

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Olaparib (Lynparza<sup>®</sup>)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	24
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	24
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	25
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	26
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	26

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	24
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	25

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen .....	9
Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib .....	10
Abbildung 3: Therapieschema eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms .....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADP	Adenosindiphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
BER	Basenexzisionsreparatur
BRIP1	BRCA-Interaktions-Gen 1 (BRCA1 Interacting Protein 1 Gene)
CHO-Zellen	Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary Cells)
CPK	Creatinphosphokinase
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
dFdCDP	Gemcitabin Diphosphat-Nukleosid
dFdCTP	Gemcitabin Triphosphat-Nukleosid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
NAD+	Nikotinamidadenindinukleotid (oxidierte Form)
OP	Operation
PAR	Poly(ADP-Ribose)
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VEGF	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VerfO	Verfahrensordnung

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Olaparib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Lynparza<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX46</b>
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
- <sup>a</sup>	EU/1/14/959/002	100 mg	Packung mit 56 Filmtabletten (7 Blister)
- <sup>a</sup>	EU/1/14/959/004	150 mg	Packung mit 56 Filmtabletten (7 Blister)
13704300	EU/1/14/959/003	100 mg	Bündelpackung mit 112 Filmtabletten (2 Packungen mit 56 Filmtabletten)
13704317	EU/1/14/959/005	150 mg	Bündelpackung mit 112 Filmtabletten (2 Packungen mit 56 Filmtabletten)
10941666	EU/1/14/959/001	50 mg	Packung mit 448 Kapseln (4 Flaschen mit je 112 Kapseln)
a: In Deutschland nicht vermarktet.			

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Olaparib ist der erste zugelassene Vertreter einer neuartigen Wirkstoffklasse, der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren, und eröffnet als oraler Wirkstoff mit einer zielgerichteten Wirkweise eine zusätzliche Therapieoption für Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom zur Verlängerung der Krankheitskontrolle und des Gesamtüberlebens.

**WIRKMECHANISMUS**

Die Entstehung von Krebs ist ein multifaktorieller Prozess. Hanahan und Weinberg identifizierten sechs Schlüsselveränderungen, die eine Tumorentstehung auslösen und fördern können. Dazu gehören die Aufrechterhaltung der Proliferationssignale, die Fähigkeit Wachstumssuppressoren auszuweichen, das Standhalten gegenüber den Zelltodsignalen, die Fähigkeit zur unbegrenzten Replikation, die Induktion der Angiogenese und die Aktivierung der Invasion bzw. Metastasierung. Diesen Veränderungen liegt, neben vielfältigen Entzündungsprozessen, eine Instabilität des Genoms zugrunde, durch die genetische Abweichungen entstehen, welche für die Entstehung der Schlüsselveränderungen verantwortlich sind [1].

In gesunden Zellen wird die genomische Integrität durch eine Vielzahl von Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparaturmechanismen gewährleistet, ohne die eine

fehlerfreie Replikation der DNA nicht möglich wäre [2]. Bedingt durch äußere Einflüsse, aber auch während des normalen Zellzyklus, kommt es ganz regelmäßig zu einer DNA-Schädigung, welche je nach Art der Schädigung beim Menschen durch folgende Reparaturmechanismen wieder behoben werden können:

- **Reparatur eines DNA-Einzelstrangschadens:**
  - Korrekturlesen durch DNA-Polymerase (Basenfehlpaarungsreparatur, Mismatch-Reparatur)
  - Basenexzisionsreparatur (BER)
  - Nukleotidexzisionsreparatur
  
- **Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen:**
  - Homologe Rekombination (HR)
  - Nicht-homologe Reparatur
  
- **Reparatur von Quervernetzungen**

Die PARP-Enzyme werden zur effizienten Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen mittels BER benötigt. Die BER wird von einem aus mehreren Proteinen bestehenden Komplex durchgeführt, welche den Einzelstrangbruch und die geschädigte Base erkennen, exzidieren und durch eine neue Base ersetzen [2, 3]. Nach der Exzision der geschädigten Base wird ein DNA-Einzelstrangbruch eingeführt. Die PARP-Proteine binden an DNA-Einzelstrangbrüche und rekrutieren weitere Komponenten des Reparaturkomplexes (Abbildung 1) [2]. Ein wichtiger Aspekt der PARP-induzierten Reparatur erfordert, dass sich PARP nach der Chromatin-Modifikation automodifiziert und von der DNA dissoziiert, um den Zugang für die BER-Enzyme zu erleichtern. Im Verlauf wird eine neue korrekte Base synthetisiert und im DNA-Strang verknüpft, womit der Einzelstrangschaden wieder behoben ist.

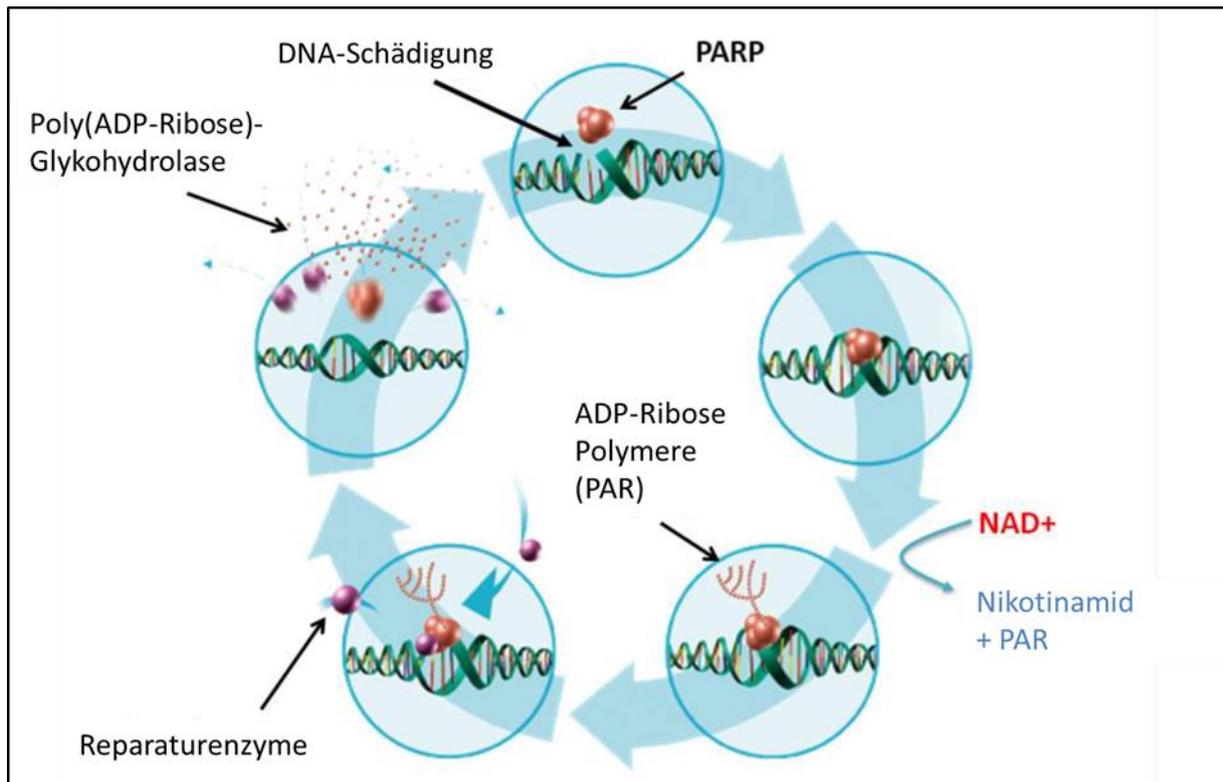


Abbildung 1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen  
Die PARP-Enzyme binden an DNA-Einzelstrangbrüche und rekrutieren weitere Komponenten des Einzelstrangreparaturkomplexes. Danach dissoziieren die PARP-Enzyme wieder von der DNA.

