

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Rucaparib (Rubraca®)*

Clovis Oncology Germany GmbH

**Modul 2**

**A/B**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.02.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</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 .....	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	20
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	21

**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 .....	19
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	20

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Basen-Exzisions-Reparatur (BER) modifiziert nach Konecny und Kristeleit (14).....	9
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination modifiziert nach Konecny und Kristeleit (1) sowie Curtin 2013 (20). ....	10
Abbildung 2-3: Schematische Darstellung der Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels alternativer Reparaturmechanismen modifiziert nach Konecny und Kristeleit (14).....	11
Abbildung 2-4: Schematische Darstellung des therapeutischen Angriffspunkts von Rucaparib modifiziert nach Konecny und Kristeleit (14). ....	13
Abbildung 2-5: Schematische Darstellung der DNA-Reparaturmechanismen in Zellen mit und ohne BRCA1/2 - Mutationen modifiziert nach Konecny und Kristeleit (14). ....	14
Abbildung 2-6: Serumkonzentration von Rucaparib im Zeitverlauf. ....	16

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADP	Adenosindiphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AP	Apurin oder Apyrimidin
ATM	Ataxia Telangectasia Mutated (mutiertes Ataxia Telangectasia)
ATR	Ataxia Telangiectasia and Rad3 related (Ataxia Telangiectasia und Rad3 verbunden)
AURKA	Aurora Kinase A (Aurora-Kinase A)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BER	Base excision repair (Basen-Exzisions-Reparatur)
BRCA	BReast CAncer associated gene (Brustkrebsgen)
BRCA1, BRCA2	BReast CAncer 1, BReast CAncer 2 (Brustkrebsgen 1, Brustkrebsgen 2)
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EMSY	BRCA2 interacting transcriptional repressor (BRCA2-interagierender transkriptioneller Repressor)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
FANCA	Fanconi anaemia, complementation group A (Fanconi anaemia, Ergänzungsgruppe A)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)
HR	Homologe Rekombination
LOH	Loss Of Heterozygosity (Verlust der Heterozygotität)
MMEJ	Microhomology-Mediated-End-Joining (Microhomologie-vermittelte Endverbindungen)
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NCT	National Clinical Trial Number (Nationale Klinische Versuchsnummer)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

NHEJ	Non-Homologous-End-Joining (Die nichthomologe Endverbindung)
PALB2	Partner AND Ligand of BRCA2 (Partner und Ligand von BRCA2)
PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase
PARPi	PARP-Inhibitor
PLD	Pegyliertes Liposomales Doxorubicin
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on Chromosome 10 (Phosphatase- und Tensinhomolog auf Chromosom 10 gelöscht)
PZN	Pharmazentralnummer
RAD51	DNA-bindendes Protein
RAD52	Rekombinationsprotein
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SmPC	Summary of Product Characterization (Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels)
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen (Klassifikation)

## 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 0); 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>Rucaparib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Rubraca®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX55</b>

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 (gemäß der aktuellen Version des EPAR (1))

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15235890	EU/1/17/1250/001	200 mg	Flasche mit 60 Filmtabletten
15235915	EU/1/17/1250/002	250 mg	Flasche mit 60 Filmtabletten
15235921	EU/1/17/1250/003	300 mg	Flasche mit 60 Filmtabletten

### 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.*

Rucaparib (Rubraca®) ist ein oral verabreichter Wirkstoff aus der Klasse der Poly-(ADP-Ribose) Polymerase (PARP)-Inhibitoren. In Indikation A ist Rubraca® zugelassen als „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinempfindlichem, rezidivierendem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.“

In Indikation B (Erhaltungstherapie) ist Rubraca® zugelassen als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinempfindlichem, rezidivierendem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“

In beiden Indikationen wird Rucaparib zweimal täglich oral eingenommen (morgens und abends je zwei Tabletten à 300 mg).

Das Ovarialkarzinom und die Karzinome der Eileiter (Tuben) und des Peritoneums werden nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse aufgrund ihres gleichen epithelialen Ursprungs, der vergleichbaren Molekularpathologie und klinischen Charakteristika als eine Tumorentität verstanden, da sich alle serösen Tumore des kleinen Beckens von den Tuben ableiten lassen (2). Diese Klassifikation entspricht ebenfalls der aktualisierten FIGO- (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)- sowie TNM (Tumor, Nodus, Metastasen)-Klassifikation und den aktuell geltenden Leitlinien, in denen *high-grade* seröse Karzinome dieser drei anatomischen Regionen als eine Erkrankung dargestellt werden (3-5).



*Genetisch bedingte Defekte in DNA-Reparaturmechanismen erhöhen das Risiko der Entstehung maligner Ovarialkarzinome*

Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke. Es stellt nach Brustkrebs die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (3), die insgesamt 3,25% aller malignen Neoplasmen bei Frauen und 5,3% aller Krebssterbefälle in Deutschland ausmacht (6). Durch den anfänglich symptomfreien bzw. nur unspezifisch symptomatischen Verlauf der Erkrankung wird die richtige Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Stadien (60% im Stadium T3) gestellt. Zu diesem Zeitpunkt ist eine kurative Therapie oft nicht mehr möglich. Nach Erstdiagnose erhalten die Patientinnen eine operative Tumoresektion und eine meist Platin-basierte Erstlinientherapie. Danach erleiden sie häufig lebenslang wiederkehrende Rezidive. Diese werden, angepasst an die Eigenschaften des Tumors und die Präferenz der Patientin, mit intensiven, Platin-basierten oder nicht-Platin-basierten (Kombinations-) Therapien behandelt. Dennoch zeigt das Ovarialkarzinom im Vergleich zu anderen gynäkologischen Krebserkrankungen eine schlechtere Prognose: Das absolute 5-Jahres-Überleben bei Ovarialkarzinomen liegt weltweit bei durchschnittlich 20% und in Deutschland bei etwa 37% (3, 6), während beispielsweise das absolute 5-Jahres-Überleben bei Gebärmutterhalskrebs bei 65% und bei Brustdrüsenkrebs bei 79% liegt (6). Die Erkrankungsraten beim Ovarialkarzinom steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 70 Jahren (6).

