie und nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Monotherapie im Sinne einer Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem, platinsensitivem, rezidiertem, high-grade (hochgradig entdifferenziertem) serösem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritoneal-Karzinom, im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie bei Vorliegen einer vollständigen oder partiellen Remission unter folgenden Voraussetzungen:
- ≥ 2 platinbasierte Chemotherapien, letzte platinhaltige Chemotherapie mit ≥ 4 Zyklen.
 - Nach der letzten Behandlung muss die Patientin ein CA-125 $<$ ULN aufgewiesen haben.

- Keine vorangehende Behandlung/Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren. Hiervon ausgenommen ist ein verträglichkeitsbedingter Wechsel in derselben Behandlungslinie auf einen anderen PARP-Inhibitor.

Die Behandlung erfolgt bis zur Progression.

Kombinierte oder sequentielle Therapien wie beispielsweise Bevacizumab und Rucaparib oder Immunonkologika und Rucaparib sowie Retreatments in höheren Behandlungslinien nach einem weiteren Rückfall sind von einer Vergütung ausgeschlossen.

In den ersten 24 Monaten erfolgt die Höhe der Vergütung zu den SL-Preisen. Die ZulassungsinhaberIn vergütet bei einer Therapiedauer > 24 Monate ab dem Monat 25 nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede weitere bezogene Packung Rubraca 50% des Fabrikabgabepreises zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach Verabreichung erfolgen.“,

- mit folgenden Auflagen:
 - Das BAG sieht vor, dass Packungsgrößen für eine Therapiedauer von 28-30 Tagen angeboten werden müssen. Ein Gesuch um Aufnahme dieser Packungsgrößen muss innerhalb von 18 Monaten beim BAG eingereicht werden.
 - 12 Monate nach befristeter Aufnahme von RUBRACA in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von RUBRACA zu überprüfen. Dem BAG sind hierzu anfangs des 10. Monats (bis spätestens 10. Mai 2022) nach Aufnahme von RUBRACA in die SL das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen und ein aktualisierter TQV einzureichen, damit gegebenenfalls eine Preissenkung fristgerecht auf den 01. Juli 2022 erfolgen kann. Liegen die mittels im Juni 2022 gültigen APV und im Juni 2022 gültigen TQV ermittelten wirtschaftlichen Preise zum Zeitpunkt 12 Monate nach Änderung der Limitierung unter den aktuellen FAP, so sind die FAP auf die ermittelten wirtschaftlichen Preise zu senken.
 - Die ZulassungsinhaberIn reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch (NA) ein. Im Rahmen dieses NA werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut geprüft. Ohne Einreichung dieses Neuaufnahmegesuchs wird RUBRACA nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für RUBRACA 60 Tabletten 300 mg:

	Berechnungsgrundlagen	Dosierung	FAP Preis [Fr.]	Therapiekosten pro 28 Tage [Fr.]	TQV / 15 Tage
KOF Gewicht	1.71 m ² 65kg				
Lynparza					
Olaparib	Tabletten zu 150 mg	300 mg, 2 mal täglich	4989.53	4989.53	
ZeJula					
Niraparib	Tabletten zu 100 mg	230 mg / Tag*	5089.17	5852.55	
Durchschnittliche Kosten über alle Vergleichsarzneimittel				5421.04	2904.13
*gewichtsangepasste Dosierung					TQV für 60 Tabletten

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 29. April 2021 mit Preisen aus 4 Referenzländern (D, F, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.07/Euro, Fr. 1.20/GBP. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende durchschnittliche Preise für Packungen für 15 Tage:

	APV (FAP)
60 Filmtabletten 200mg	Fr. 2867.97 → für 15 Tage

60 Filmtabletten 250mg	Fr. 2954.75 → für 15 Tage
60 Filmtabletten 300mg	Fr. 3041.53 → für 15 Tage

- zu Preisen von:

	FAP	PP
60 Filmtabletten 200mg	Fr. 1981.89	Fr. 2235.15
60 Filmtabletten 250mg	Fr. 2477.36	Fr. 2778.55
60 Filmtabletten 300mg	Fr. 2972.83	Fr. 3293.15

Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2023.