Quelle: Modifiziert nach [2].

ADP: Adenosindiphosphat, DNA: Desoxyribonukleinsäure, NAD+: Nikotinamidadenindinukleotid (oxidierte Form), PAR: Poly(ADP-Ribose), PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase

Olaparib ist ein potenter Inhibitor der humanen PARP-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3). Wenn Olaparib an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP bindet, verhindert es die Dissoziation des PARP-Enzymkomplexes von der DNA, wodurch letztendlich die Reparatur blockiert wird. Treffen bei sich replizierenden Zellen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies zu Doppelstrangbrüchen [4].

Bei normalen Zellen werden solche DNA-Doppelstrangbrüche durch HR repariert. Bei Krebsarten, denen funktionelle Komponenten der HR fehlen (BRCA, BRCA-Interaktions-Gen 1 [BRIP1], RAD51B usw.), können DNA-Doppelstrangbrüche nicht exakt bzw. nicht wirksam repariert werden [5-7]. Stattdessen werden alternative fehleranfällige Mechanismen der nicht-homologen Reparatur aktiviert, was zu erhöhter genomischer Instabilität führt. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle abstirbt, da Krebszellen im Verhältnis zu normalen Zellen ein höheres Vorkommen von DNA-Schäden aufweisen (Prinzip der synthetischen Letalität, siehe Abbildung 2).

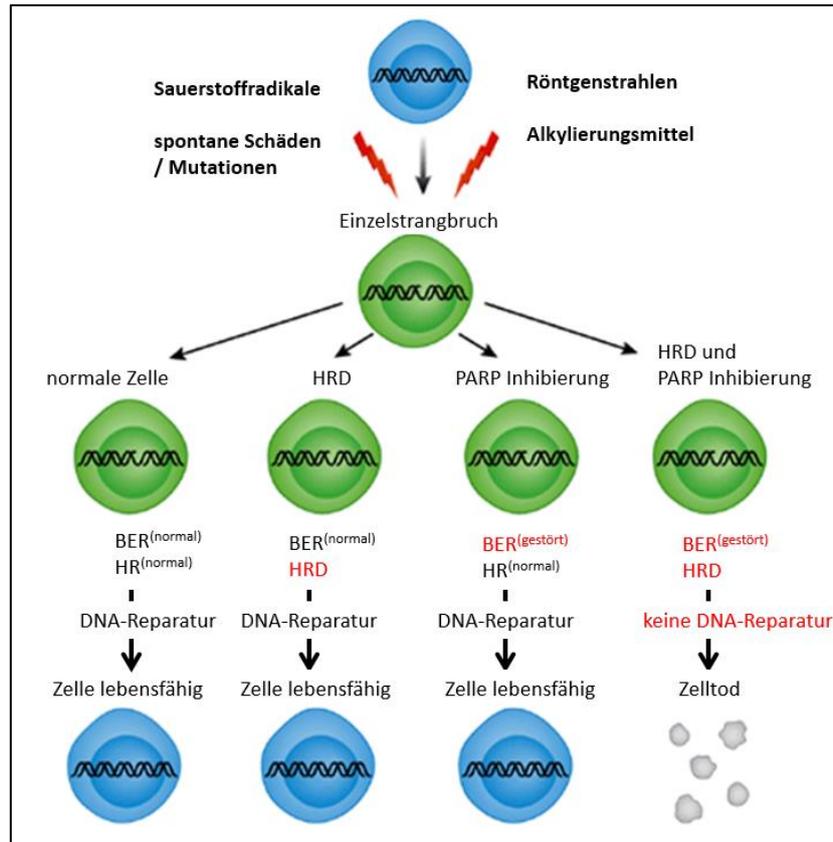


Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib

Sowohl Beeinträchtigungen der Basenexzisionsreparatur als auch ein Ausfall der homologen Rekombination im Fall eines DNA-Einzelstrangbruchs können durch den jeweils anderen, funktionsfähigen Mechanismus kompensiert werden. Ein Ausfall beider Mechanismen führt jedoch zu erhöhter genetischer Instabilität und zum Tod der Zelle.

Quelle: Modifiziert nach [8].

ADP: Adenosindiphosphat, BER: Basenexzisionsreparatur, DNA: Desoxyribonukleinsäure, HR: Homologe Rekombination, HRD: Homologe Rekombinationsdefizienz, PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase

Bei Ovarialkarzinomen liegt oft ein Verlust der Fähigkeit zur HR (homologe Rekombinationsdefizienz, HRD) vor, da der Defekt dieses essentiellen DNA-Reparaturmechanismus die Tumorentstehung begünstigt [9]. Das Vorliegen einer HRD ist außerdem eines der Schlüsselmerkmale für die Platinsensitivität des Tumors beim Ovarialkarzinom und anderen Krebsarten, weil Platin-haltige Wirkstoffe DNA-Schäden bewirken, die beim Verlust der Fähigkeit zur HR nicht behoben werden können.

## OPTIMIERTE BIOVERFÜGBARKEIT

Das hier zu bewertende Arzneimittel Olaparib liegt seit der Zulassung im Dezember 2014 bereits in der Darreichungsform der Hartkapsel vor. Um die Bioverfügbarkeit zu optimieren, wurden Filmtabletten entwickelt und im Rahmen der Zulassungserweiterung zugelassen.

Die Filmtabletten von Olaparib wurden in einer klinischen Studie im Vergleich zur bisher verfügbaren Hartkapsel hinsichtlich der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit untersucht, mit dem Ziel, die optimal verträgliche und wirksame Dosis zu bestimmen. Bei erhöhter Resorption und ähnlicher Elimination wurde festgestellt, dass bei der Tagesdosis von 600 mg Olaparib Filmtabletten im Vergleich zu 800 mg Olaparib Hartkapseln die optimale Wirksamkeit bei gleichbleibend guter Verträglichkeit gewährleistet bleibt [10].

Während die Darreichungsform der Hartkapseln eine zweimal tägliche Einnahme von je acht Hartkapseln à 50 mg erfordert (16 Hartkapseln entsprechen 800 mg pro Tag), ermöglicht die neue Darreichungsform der Filmtabletten eine wesentlich patientenfreundlichere Einnahme von nur zweimal täglich zwei Filmtabletten à 150 mg (vier Filmtabletten entsprechen 600 mg pro Tag). Insgesamt ermöglicht die neue Formulierung somit eine bessere Patientenfreundlichkeit hinsichtlich der Anwendung und könnte möglicherweise auch einen positiven Effekt auf die Therapietreue haben [11].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Behandlung des primären Ovarialkarzinoms besteht in der Regel aus einer umfangreichen Operation mit dem Ziel der vollständigen Entfernung des Tumors oder deutlichen Reduktion der Tumormasse und einer nachfolgenden Platin-haltigen Chemotherapie. Bei einem Platin-sensitivem Rezidiv ist bei Ausbleiben von Kontraindikationen bzw. anderen Gründen, die dagegen sprechen, eine erneute Platin-haltige Chemotherapie indiziert.