Trägerinnen einer BRCA-Mutation weisen ein genetisch bedingtes erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Ovarialkarzinomen und damit verbunden auch ein früheres Erkrankungsalter auf (7-9). Diesem erhöhten Risiko zur Entstehung von Ovarialkarzinomen liegt ein genetisch bedingter Ausfall eines DNA-Reparaturmechanismus zugrunde, der mit einer verstärkten Metastasenbildung und erhöhten Aggressivität des Tumors assoziiert ist (10, 11). Die Relevanz von DNA-Reparaturmechanismen zur Erhaltung genomischer Integrität und die potentiellen Folgen ihres Ausfalls in Bezug auf Krebsentstehung werden im Folgenden näher erklärt.

*DNA-Reparaturmechanismen beheben DNA-Schäden und erhalten die genomische Integrität. Der Ausfall bestimmter Reparaturmechanismen kann das Krebsrisiko erhöhen.*

Wie von Hanahan und Weinberg 2011 beschrieben, zeichnet sich Krebs durch folgende Kerneigenschaften aus: eine verlängerte Aktivierung proliferativer Signalwege, das Umgehen von wachstumssupprimierenden Faktoren des Immunsystems, die Bildung von Metastasen und aktive Invasion umliegender Gewebe, sowie die Induktion von Angiogenese. Vor allem aber widersetzen sich Tumorzellen in ihrer replikativen Unsterblichkeit dem natürlichen Zelltod (12). Verschiedenste endo- und exogene Faktoren können die Akkumulation zufälliger Mutationen und eine chromosomale Reorganisation hervorrufen, welche zu genomischer Instabilität und Mutabilität und letztendlich zur Entwicklung der pathologischen Eigenschaften von Tumorzellen führen können (12). Körperzellen verfügen jedoch über eine Vielzahl von Mechanismen zur Erkennung und Reparatur veränderter oder geschädigter DNA, die dem Erhalt der genomischen Integrität dienen und damit der Entwicklung von Tumorzellen entgegenwirken. Zu den essentiellen Komponenten dieser Erhaltungsmaschinerie gehören DNA-Damage Response Systeme. Diese bestehen aus sensorischen Proteinen, die induzierte

genetische Schäden erkennen, sowie verschiedenen Reparaturmechanismen, wie der Basen-Exzisions-Reparatur (BER) und der homologen Rekombination (HR) (13).

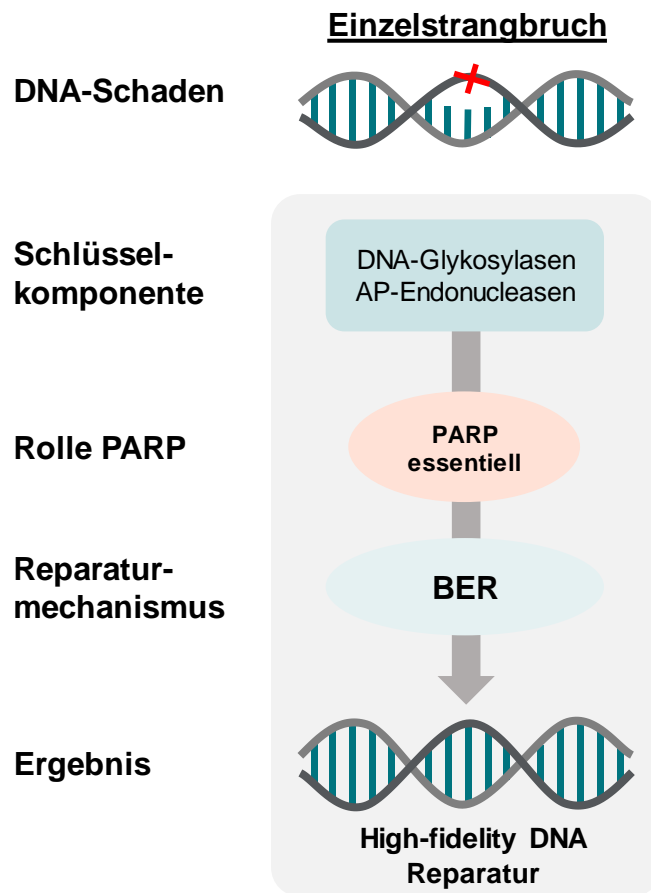


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Basen-Exzisions-Reparatur (BER) modifiziert nach Konecny und Kristeleit (14).

