



München, 08.08.2022

Rucaparib (Rubraca®▼): Einschränkung der Indikation

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie Clovis Oncology Ireland Ltd über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- **Rubraca sollte nicht mehr als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch) angewendet werden, die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.**
- **In der finalen Analyse von Daten der Phase-III-Studie CO-338-043 (ARIEL4) zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem Ovarialkarzinom wurden nachteilige Auswirkungen von Rucaparib auf das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur Chemotherapiekontrolle festgestellt (HR = 1,31 [95%-KI: 1,00; 1,73]).**
- **Laufende Behandlungen bei diesen Patientinnen sollten neu überdacht und die Patientinnen über die neuesten Daten und Empfehlungen informiert werden.**
- **Rubraca ist weiterhin zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung erwachsener Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die (vollständig oder partiell) auf die platinbasierte Chemotherapie ansprechen.**

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an Clovis Oncology

Hintergrundinformationen

Basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtansprechrate (ORR) einer gepoolten Population in zwei einarmigen Phase-II-Studien (CO-338-010 und CO-338-017) erhielt Rucaparib im Mai 2018 für folgende Indikation eine bedingte Marktzulassung (CMA): „*Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren*“.

Diese bedingte Zulassung erfolgte vorbehaltlich einer Bestätigung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Rucaparib in der Studie CO-338-043 (ARIEL4), einer multizentrischen, offenen, (2:1) randomisierten Phase-III-Studie zu Rucaparib 600 mg BID (N=233) im Vergleich zur Chemotherapie (N=116) an Patientinnen mit rezidiertem *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor mit zwei oder mehr Chemotherapielinien behandelt wurden. Die in die Studie aufgenommenen Patientinnen wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung nach Platinsensitivität stratifiziert (vollständig platin sensitiv vs. partiell platin sensitiv vs. platin resistent). Zusätzlich hatten Patientinnen, die ursprünglich in die Chemotherapie-Gruppe randomisiert worden waren, nach einer Krankheitsprogression die Option, zu einer Therapie Rucaparib zu wechseln (cross-over). Bei der finalen OS-Analyse hatten 69 % der Patientinnen (n=80/116) im Kontrollarm eine spätere Behandlung mit Rucaparib erhalten.

In der ITT-Population der ARIEL4-Studie wurde, in Bezug auf den primären Endpunkt des vom Prüfer bewerteten progressionsfreien Überlebens (invPFS), ein Unterschied zugunsten von Rucaparib beobachtet. Dabei betrug das mediane invPFS 7,4 Monate für die Rucaparib-Gruppe im Vergleich zu 5,7 Monaten für die Chemotherapie-Gruppe (HR 0,665 [95%-KI, 0,516-0,858]; p=0,0017). Allerdings wurde in der finalen Analyse des sekundären Endpunkts des OS bei den für Rucaparib randomisierten Patientinnen ein nachteiliger Effekt beobachtet. Das mediane OS in der Rucaparib-Gruppe lag bei 19,4 Monaten im Vergleich zu 25,4 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe, woraus eine HR von 1,31 resultiert [95%-KI: 1,00; 1,73] (p=0,0507). Die HRs für das OS in den Untergruppen der vollständig platin sensitiven, partiell platin sensitiven und platin resistenten Patientinnen lagen jeweils bei 1,24 [95%-KI: 0,62; 2,50] (p=0,5405), 0,97 [95%-KI: 0,58; 1,62] (p=0,9129) und 1,51 [95%-KI: 1,05; 2,17] (p=0,0251).

Es wird anerkannt, dass die Untergruppe der platin sensitiven Patientinnen (vor allem die der partiell platin sensitiven) im Kontext der zugelassenen Behandlungsindikation die relevanteste Population darstellt. Wenngleich keine statistisch signifikanten Unterschiede im OS festgestellt wurden (HR = 1,07 [95%-KI: 0,71; 1,62]; p=0,5405), wurden die Ergebnisse in dieser Untergruppe (kombinierter) platin sensitiver Patientinnen nicht als ermutigend eingestuft.

Angesichts dieser o. g. Daten kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Rucaparib in der Indikation der Drittlinienbehandlung nicht länger als günstig angesehen werden.

Rucaparib ist weiterhin zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung erwachsener Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die (vollständig oder partiell) auf die platinbasierte Chemotherapie ansprechen.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an Clovis Oncology

Aufruf zur Meldung von 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. Patienten und Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden und Clovis Oncology auf folgender Website zu benachrichtigen. Auf dieser Website findet sich ein Link mit Kontaktdetails zur Berichterstattung in Ihrem Land:

<https://www.clovisoncology.com/european-inquires-contact-info/>

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

53175 Bonn

Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **rucaparibhaltigen Arzneimittel** und ist von der unten aufgeführten Firma erstellt worden.

Kontaktinformationen des Unternehmens

Clovis Oncology Germany GmbH

Theatinerstrasse 11

80333

München

+49 1800804285

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an Clovis Oncology