Basierend auf der Zulassung für Olaparib ist eine Erhaltungstherapie für Patientinnen mit Platin-sensitivem high-grade epitheliales Ovarialkarzinomrezidiv, die auf eine Platin-haltige Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell), indiziert. Weitere in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur (Erhaltungs-)Therapie des Platin-sensitiven Ovarialkarzinoms sind: ein weiterer PARP-Inhibitor – Niraparib – und Bevacizumab.

Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten Platin-sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF (Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor)-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. Während Bevacizumab zunächst für bis zu 6-10 Behandlungszyklen in Kombination mit Chemotherapie und danach in der Folge als

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet wird, wird Niraparib, genauso wie Olaparib, erst nach einem Ansprechen auf Platin als reine Erhaltungsmonotherapie gegeben [12, 13].

Darüber hinaus sind in der Indikation Ovarialkarzinom ausschließlich zytotoxische Chemotherapeutika zugelassen: Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Epirubicin, Etoposid, Gemcitabin, Melphalan, pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD), Paclitaxel, Topotecan, Trabectedin und Treosulfan. Keine dieser Therapien ist als Erhaltungstherapie zugelassen.

Den verfügbaren medikamentösen Chemotherapien für das Ovarialkarzinom ist gemein, dass sie mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert sind. Die Patientenleitlinie zum Ovarialkarzinom führt hierzu aus: „Eine Chemotherapie greift in viele Vorgänge im Körper ein. Auch wenn die Behandlung dabei so individuell und schonend wie möglich gestaltet wird, kann sie verschiedene, teils erhebliche Nebenwirkungen verursachen. [...] Nebenwirkungen einer Chemotherapie können sein: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Haarausfall, Infektionen, Erschöpfung, Schädigung des Knochenmarks, der Leber, der Nieren, der Nerven und des Gehörs“ [14].

Im Folgenden werden die in der Therapie eines Tumorrezidivs zugelassenen Wirkstoffe unter Bezugnahme auf ihre Wirkmechanismen und den Stellenwert entsprechend der gegenwärtigen Therapieempfehlungen beschrieben und abhängig davon unterteilt, ob diese (ganz oder teilweise) in der Erhaltung gegeben werden oder nicht. Abbildung 3 zeigt das von der aktuellen S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren empfohlene Therapieschema für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit Platin-sensitivem Rezidiv [15]. Ergänzend werden die Behandlungsempfehlungen für Platin-resistente/-refraktäre Patientinnen sowie für die Primärtherapie dargestellt.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

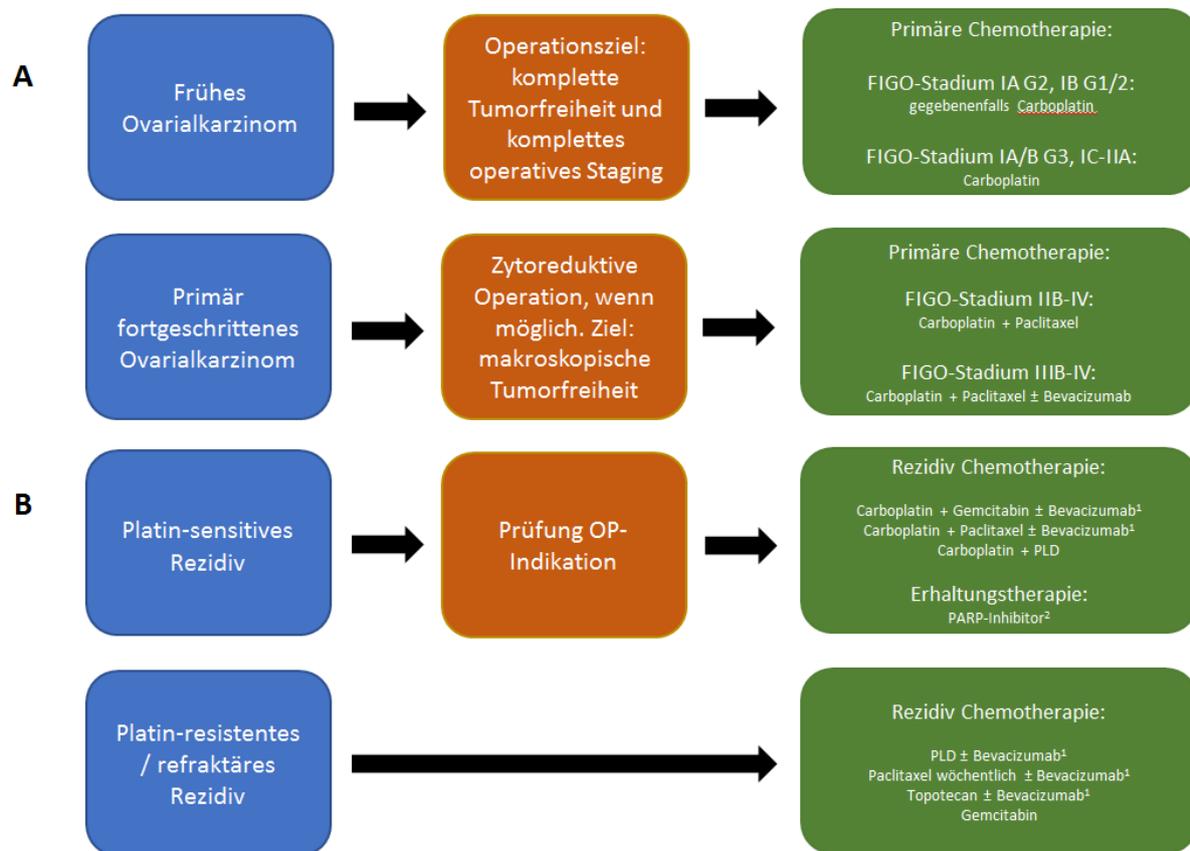


Abbildung 3: Therapieschema eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Behandlung bei Erstdiagnose (A) und bei einem Rezidiv (B).

1: Bevacizumab darf in der Rezidivtherapie nur von Patientinnen angewendet werden, die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben.

2: Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms und Nachweis einer pathogenen BRCA1/2 Mutation sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor nach Ansprechen auf eine vorherige Platin-haltige Therapie angeboten werden.

Quelle: modifiziert nach [15].