Täglich entstehen aufgrund reaktiver endogener Metabolite oder spontanem DNA Zerfall tausende Läsionen in der DNA. Sind einzelne Basen mutiert oder beschädigt, kann dies zum Bruch eines der beiden DNA-Stränge führen (Einzelstrangbruch) (15). Solche **Einzelstrangbrüche** der DNA werden unter anderem mittels der **BER** repariert: Die geschädigte Base wird ausgeschnitten. Nachfolgend wird eine korrekte Base unter Vorlage des Schwesterstranges synthetisiert und eingesetzt (13, 16). Schlüsselkomponenten der BER sind DNA-Glykosylasen, welche die geschädigte Base ausschneiden, und AP-Endonucleasen, welche das Einfügen der neu synthetisierten, korrekten Base vorbereiten (Abbildung 2-1). Beim Austausch der geschädigten Basen während der BER spielen zudem PARPs eine tragende Rolle (13, 16). Sie erkennen den Einzelstrangbruch, werden dadurch aktiviert und binden an die DNA-Bruchstelle. Daraufhin aktivieren sie durch Poly-ADP-Ribosylierung weitere Proteine, die als Teil eines enzymatisch aktiven Multiproteinkomplexes (17) die korrekte Base einfügen

und den Einzelstrangbruch fehlerfrei beheben (Abbildung 2-1). Die Familie der PARPs besteht aus insgesamt 18 Proteinen, von denen PARP-1 und PARP-2 aktiv an der Bildung des Reparaturkomplexes beteiligt sind.

Trifft die Replikationsgabel (DNA-Abschnitt, der nach dem Auftrennen des Doppelstrangs entsteht) auf einen Einzelstrangbruch und dieser wurde nicht repariert, können diese während der Zellteilung zu Doppelstrangbrüchen führen (18).

**Doppelstrangbrüche** können unter anderem durch **HR** repariert werden (16). Hierbei dient der Doppelstrang des unbeschädigten Chromatids als Vorlage (19). Wesentliche Komponenten der HR sind regulatorische Proteine wie BRCA1 und BRCA2 (16). Aber auch andere Proteine wie RAD51, ATR und ATM wirken modulierend auf die HR (14, 16). PARPs nehmen bei der HR eine unterstützende Rolle ein (Abbildung 2-1). Die HR gewährleistet eine vollständige, fehlerfreie Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (Abbildung 2-2).

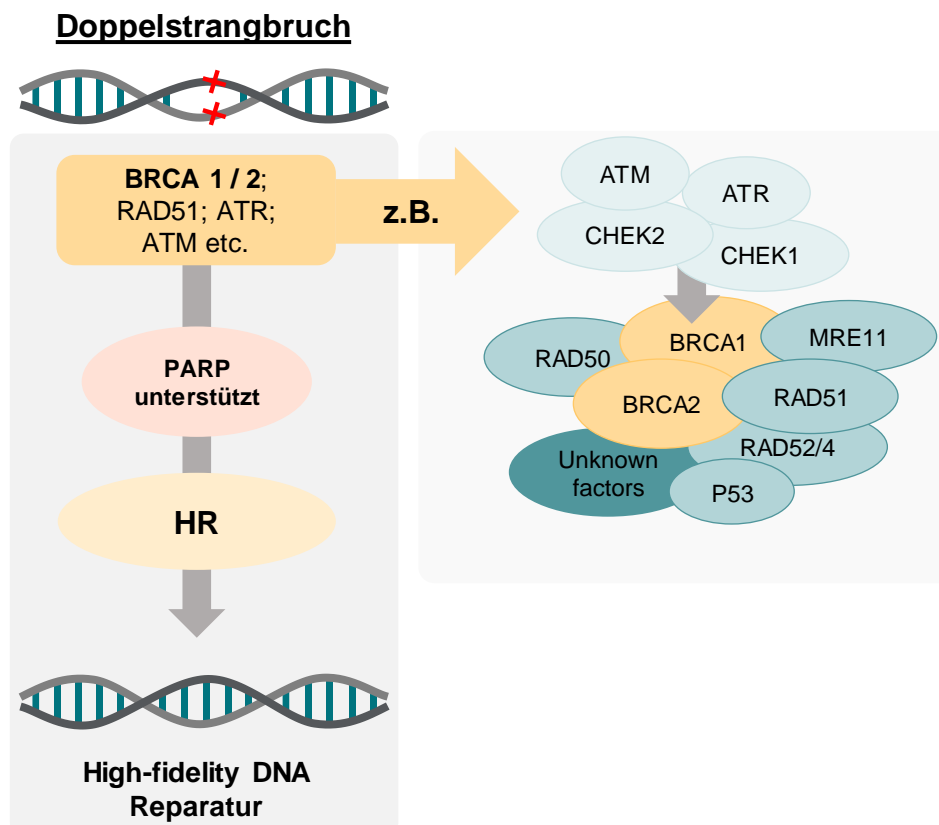


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination modifiziert nach Konecny und Kristeleit (1) sowie Curtin 2013 (20).

*Verschiedene (epi-)genetische Ursachen können HR-Defekte oder den Ausfall der HR verursachen. Treten dann alternative, fehleranfällige Reparaturmechanismen in Kraft, birgt dies das Risiko der Akkumulation kanzerogener Mutationen.*

Ist durch eine Loss-of-Function-Mutation die Genfunktion der *BRCA1* oder *BRCA2* Gene (kurz: BRCA-Mutation) gestört, kann nicht ausreichend oder kein funktionelles Protein synthetisiert werden und es kommt zu einem partiellen oder kompletten Ausfall der HR (HR-Defizienz) und damit zu einer fehlerhaften Doppelstrang-Reparatur (21). Neben einer BRCA-Mutation kann eine HR-Defizienz zudem durch Mutationen anderer HR-assoziiierter Gene (z.B. *RAD51*, *ATR*, *ATM*, *EMSY*, *PALB2*, *PTEN*, *AURKA*) hervorgerufen werden (16, 22-28).

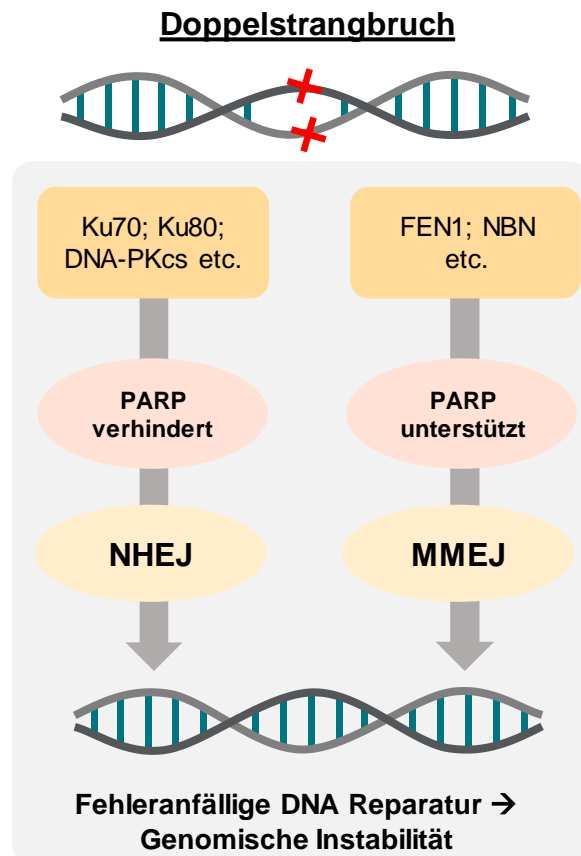


Abbildung 2-3: Schematische Darstellung der Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels alternativer Reparaturmechanismen modifiziert nach Konecny und Kristeleit (14).

Dies resultiert ebenfalls aus einer fehlerhaften Doppelstrangbruch-Reparatur und führt zur Ausprägung ähnlicher biologischer und klinischer Charakteristika wie bei Vorliegen einer BRCA-Mutation. Das sogenannte BRCAness-Phänomen ist ebenso wie die BRCA Mutation mit einer erblichen Veranlagung und einem erhöhten Risiko der Entstehung von Ovarialkarzinomen verbunden (7-9, 16, 21, 29, 30). Die Ursache ist, dass bei einer HR-Defizienz, alternative, fehleranfällige DNA-Reparaturmechanismen, wie das „Non-homologous end joining“ (NHEJ) (31) oder das „Microhomology-mediated end joining“ (MMEJ), die Reparatur von Doppelstrangbrüchen übernehmen (31) (Abbildung 2-3). Entstehen während der Doppelstrangbruchreparatur Fehler, kann daraus eine erhöhte genomische Instabilität und der Akkumulation kanzerogener Mutationen entstehen, mit der möglichen Folge einer malignen Zellentartung (16, 32).

HR-Defizienzen können sowohl durch somatische (7, 33) als auch durch Keimbahnmutationen bedingt sein (23). Liegt eine Keimbahnmutation vor, so tritt die HR-Defizienz in jeder Körperzelle auf. Träger einer Keimbahnmutation sind meist heterozygot. Dies bedeutet, dass neben der mutierten Genkopie eine funktionelle Genkopie verbleibt, mittels derer eine hinreichende Genfunktion aufrechterhalten werden kann (partielle HR-Defizienz). Neben genetischen Mutationen kann eine HR-Defizienz aber auch durch epigenetisches *Silencing* (Reduktion der Genexpression z. B. aufgrund einer Promotermethylierung) von bspw. *BRCA1* verursacht werden. Auch die Hochregulation transkriptioneller Suppressoren oder bestimmter microRNAs kann eine HR-Defizienz bedingen (16). Tritt zusätzlich zu einer heterozygoten (Keimbahn-) Mutation eine somatische Mutation oder eine epigenetische Inaktivierung der funktionellen Kopie („*second hit*“) auf, führt dies zu einem vollständigen Verlust der HR-Genfunktion und damit zu einem vollständigen Ausfall der HR (vollständige HR-Defizienz). Dies kann entsprechend der „Two-Hit-Hypothese“ die Entstehung von Tumoren induzieren (34), da in diesem Fall ausschließlich fehleranfällige Reparaturmechanismen wie das NHEJ in Kraft treten. Diese Hypothese bestätigend weisen viele Tumore einen lokus-spezifischen Verlust der Heterozygotie (*Loss of heterozygosity* (LOH)) in BRCA-Genen oder anderen HR-assoziierten Genen auf (35), der eine solche vollständige HR-Defizienz hervorruft.