ADP: Adenosindiphosphat, BRCA1, BRCA2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1,2, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe, OP: Operation, PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase, PLD: Pegyliertes liposomales Doxorubicin, VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

## WIRKSTOFFE FÜR DIE THERAPIE EINES REZIDIVS

Zur Behandlung eines Rezidivs ist überwiegend eine Chemotherapie indiziert. In Deutschland angewendete und zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von Rezidiven eines Ovarialkarzinoms sind neben Olaparib: Niraparib, Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Epirubicin, Gemcitabin, Melphalan, Paclitaxel, PLD, Topotecan, Trabectedin und Treosulfan [12, 13, 16-26]. Die Art und die Ziele der Therapie bei einem rezidierten Ovarialkarzinom hängen maßgeblich von der Platinsensitivität des Tumors ab. Für die Behandlung des Platin-sensitiven Rezidivs empfiehlt die S3-Leitlinie eine Platin-haltige Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ggf. zusammen mit Bevacizumab (bei einem ersten Rezidiv und ohne vorherige VEGF-gerichtete Therapie),

Carboplatin und PLD oder Carboplatin und Paclitaxel (siehe Abbildung 3) [15]. Platinbasierte Chemotherapien werden in der Regel in dreiwöchigen Behandlungszyklen verabreicht und jeweils am ersten Tag eines Zyklus als Infusion gegeben. Die Toxizitäten limitieren die Anwendung in der Praxis auf etwa sechs Zyklen [15].

### **Wirkstoffe, die ganz oder anteilig<sup>1</sup> in der Erhaltung beim Platin-sensitiven Rezidiv zugelassen sind**

#### ***Niraparib***

Niraparib (Zejula<sup>®</sup>) wird als Monotherapie zur reinen Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet. Niraparib wurde am 16. November 2017 in der Europäischen Union (EU) zugelassen, so dass noch keine Daten aus der Alltagsanwendung zur Verfügung stehen [12].

#### *Wirkmechanismus*

Niraparib ist ein Inhibitor der PARP-Enzyme 1 und 2, die bei der DNA-Reparatur von Bedeutung sind. Nach in-vitro-Studien scheint die Zytotoxizität von Niraparib auf eine Hemmung der enzymatischen Aktivität der PARP und eine vermehrte Bildung von PARP-DNA-Komplexen zurückzugehen, die letztlich in einer DNA-Schädigung, Apoptose und Zelltod resultieren. Niraparib steht als Hartkapsel in einer Stärke von 100 mg zur Verfügung. Die Dosierung beträgt 300 mg einmal pro Tag. In der Zulassungsstudie kam es sehr häufig zu folgenden Nebenwirkungen: Übelkeit, Thrombozytopenie, Ermüdung bzw. Asthenie, Anämie, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Neutropenie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, verminderter Appetit, Nasopharyngitis, Diarrhö, Dyspnoe, Hypertonie, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Schwindelgefühl, Husten, Harnwegsinfektion, Arthralgie, Palpitationen und Geschmacksstörung. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen umfassten Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie [12].

#### ***Bevacizumab***

Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) ist ein Inhibitor des VEGF und kann in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem ersten Platin-sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet werden, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. Nach Beendigung der zytotoxischen Behandlung kann Bevacizumab als Monotherapie bis zum Progress der Erkrankung gegeben werden [13]. Somit entspricht das Anwendungsgebiet von Bevacizumab nicht dem Anwendungsgebiet von Olaparib.

---

<sup>1</sup> Kein zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib.

*Wirkmechanismus*

Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. VEGF ist ein Schlüsselfaktor für die Vaskulo- und Angiogenese. Bevacizumab bindet an die VEGF-Rezeptoren 1 und 2 und neutralisiert dadurch die biologische Aktivität von VEGF. Hierdurch werden die Vaskularisierung von Tumoren reduziert, das vorhandene Tumorgefäßsystem normalisiert und die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme gehemmt, was zu einer Reduktion des Tumorwachstums führt. Eine Behandlung mit Bevacizumab ist mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. So wurden Magen-Darm-Perforationen, arterielle Thromboembolie und Blutungen, einschließlich Lungeneinblutungen/Bluthusten beobachtet. Häufig werden Hypertonie, Fatigue oder Asthenie, Diarrhö und Bauchschmerzen beobachtet [13].

**Wirkstoffe, die nicht in der Erhaltung sondern nur zu Behandlung des Rezidivs zugelassen sind**

Die im Folgenden genannten Wirkstoffe finden zur Behandlung eines erneuten Rezidivs der Erkrankung (ggf. auch in Kombination mit Bevacizumab) Anwendung. Das Zulassungsgebiet hat keine Überschneidung mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Olaparib.

*Häufige zur Behandlung des Rezidivs angewendete Arzneimittel****Carboplatin***

Carboplatin ist ein Cisplatin-Abkömmling und enthält ein komplexgebundenes Platin-Atom. Carboplatin ist für die Behandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms als Erst- und Zweitlinientherapie zugelassen [24].

*Wirkmechanismus*

Carboplatin ist ein antineoplastischer Wirkstoff [24]. Man geht davon aus, dass Carboplatin seine zytotoxische Aktivität über eine DNA-Quervernetzungsreaktion entfaltet [27], die zu DNA-Strangbrüchen, Funktionsverlust der DNA und zum Absterben der betroffenen Zellen führen kann. Carboplatin wird intravenös unter ärztlicher Aufsicht verabreicht. Eine Behandlung wird von erheblichen Nebenwirkungen begleitet: Carboplatin wirkt myelosuppressiv. Nach Verabreichung treten Thrombozytopenie, Leukopenie und Anämie auf, was eine regelmäßige Überwachung des peripheren Blutbildes notwendig macht. Die Myelotoxizität ist eng verbunden mit der renalen Clearance, weshalb eine Überwachung der Nierenfunktionsparameter vor, während und nach einer Carboplatinbehandlung empfohlen wird. Die Therapie mit Carboplatin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie abgebrochen werden, da es sonst zum hämolytisch-urämischem Syndrom, einer lebensbedrohlichen Nebenwirkung kommen kann [24]. Übelkeit und Erbrechen treten häufig auf. Eine Carboplatinbehandlung kann zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion führen; bei mäßigen bis schweren Veränderungen muss die Therapie abgebrochen werden. Allergische Reaktionen, wie z. B. erythematöser Ausschlag, Fieber ohne offensichtliche Ursache oder Pruritus werden beobachtet. Auch können Anaphylaxie, Angioödem und häufig anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich

Bronchospasmus, Urtikaria und Gesichtssödeme auftreten. Eine Carboplatinbehandlung kann neurotoxisch wirken und zu Nebenwirkungen wie z. B. dem Hand-Fuß-Syndrom, Ototoxizität oder Sehstörung bis hin zum Sehverlust führen, weshalb neurologische Bewertungen regelmäßig durchgeführt werden sollten [24, 28-31]. Über das karzinogene Potenzial von Carboplatin liegen keine Untersuchungen vor, für Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität wurden jedoch karzinogene Wirkungen berichtet [23, 24]. Eine stigmatisierende häufige Nebenwirkung ist Haarverlust. Die maximale Dauer einer Carboplatinbehandlung wird häufig durch die Tolerierbarkeit bzw. die Intensität der toxischen Nebeneffekte bestimmt.

### ***Paclitaxel***

Paclitaxel ist ein Taxan, das aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) extrahiert wird [32]. Paclitaxel ist zur First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung oder einem Resttumor (>1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin angezeigt. Zur Second-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln angezeigt [20].