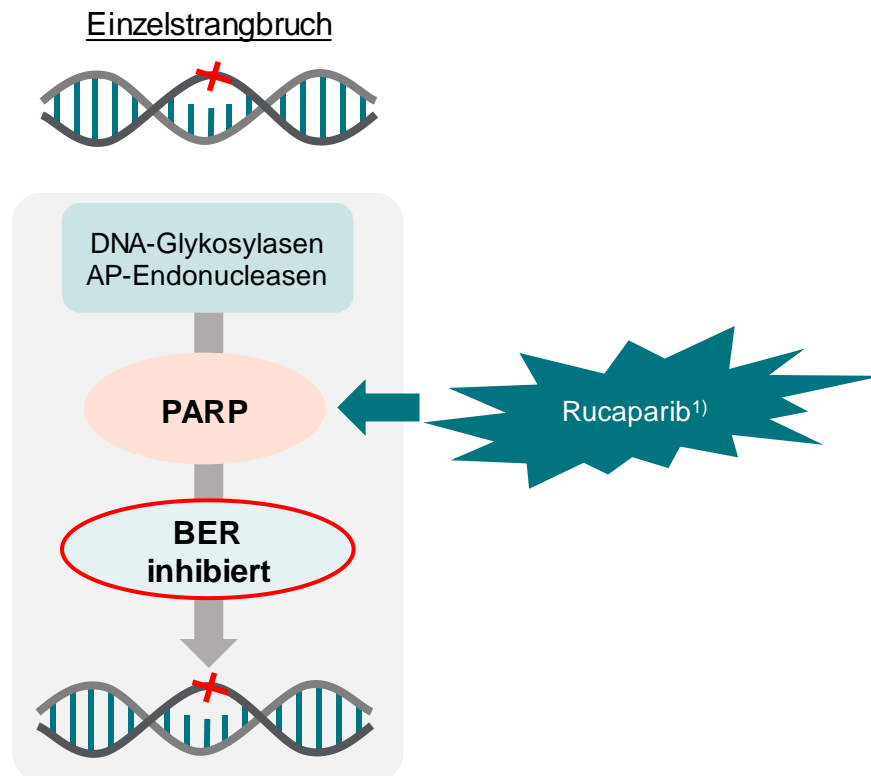
*Das Konzept der synthetischen Letalität kann beim HR-defizienten Ovarialkarzinom therapeutisch genutzt werden (Einführung)*

Eine HR-Defizienz ist aber nicht nur mit einem erhöhten Risiko der Entstehung von Ovarialkarzinomen assoziiert, sondern auch mit einer erhöhten Sensitivität gegenüber zielgerichteten Therapien, wie PARP Inhibitoren (PARPis), verbunden. Das Vorliegen eines genetisch bedingten HR-Defekts bietet nach dem Konzept der synthetischen Letalität einen therapeutischen Ansatzpunkt, an dem durch Kombination zweier, individuell nicht letaler Mutationen/ Defekte eine Zelle gezielt in den Zelltod gelenkt werden kann (16). Liegt bereits ein Gendefekt vor, kann die synthetische Inhibition des genetischen Gegenparts einen letalen Phänotyp generieren. Im Falle des Ovarialkarzinoms findet dieses Konzept therapeutische Anwendung, indem zusätzlich zu einer genetisch bedingten HR-Defizienz (Defekt in der Reparatur von Doppelstrangbrüchen) die Einzelstrangbruchreparatur mittels BER durch Einsatz eines PARPis, wie Rucaparib, synthetisch/ medikamentös inhibiert wird. Dies resultiert in einer so starken Beeinträchtigung der DNA-Reparatur, dass die (Tumor-)Zelle stirbt, welches im Folgenden näher erläutert wird.

*Rucaparib inhibiert die BER aufgrund von katalytischer PARP-Inhibition und PARP-Trapping*

Rucaparib stellt als PARPi somit eine zielgerichtete Therapie für Patientinnen mit *high-grade* epithelalem Ovarialkarzinom dar. Der Wirkstoff führt zu einer kompetitiven, katalytischen Inhibition von PARPs durch Bindung an deren Nicotinamidadenindinukleotid (NAD)-Bindedomäne (36, 37). Dies verhindert die Rekrutierung weiterer Komponenten des Reparaturkomplexes. Ebenso bewirkt Rucaparib eine Fixierung der PARPs und des angelagerten Multiproteinkomplexes an die Bindungsstelle der DNA (sog. „*PARP trapping*“, sterische Hemmung) (36, 38). Die für die Vollendung der DNA-Reparatur notwendige Dissoziation der PARPs und des Reparaturkomplexes vom DNA-Strang wird so verhindert und

der Einzelstrangbruch bleibt bestehen. Da PARPs nicht nur an der Bildung des DNA-Reparaturkomplexes während der BER beteiligt sind, sondern zudem andere, weitreichende Funktionen in der Erhaltung chromosomaler Integrität vorweisen (z.B. HR, NHEJ) (39, 40), bewirkt Rucaparib auch die Inhibition anderer Reparaturmechanismen.



<sup>1)</sup> Rucaparib bindet an die PARPs, verhindert durch katalytische Inhibition poly ADP-Ribosylierung und führt infolgedessen zu *PARP trapping*. Dies resultiert in der Inhibition der BER und anderer Reparaturmechanismen.

Abbildung 2-4: Schematische Darstellung des therapeutischen Angriffspunkts von Rucaparib modifiziert nach Konecny und Kristeleit (14).

Rucaparib inhibiert, wie in Abbildung 2-4 dargestellt, den DNA-Reparaturmechanismus der BER, woraufhin es zur Akkumulation von Einzelstrangbrüchen und in deren Folge von Doppelstrangbrüchen kommt. Ist eine Zelle in der Lage, Doppelstrangbrüche zu reparieren, führt die Behandlung mit Rucaparib nicht zum Tod der Zelle (Abbildung 2-5a). Dies ist der Fall bei intakter HR-Funktion oder nur partiell vorliegender HR-Defizienz, wie bspw. in den normalen Körperzellen von Patientinnen mit heterozygoter BRCA-Keimbahnmutation.

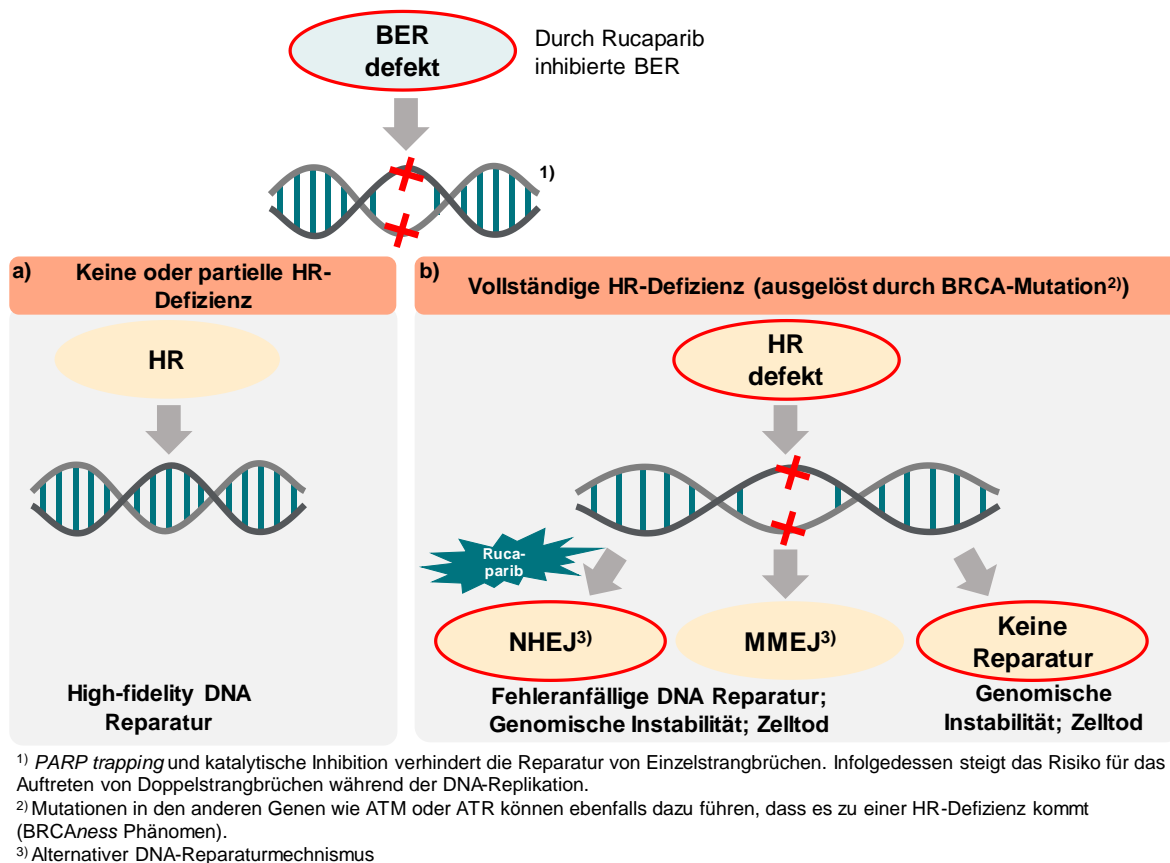


Abbildung 2-5: Schematische Darstellung der DNA-Reparaturmechanismen in Zellen mit und ohne BRCA1/2 - Mutationen modifiziert nach Konecny und Kristeleit (14).

Liegt in Zellen aber eine vollständige HR-Defizienz vor, wie in den Tumorzellen von Patientinnen mit heterozygoter BRCA-Keimbahnmutation und LOH, sind allein fehleranfällige Reparaturmechanismen aktiv oder es kommt zu keiner Reparatur. In diesem Fall wirkt Rucaparib potenziert zytotoxisch und leitet den Zelltod ein (16, 41, 42) (Abbildung 2-5b). Eine erhöhte Rucaparib-induzierte Zytotoxizität bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation wurde zunächst *in vitro* bei Tumorzelllinien (43) nachgewiesen und später in klinischen Studien bestätigt (44, 45). Aufgrund dieses mechanistischen Zusammenhangs wird das Vorliegen einer BRCA-Mutation in der Keimbahn als prädiktiver Biomarker für die Sensitivität gegenüber PARP-Inhibitoren gewertet (46).

Die Wirksamkeit von Rucaparib ist aber auch im Fall einer BRCA-unabhängigen HR-Defizienz nachgewiesen. So wurde beispielsweise in murinen Xenograft-Modellen gezeigt, dass Rucaparib das Tumorwachstum humaner Krebsarten mit und ohne BRCA-Mutation verlangsamt (1). Nachfolgend wurde bspw. in der klinischen Studie ARIEL3 die Wirksamkeit von Rucaparib als Erhaltungstherapie zur Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus, belegt (47). Bei den Patientinnen wurde neben dem Vorliegen einer BRCA1 oder BRCA2-Mutation auch das Vorliegen von Mutationen in 28

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

weiteren, HR-assoziierten Genen (z.B. RAD52, ATM, FANCA, etc.) getestet. Rucaparib Patientinnen ohne Mutation in einem der bekannten HR-assoziierten Genen wurden als Biomarker-negativ bezeichnet. Bei allen Patientinnen, auch den Biomarker-negativen, konnte die Wirksamkeit von Rucaparib anhand eines signifikanten verlängerten progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Placebo-Behandlung nachgewiesen werden. Dies bestätigt eine Wirksamkeit von Rucaparib bei Patientinnen mit und ohne bekannten HR-Defekt (47).