### ***Wirkmechanismus***

Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster der Mikrotubuli während der Mitose [20]. Paclitaxel wird intravenös unter ärztlicher Aufsicht verabreicht. Bei allen Patientinnen hat eine Prämedikation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten zu erfolgen. Da es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann, sollte eine Ausrüstung für die Notfallbehandlung vorhanden sein. Diese Überempfindlichkeitsreaktionen sind behandlungsbedürftige Dyspnoe und Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria. Weitere Nebenwirkungen umfassen Knochenmarksuppression, Thrombozytopenie und Anämie, welche häufige Blutbildkontrollen notwendig machen, sowie Alopezie, Herzüberleitungsstörungen (Tachykardie, Arrhythmie, Bradykardie, Herzstillstand, atrioventrikulärer Block), periphere Neuropathien, sowie Arthralgie oder Myalgie [20, 33-35].

### ***Gemcitabin***

Gemcitabin ist ein Pyrimidin-Antimetabolit und ist in Kombination mit Carboplatin für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten epithelialen Ovarialkarzinoms, bei Patientinnen mit einem Rezidiv nach einer rezidivfreien Zeit von mindestens sechs Monaten nach einer Platin-basierten Erstlinientherapie zugelassen [16].

### *Wirkmechanismus*

Gemcitabin wird intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf einer Hemmung der DNA-Synthese durch Inhibition der Ribonukleotidreduktase, welche die Reaktion katalysiert, die Desoxynukleosidtriphosphate (dNTP) für die DNA-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms bewirkt eine allgemeine Verminderung der verfügbaren Desoxynukleoside. Zusätzlich konkurriert dFdCTP mit Desoxycytidintriphosphat (dCTP) um den Einbau in die DNA. In geringem Ausmaß kann Gemcitabin außerdem in die Ribonukleinsäure (RNA) eingebaut werden. Nach Einbau von Gemcitabin in die DNA erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den DNA-Strang und infolge dessen kommt es zu einer vollständigen Hemmung der weiteren DNA-Synthese. Gemcitabin scheint nach Einbau in die DNA den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren [16].

Eine Behandlung mit Gemcitabin wird häufig von erheblicher hämatologischer Toxizität mit Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie begleitet. Weiterhin muss die Nieren- und die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis und Ulzerationen im Mund, Obstipation, Proteinurie, Hämaturie, Atemnot, Hautausschlag, Pruritus, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme – einschließlich Gesichtsoedeme, Fieber, Asthenie und Schüttelfrost [16, 36-38].

### ***Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)***

PLD ist ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum, das aus *Streptomyces peucetius* var. *caesius* gewonnen wird. PLD (Caelyx<sup>®</sup>) ist zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Versagen einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie zugelassen [19].

### *Wirkmechanismus*

Der genaue Wirkmechanismus von PLD ist nicht bekannt. Man nimmt an, dass eine Hemmung von DNA-, RNA- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Effekte verantwortlich ist. Das ist wahrscheinlich die Folge der Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNA-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird. Eine PLD-Behandlung kann mit Myelosuppression, sekundären hämatologischen Malignomen und schweren, manchmal lebensbedrohlichen Reaktionen auf die Infusion, Hand-Fuß Syndrom, Alopezie, Asthenie, Störung der Schleimhaut, Schmerzen, Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen, Abdominalschmerzen und Diarrhö einhergehen [19].

### ***Therapien zur Behandlung Platin-sensitiver Rezidive in klinischen Studien***

Zur Behandlung Platin-sensitiver Ovarialkarzinomrezidive werden ebenso mehrheitlich Kombinationstherapien eingesetzt.

### *Carboplatin+Paclitaxel*

In der CALYPSO-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Carboplatin+Paclitaxel mit einer Kombination aus Carboplatin+PLD zur Behandlung des rezidivierten Ovarialkarzinoms verglichen [39, 40].

Unter einer Carboplatin+Paclitaxel Behandlung wurde für die meisten Patientinnen eine hämatologische Toxizität berichtet. Bei 64% der Patientinnen lag eine Anämie vor, 76% erlitten eine Neutropenie und 21% eine Thrombozytopenie [39]. Insgesamt wurden schwerwiegende nicht-hämatologische Toxizitäten bei 37% der Patientinnen im Carboplatin+Paclitaxel-Arm berichtet [40]. Unabhängig vom Schweregrad berichteten Patientinnen am häufigsten das Auftreten von Alopezie (90%), Übelkeit (71%), Erbrechen (36%), Verstopfung (58%), Durchfall (38%), Fatigue (82%), Mukositis (26%), Neuropathie (sensorisch 73%, motorisch 13%), kardiovaskuläre Toxizität (11%), allergische Reaktionen (33%), Hand-Fuß-Syndrom (10%) und Arthralgie/Myalgie (50%).

### *Carboplatin+PLD*

Für die Kombinationstherapie aus Carboplatin+PLD wurden in der CALYPSO-Studie für die Mehrheit der Patientinnen hämatologische Toxizitäten berichtet [39]. Eine Anämie wurde bei 66%, Neutropenien bei 80% und Thrombozytopenien bei 38% der Patientinnen beobachtet. Schwerwiegende nicht-hämatologische Toxizitäten traten bei 28% der Patientinnen auf [40]. Unabhängig vom Schweregrad wurden im Verlauf der Studie am häufigsten Alopezie (34%), Übelkeit (78%), Erbrechen (49%), Verstopfung (55%), Durchfall (23%), Fatigue (78%), Mukositis (39%), Neuropathie (sensorisch 40%, motorisch 7%), kardiovaskuläre Toxizität (11%), allergische Reaktionen (16%), Hand-Fuß-Syndrom (39%) und Arthralgie/Myalgie (22%) für die Kombination von Carboplatin+PLD beobachtet [39].

### *Carboplatin+Gemcitabin*

Für eine Phase-III-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit der Carboplatin+Gemcitabin-Kombinationstherapie wurden hämatologische Toxizitäten als häufigste Nebenwirkung beschrieben [41]. Etwa 87% der Patientinnen litten an Anämie; Neutropenien bzw. Thrombozytopenien wurden bei 90% bzw. 77% der Patientinnen berichtet. Weiterhin wurden verschiedene, nicht-hämatologische Toxizitäten beobachtet, u. a. Alopezie (49% der Patientinnen), Durchfall (bei 15% der Patientinnen), Fatigue (für 38% der Patientinnen), sensorische Neuropathie (bei 30% der Patientinnen) und Erbrechen (für 42% der Patientinnen) [41].

### *Carboplatin+Gemcitabin+Bevacizumab*

In der OCEANS-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Carboplatin+Gemcitabin+Bevacizumab im Vergleich zu einer Behandlung mit Carboplatin+Gemcitabin bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven rezidivierten Ovarialkarzinom untersucht [42]. Im Carboplatin+Gemcitabin+Bevacizumab-Arm erlitten insgesamt 35% der Patientinnen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Insbesondere wurden Hypertonien mit einem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$  bei 17,4% der Patientinnen des Bevacizumab-Armes, jedoch nur bei 0,4% der

Patientinnen des Placebo-Armes berichtet. Proteinurie mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  trat bei 8,5% der Patientinnen des Bevacizumab-Armes auf, im Vergleich zu 0,9% der Patientinnen des Placebo-Armes. Dementsprechend wurden sowohl das Auftreten von Hypertonien als auch das Auftreten von Proteinurie mit Bevacizumab in Verbindung gebracht [42].

#### Weitere zur Behandlung des Rezidivs zugelassene Arzneimittel

Neben den empfohlenen Therapieoptionen sind weitere Substanzen zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen, spielen jedoch in der klinischen Praxis nur eine untergeordnete Rolle [43]. Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um Cisplatin, Cyclophosphamid, Epirubicin, Etoposid, Melphalan, Trabectedin und Treosulfan.

#### **Cisplatin**

Cisplatin ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms (FIGO [Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde]-Stadien IIB-IV) [23]. Cisplatin war der erste als Zytostatikum eingesetzte Platin-Komplex. Es hat einen ähnlichen Wirkmechanismus und eine ähnliche Effektivität wie Carboplatin, eine Behandlung mit Cisplatin wird jedoch von stärkeren Nebenwirkungen begleitet [23, 31]. Aufgrund dessen wird der Einsatz bei einem Ovarialkarzinom durch die aktuelle Therapieleitlinie explizit nicht empfohlen [15].

#### *Wirkmechanismus*

Cisplatin ist ein anorganischer Schwermetallkomplex mit zytostatischer Wirkung. Cisplatin bindet an alle DNA-Basen, bevorzugt an die N-7-Position von Guanin und Adenin. Von besonderer Bedeutung für die zytostatische Wirkung ist die Ausbildung von Quervernetzungen (crosslinks) in der DNA, die zu DNA-Strangbrüchen, Funktionsverlust der DNA und zum Absterben der betroffenen Zellen führen kann [23].

Entsprechend der Fachinformation ist bei der Anwendung von Cisplatin eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, die auch Überlegungen zur Anwendung gleich wirksamer, aber nebenwirkungsärmerer Zytostatika einschließen muss [23]. Während der Therapie ist eine gute Funktion der Harnwege und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor und nach der Behandlung Voraussetzung. Weiterhin müssen vor jedem Behandlungszyklus Nieren- und Leberfunktion, Magnesium-, Natrium-, Kalium-, Calcium-Ionen-Spiegel, Blutbild, Gehör und neurologische Funktionen untersucht werden. Zusätzlich sollte während der Therapie das Blutbild in wöchentlichen Abständen überwacht werden. Ein weiterer Behandlungszyklus sollte erst begonnen werden, wenn alle oben genannten Parameter im Normalbereich sind. Cisplatin ist mutagen, potenziell karzinogen und kann irreversible Infertilität hervorrufen. Weitere häufige Nebenwirkungen schließen eine Einschränkung der Knochenmarksfunktion, Neutropenie, Anämie, Hyperurikämie, Hypercholesterinämie, periphere Polyneuropathien mit Parästhesien, eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe, Muskelschwäche, Krämpfe, Verlust der Bewegungsfunktion, Verlust des Tast- und Geschmackssinns, Hörverlust und Sehstörungen infolge von Nervenschädigungen, thromboembolische Ereignisse, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Flüssigkeitsverlust, Nierenschädigung mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion, akute Einschränkung der Urinproduktion und

Entzündungen, Hautulzerationen, sowie Ödeme und Erytheme an der Injektionsstelle ein [23, 28-31, 44].

### ***Cyclophosphamid***

Cyclophosphamid ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln zur Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zugelassen [25].

#### *Wirkmechanismus*

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es wird *in vivo* in der Leber zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinen Tautomeren Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer Konversion in aktive und inaktive Metaboliten, insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein. Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid basiert auf der Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNA. Strangbrüche und Vernetzungen der DNA-Stränge bzw. DNA-Proteinvernetzungen sind die Folge. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid wird diskutiert. Nicht auszuschließen ist eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika wie Ifosfamid, aber auch anderen Alkylantien.

Sehr häufige Nebenwirkungen von Cyclophosphamid sind Fieber, Alopezie, Zystitis und Mikrohämaturie. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen u. a. hämorrhagische Zystitis (in Einzelfällen mit Todesfolge), Stomatitis, Diarrhö, Leberfunktionsstörungen, Makrohämaturie und Entzündungen der Schleimhaut. Für Cyclophosphamid konnte *in vitro* und *in vivo* ein mutagenes Potenzial nachgewiesen werden. Beim Menschen wurden chromosomale Aberrationen nach Gabe von Cyclophosphamid beobachtet. Cyclophosphamid hat Auswirkungen auf die Oogenese und kann in Abhängigkeit von Dosis und Dauer der Therapie zur Sterilität führen. Die Cyclophosphamid-bedingte Sterilität kann bei manchen Patientinnen irreversibel sein. Bei einem beträchtlichen Anteil der Frauen, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, kommt es zu vorübergehender oder bleibender Amenorrhoe in Verbindung mit einer verringerten Östrogen- und einer erhöhten Gonadotropin-Sekretion. Vor allem bei älteren Frauen kann die Amenorrhoe von Dauer sein [25].

### ***Epirubicin***

Epirubicin ist in Mono- oder Kombinationsschemata zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zugelassen [22].

#### *Wirkmechanismus*

Epirubicin ist ein 4-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin. Epirubicin ist in allen Phasen des Zellzyklus aktiv, maximale zytotoxische Effekte zeigen sich in der S-G2-Phase. Der exakte antineoplastische Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Höchstwahrscheinlich basiert er auf der Fähigkeit, durch Interkalation zwischen den DNA-Basenpaaren Komplexe mit der DNA zu bilden. Es kommt zur sterischen Behinderung der

DNA- und RNA-Synthese. Auch die Bildung freier Radikale, eine direkte Membranwirkung, sowie die Chelatbildung mit Metall-Ionen werden als weitere Wirkmechanismen diskutiert.

Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie) zählt zu den sehr häufigen Nebenwirkungen von Epirubicin. Häufige Nebenwirkungen sind u. a. Infektionen, Appetitlosigkeit, Dehydratation, Mukositis, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und chemische Zystitis. Insbesondere die dosisintensivierte Behandlung erfordert eine engmaschige Überwachung der Patientinnen wegen möglicher Komplikationen aufgrund der starken Myelosuppression und einer möglichen Kardiotoxizität [22].

### ***Etoposid***

Etoposid ist ein antineoplastisch wirkendes Arzneimittel, das als Monotherapie oder in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Substanzen zur palliativen systemischen Behandlung fortgeschrittener Ovarialkarzinome nach Versagen von Platin-haltigen Standardtherapien angezeigt ist. Etoposid wird täglich intravenös über fünf aufeinander folgende Tage verabreicht. Da Etoposid eine Myelosuppression verursacht, dürfen die Behandlungszyklen nicht häufiger als in Abständen von 21 Tagen wiederholt werden. Etoposid sollte abgesetzt werden, wenn der Tumor nicht auf die Behandlung anspricht bzw. fortschreitet, oder bei Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen [45].

### ***Wirkmechanismus***

Etoposid ist ein halbsynthetisches Podophyllotoxin-Derivat, dessen Hauptwirkung wahrscheinlich in der G2-Phase des Zellzyklus zum Tragen kommt. Zwei dosisabhängige Reaktionen treten auf. Bei hohen Konzentrationen ( $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ ) erkennt man eine Lyse der in die Mitose eintretenden Zellen. Bei niedrigen Konzentrationen ( $0,3\text{-}10 \mu\text{g/ml}$ ) werden die Zellen daran gehindert, in die Prophase überzugehen. Eine Hemmung der DNA-Synthese scheint der hauptsächliche makromolekulare Effekt zu sein.