*Anwendung und Pharmakokinetik von Rucaparib*

Nach oraler Einnahme von 80 mg Rucaparib wird es innerhalb von wenigen Stunden freigesetzt und erreicht ein maximales Serumlevel von ca. 100 ng/ml nach ca. 4 Stunden. Im Anschluss sinkt die Serumkonzentration langsam wieder und halbiert sich nach etwa 10 Stunden (Abbildung 2-6) (2, 45, 48). Aus diesem Grund wird Rucaparib von Patienten zweimal pro Tag in 12-stündigen Abständen eingenommen. Die Tagesdosis beträgt dabei 1.200 mg Rucaparib. Bei oraler Gabe von Rucaparib wurde eine starke Inhibition der enzymatischen Aktivität von PARP-1 erzielt. Nach 24 Stunden Behandlung wurde eine mehr als 90%ige mittlere Inhibition von PARP-1 im Vergleich zu vor der Behandlung nachgewiesen (45).

Rucaparib Verabreichung in Dosierungen von 40 bis 500 mg täglich und 240 bis 840 mg 2x täglich zeigten, dass die Plasmalevel von Rucaparib dosisproportional waren. Ein stabiler Stand wird nach einer Behandlungswoche erreicht. Nach zweimal täglicher Einnahme von 600 mg Rucaparib beträgt die mittlere Maximal-Konzentration 1940 ng/ml. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit nach einer einzelnen Dosis von 12 bis 120 mg Rucaparib beträgt 36%, wobei eine Einnahme mit und ohne Nahrung keine klinisch signifikanten Unterschiede zeigt. Rucaparib kann dementsprechend mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. *In vitro* erfolgt die Proteinbindung von Rucaparib zu 70,2% in humanem Plasma. *In vitro* wird Rucaparib vornehmlich durch CYP2D6 und in geringerem Ausmaß durch CYP1A2 und CYP3A4 verstoffwechselt (Biotransformation). In einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit verschiedenen CYP2D6 Phänotypen erkannt. Zudem wurde kein klinisch signifikanter Zusammenhang zwischen der erwarteten *Steady-State Exposure* und dem Alter, der Rasse oder dem Gewicht der Patientinnen festgestellt (49). Rucaparib wurde *in vitro* als potenter Inhibitor von MATE1 und MATE2.K nachgewiesen. Diese Transportproteine vermitteln die Exkretion von Kreatinin aus der Niere. Es wurden keine formalen Studien von Rucaparib bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. In populationsbasierten pharmakokinetischen Analysen zeigte sich allerdings kein relevanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne leichten Leberfunktionsstörungen. Eine Inhibition der Transporter von Dopamin, Norepinephrin oder Serotonin durch Rucaparib wurde nicht festgestellt.



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

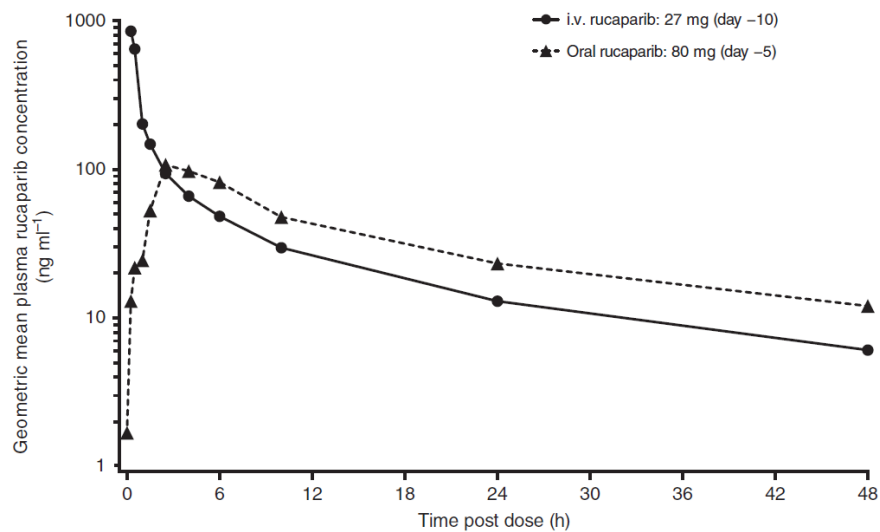


Abbildung 2-6: Serumkonzentration von Rucaparib im Zeitverlauf. Die Serumkonzentration von Rucaparib nach oraler und intravenöser Applikation wurde in einer Phase-I-Studie untersucht (NCT01009190).