Die dosislimitierende Nebenwirkung von Etoposid ist die Myelosuppression, vor allem Leukopenie und Thrombozytopenie. Zu einer Anämie kommt es bei ungefähr 40% der Patientinnen. Bei Patientinnen mit schwerer Myelosuppression gibt es Berichte über Hämorrhagie. Häufige Nebenwirkungen sind außerdem anaphylaktoide Reaktionen in Verbindung mit Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe und Blutdruckabfall sowie Störungen des zentralen Nervensystems (Ermüdung, Somnolenz), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen, Anorexie, Appetitlosigkeit) und Leberfunktionsstörungen [45].

### ***Melphalan***

Melphalan oder 4-[bis(2-Chloroethyl)amino]-L-Phenylalanin (ATC-Code: L01AA03) ist ein Phenylalaninderivat von Mechlorethamin (Stickstoff-Lost), das wie die chemisch verwandte Substanz Cyclophosphamid Zytotoxizität über seine stark alkylierende Wirkung verübt. Melphalan ist in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Versagen der Standardtherapie zugelassen [21]. Die Anwendung wird durch aktuelle deutsche und europäische Leitlinien [15, 46, 47] nicht unterstützt; außerhalb Europas bestehen

Empfehlungen für den Einsatz in der Rezidivtherapie [48] des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.

#### *Wirkmechanismus*

Melphalan verändert durch Alkylierung die Struktur der DNA, genauer gesagt werden durch Addition von Alkylresten jeweils an Stickstoffatom 7 des Imidazolrings der Guaninbasen Quervernetzungen zwischen den DNA-Strängen ausgebildet. Diese chemische Modifizierung inhibiert die Synthese sowohl von DNA als auch von RNA, ohne die eine Zelle nicht überleben kann. Die Alkylierung führt somit zu starker Cytotoxizität sowohl in sich teilenden als auch in ruhenden Tumorzellen.

Melphalan ist ein stark myelosuppressives Mittel, bei seiner Anwendung besteht das Risiko einer irreversiblen Knochenmarksaplasie. Sehr häufig äußert sich die Myelosuppression als Leukozytopenie, Thrombozytopenie oder Anämie, seltener als hämolytische Anämie. Weitere sehr häufig berichtete Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen sowie, vor allem bei hoher Dosierung, Stomatitis. Bei hoher Dosierung sind auch Haarausfall und eine Einschränkung der Ovarialfunktion, die zu Amenorrhoe führen kann, sehr häufige Nebenwirkungen einer Behandlung mit Melphalan. Als häufige Nebenwirkungen gelten akute Leukämien (vor allem bei älteren Patientinnen nach längerer Kombinationstherapie und Radiotherapie) und Haarausfall bei konventioneller Dosierung [21].

#### *Topotecan*

Topotecan ist ein Derivat des Pflanzeninhaltsstoffes Camptothecin und damit ein halbsynthetisch hergestelltes Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Zytostatika. Es ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie [26].

#### *Wirkmechanismus*

Topotecan hemmt das Enzym Topoisomerase I, das für die DNA-Replikation notwendig ist. Die Topoisomerase I löst die Torsionsspannung der sich vorwärtsbewegenden Replikationsgabel. Topotecan stabilisiert diesen Komplex aus Enzym und der in beide Stränge aufgespaltenen DNA und hemmt dadurch die Topoisomerase I. Als Folge entstehen in der Zelle proteinassoziierte Brüche der DNA-Einzelstränge [26].

Sehr häufige Nebenwirkungen einer Topotecan-Monotherapie sind (febrile) Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Leukopenie. Auch Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen und Mukositis treten sehr häufig auf, ebenso Fieber, Asthenie, und Müdigkeit sowie Haarausfall, Anorexie und Infektionen [26, 49, 50].

#### *Trabectedin*

Trabectedin ist ein synthetischer Wirkstoff, der ursprünglich aus einem Extrakt der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* stammt [51]. Trabectedin ist in Kombinationstherapie mit

PLD zur Behandlung von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv zugelassen [18].

#### *Wirkmechanismus*

Der Wirkmechanismus von Trabectedin ist weitgehend ungeklärt, man nimmt jedoch an, dass die Substanz über eine Interaktion mit der DNA zu einer Störung des Zellzyklus führt. Trabectedin bindet an die kleine Furche (minor groove) der DNA, so dass die Helix der größeren Furche (major groove) nachgibt. Durch diese DNA-Bindung wird eine Kaskade von Ereignissen ausgelöst, die verschiedene Transkriptionsfaktoren, DNA-Bindungsproteine und DNA-Reparatur-Reaktionswege betreffen [18].

Eine Trabectedin-Behandlung kann u. a. mit Neutropenie, Thrombozytopenie, Übelkeit und Erbrechen, Rhabdomyolyse und schwerer Creatinphosphokinase (CPK)-Erhöhung einhergehen [18].

#### *Treosulfan*

Treosulfan ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylsulfonate. Es ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Substanzen zur palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO-Stadien II-IV zugelassen. Eine Treosulfan-Monotherapie ist bei Kontraindikation gegen Cisplatin angezeigt; in allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden [17].

#### *Wirkmechanismus*

Treosulfan wird unter physiologischen Bedingungen über ein Monoepoxid zum Diepoxid umgebaut. Die Epoxide reagieren mit nukleophilen Zentren der DNA und sind über sekundäre biologische Mechanismen für die antineoplastische Wirkung verantwortlich. Durch das zunächst entstehende Monoepoxid wird ein nukleophiles Zentrum der DNA alkyliert. Dadurch wird die Verbindung durch chemische Reaktion an dieses Zentrum fixiert, bevor der zweite Epoxidring gebildet wird [17].

Die dosisbegrenzende Nebenwirkung bei Anwendung von Treosulfan ist die im Allgemeinen reversible Myelosuppression (Neutropenie, Thrombopenie, Anämie). Sehr häufige Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt (Emesis, Nausea), sowie die Haut und das Unterhautzellgewebe (Alopezie, bronzefarbene Pigmentierung der Haut). Infektionen und parasitärer Befall zählen zu den häufigen Nebenwirkungen [17].

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Die Eröffnung einer neuartigen Behandlungsoption zur Verlängerung der Krankheitskontrolle und des Gesamtüberlebens ist besonders bei einer unheilbaren, rekurrenten Erkrankung wie dem Ovarialkarzinom von hohem therapeutischem Wert. Der PARP-Inhibitor Olaparib schädigt durch den Effekt der synthetischen Letalität selektiv mitotische Zellen mit einer HRD, wie sie in Tumorzellen vermehrt auftritt [8, 52, 53]. Die HRD ist zudem maßgeblich für die Platinsensitivität eines Tumors verantwortlich, welche als biologischer Marker zur Identifikation für Patientinnen verwendet wird, bei denen Olaparib gezielt seine Wirkung

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

entfalten kann. Olaparib ist eine wirksame, einnahmefreundliche orale Erhaltungstherapie, die keine der durch Chemotherapien hervorgerufenen bekannten schweren Nebenwirkungen verursacht.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Lynparza <sup>®</sup> wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). <sup>b</sup>	nein	08.05.2018	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet vollumfänglich das am 16. Dezember 2014 zugelassene Anwendungsgebiet: Olaparib wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) [54].</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen</p>			

Am 08.05.2018 erfolgte die Zulassung für Olaparib mit folgendem Anwendungsgebiet: Olaparib wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) [4]. Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet vollumfänglich das am 16. Dezember 2014 zugelassene Anwendungsgebiet: Olaparib wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) [54].

Die erste Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-166) erfolgte als Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [55]. Diese wurde bis zum 1. Dezember 2018 befristet, um weitere klinische Daten zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einbeziehen zu können. Im Sinne der Verfahrensökonomie hat die AstraZeneca GmbH beantragt, die sich aus der Zulassungserweiterung ergebenden Nutzenbewertung zusammen mit der erneuten Nutzenbewertung im bisherigen Anwendungsgebiet durchzuführen und die dafür notwendigen Nachweise in einem gemeinsamen Dossier vorzulegen. Der G-BA hat der Harmonisierung zugestimmt.

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen [4].

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Lynparza® in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten. Diese, sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der European Medicines Agency (EMA) veröffentlicht ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human\\_med\\_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.*

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem*

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus stammen aus Zulassungsunterlagen der AstraZeneca GmbH sowie der Internetseite der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen der AstraZeneca GmbH und aus während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen.

Informationen zum Wirkmechanismus anderer Arzneimittel stammen aus den entsprechenden Fachinformationen und aus während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
- [2] Toss A, Cortesi L. Molecular Mechanisms of PARP Inhibitors in BRCA-related Ovarian Cancer. *Journal of Cancer Science and Therapy*. 2013;5:409-16.
- [3] Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol*. 2011;5(4):387-93. Epub 2011/08/09.
- [4] AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza<sup>®</sup> 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2018.
- [5] Bowtell DD. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(11):803-8.
- [6] Konstantinopoulos PA, Wilson AJ, Saskowski J, Wass E, Khabele D. Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) enhances olaparib activity by targeting homologous recombination DNA repair in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):599-606. Epub 2014/03/19.
- [7] Eoh KJ, Kim JE, Park HS, Lee ST, Park JS, Han JW, et al. Detection of Germline Mutations in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Using Multi-Gene Panels: Beyond BRCA1/2. *Cancer Res Treat*. 2017. Epub 2017/10/12.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [8] Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol.* 2011;29(5):373-4.
- [9] Bowtell DD, Bohm S, Ahmed AA, Aspuria PJ, Bast RC, Jr., Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(11):668-79.
- [10] Mateo J, Moreno V, Gupta A, Kaye SB, Dean E, Middleton MR, et al. An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib. *Target Oncol.* 2016;11(3):401-15.
- [11] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (plus Correction). *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-84. Epub 2017/07/25.
- [12] TESARO UK LIMITED. Fachinformation. Zejula 100 mg Hartkapseln. Stand: November 2017.
- [13] Roche Registration Limited. Fachinformation. Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2017.
- [14] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. 2014.
- [15] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. November 2017.
- [16] Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation. Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2015.
- [17] medac. Fachinformation. Ovostat® 1000/5000 mg. Stand: Juni 2014.
- [18] Pharma Mar SA. Fachinformation. Yondelis 0,25 mg/1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2017.
- [19] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2017.
- [20] Haemato Pharm AG. Fachinformation. Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2013.
- [21] Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation. Alkeran 2 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2017.
- [22] onkovis GmbH. Fachinformation. Epirubicin onkovis 2 mg/ml. Injektionslösung. Stand: Mai 2014.
- [23] Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation. Cisplatin-Lösung Ribosepharm 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
- [24] medac. Fachinformation. Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2017.
- [25] Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan. Stand: Januar 2015.
- [26] medac. Fachinformation. Topotecan medac 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2018.
- [27] Hospira Australia Pty Ltd. Carboplatin - FDA prescribing information, side effects and uses. Revised December 2017.
- [28] McGuire Wr, Markman M. Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care. *British journal of cancer.* 2003;89:S3-S8.
- [29] McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug safety.* 1995;13(4):228-44.

- [30] McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(1):10-6. Epub 2009/01/14.
- [31] Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer treatment reviews.* 2007;33(1):9-23.
- [32] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society.* 1971;93(9):2325-7.
- [33] Guastalla J, Pujade-Lauraine E, Weber B, Cure H, Orfeuvre H, Mousseau M, et al. Efficacy and safety of the paclitaxel and carboplatin combination in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma A multicenter GINECO (Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens) phase II study. *Annals of oncology.* 1998;9(1):37-43.
- [34] Pitakkarnkul S, Tangjitgamol S, Srijaipracharoen S, Manusirivithaya S, Pataradool K, Prutthiphongsit W, et al. Treatment Outcomes of Paclitaxel for Refractory or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer Patients in Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2013;14(4):2421-7.
- [35] Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel–carboplatin versus paclitaxel–carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute.* 2004;96(22):1682-91.
- [36] Chanpanitkitchot S, Tangjitgamol S, Khunnarong J, Thavaramara T, Pataradool K, Srijaipracharoen S. Treatment outcomes of gemcitabine in refractory or recurrent epithelial ovarian cancer patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP.* 2014;15(13):5215-21.
- [37] Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(6):890-6.
- [38] Lorusso D, Di Stefano A, Fanfani F, Scambia G. Role of gemcitabine in ovarian cancer treatment. *Annals of Oncology.* 2006;17(suppl 5):v188-v94.
- [39] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Journal of clinical oncology.* 2010;28(20):3323-9.
- [40] Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *British journal of cancer.* 2012;107(4):588-91.
- [41] Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(29):4699-707.
- [42] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-45. Epub 2012/04/25.
- [43] Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Presented in parts at German Cancer Conference 2014 and AGO State of the Art Meeting 2017. 2017.
- [44] HAEMATO PHARM AG. Fachinformation. Cisplatin-HAEMATO 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2012.
- [45] TEVA GmbH. Fachinformation. Eto-GRY<sup>®</sup> 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2016.
- [46] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Epub 2013/10/23.
- [47] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. 2013(135).
- [48] Alberta Health Services. Clinical practice guideline GYNE-005: Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, and primary peritoneal Cancer. 2013.
- [49] Armstrong DK, Spriggs D, Levin J, Poulin R, Lane S. Hematologic safety and tolerability of topotecan in recurrent ovarian cancer and small cell lung cancer: an integrated analysis. *The oncologist.* 2005;10(9):686-94.
- [50] Garst J. Safety of topotecan in the treatment of recurrent small-cell lung cancer and ovarian cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(1):53-62.
- [51] European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Yondelis Trabectedin. EMA/262441/2015 EMEA/H/C/000773. 2012.
- [52] Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2015;5(11):1137-54.
- [53] McLachlan J, George A, Banerjee S. The current status of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Tumori.* 2016;102(5):433-40.
- [54] AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza<sup>®</sup> 50 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2018.
- [55] G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 17. November 2017. In Kraft getreten am 13. März 2018.