*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.*

#### *Indikation A (Behandlung)*

Für die Therapie eines auftretenden Rezidivs bei Patientinnen mit platinempfindlichem Ovarialkarzinom (Indikation A) steht neben den derzeit angezeigten Platin-haltigen Chemotherapien noch kein PARP-Inhibitor auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Rucaparib stellt in dieser Indikation demzufolge als erster Wirkstoff seiner Klasse eine zielgerichtete und neue therapeutische Option dar. Eine Behandlung mit Rucaparib erlaubt, die oft schweren Nebenwirkungen von Kombinations-Chemotherapien, als weitere Therapieoptionen, zu umgehen. Patientinnen mit einem platinempfindlichen Rezidiv eines Ovarialkarzinoms können jedoch generell eine operative Rezidivtherapie mit dem Ziel einer makroskopischen Komplettresektion oder eine Chemotherapie als Behandlung angeboten bekommen. Operative Rezidivtherapien kommen allerdings nicht ohne eine nachfolgende Chemotherapie zum Einsatz. Laut den aktuellen deutschen Leitlinienempfehlungen werden gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Rucaparib als weitere pharmazeutische Therapieoptionen zudem folgende Zytostatika als Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms dargestellt (50):

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- **PLD, Caelyx®** ist in Deutschland zugelassen zur „Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen First-Line-Chemotherapie“(51).
- **Topotecan, Hycamtin®** ist angezeigt als Monotherapie zur „Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie“ (52).

Aufgrund seines Wirkmechanismus stellt Rucaparib im Gegensatz zu den derzeitigen Chemotherapien eine zielgerichtete Therapie dar. Rucaparib inhibiert spezifisch den PARP-vermittelten DNA-Reparaturmechanismus BER und weist eine entsprechend große Wirkung in HR-defizienten Tumorzellen auf (wie bereits anfänglich in Kapitel 2.1.2 beschrieben). Der Wirkmechanismus der genannten Zytostatika beruht auf den antiproliferativen Eigenschaften, deren Effekt auf eine Bindung an die DNA und die dadurch ausgelöste Störung der Zellreplikation zurückgeht.

Der wirksame Bestandteil von **PLD** ist Doxorubicin-HCl, ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum, dessen genauer antitumoraler Wirkungsmechanismus noch nicht bekannt ist. Es wird allgemein angenommen, dass die Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Das ist wahrscheinlich die Folge der Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarten Basenpaaren der DNS-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird (51).

Die Antitumorwirkung von **Topotecan** hängt mit der Hemmung der Topoisomerase-I zusammen, einem Enzym, das an der DNA-Replikation beteiligt ist, indem es die Torsionsspannung von der sich vorwärts bewegenden Replikationsgabel löst. Topotecan hemmt die Topoisomerase-I indem es den kovalenten Komplex aus Enzym und der in die beiden Stränge aufgespaltenen DNA, ein Zwischenprodukt der Katalyse, stabilisiert. Als Folgeerscheinung der Topoisomerase-I-Hemmung in der Zelle entstehen proteinassoziierte Brüche der DNA-Einzelstränge (52).

Für das hier beschriebene Anwendungsgebiet von Rucaparib als „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.“, hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Monotherapie mit Topotecan oder PLD als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (53).

#### *Indikation B (Erhaltungstherapie)*

Bei Patientinnen mit platin sensitivem rezidiertem Ovarialkarzinom besteht die Option eine Erhaltungstherapie anzubieten. Für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen sind in Deutschland bereits zwei weitere Arzneimittel aus der Klasse der PARP-Inhibitoren zugelassen.

Aufgrund seines Wirkmechanismus stellt Rucaparib eine zielgerichtete Therapie dar. Wie bereits beschrieben hemmt Rucaparib durch die katalytische Inhibierung und das *PARP Trapping* spezifisch den PARP-vermittelten DNA-Reparaturmechanismus BER sowie weitere Reparaturmechanismen. Das *PARP Trapping* und die katalytische Inhibition führen infolgedessen zu einem erhöhten Risiko der Entstehung von DNA-Strangbrüchen und weist dadurch eine entsprechend große Wirkung in HR-defizienten Tumorzellen auf. Wie auch Rucaparib sorgen Niraparib und Olaparib als weitere PARP-Inhibitoren durch die Inhibierung der enzymatischen Aktivität der PARPs und eine verstärkte Bildung an PARP-DNA-Komplexen zur Abnahme der genomischen Stabilität innerhalb der Tumorzellen. Die zunehmende genomische Instabilität geht primär mit der Akkumulation von DNA-Schäden, der beginnenden Apoptose und dem daraus resultierenden Zelltod der Tumorzellen einher.

**Niraparib, Zejula®** wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, 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 (54).

**Olaparib, Lynparza® (Hartkapseln)** wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen, epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) (55). **Olaparib, Lynparza® (Filmtabletten)** wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) (56).

In Indikation B ist Rubraca® zugelassen als „Monotherapie für die 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).“ Der gemeinsame Bundesausschuss hat als zweckmäßige Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ festgelegt (53).

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

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

Die Anwendungsgebiete für Rucaparib wurden der Fachinformation entnommen (1).

### 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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*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

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

*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 192.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Administrative Angaben und Informationen zum Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus Zulassungsunterlagen von Clovis Oncology Ireland Limited und der Internetseite der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>). Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus den Zulassungsunterlagen von Clovis Oncology Ireland Limited, sowie aus in einer 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. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels\_kombiniert. 2019.
2. Diebold J. Seröse Tumoren des Ovars. *Der Pathologe*. 2014;35(4):314-21.
3. AWMF. S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1. Leitlinienprogramm Onkologie. 2016;AWMF-Registernummer:032/035OL.
4. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
5. 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.
6. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016. 2016(11. Ausgabe).
7. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654-63.
8. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolnii F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 2000;283(17):2260-5.
9. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92.
10. Gourley C, Michie CO, Roxburgh P, Yap TA, Harden S, Paul J, et al. Increased incidence of visceral metastases in scottish patients with BRCA1/2-defective ovarian cancer: an extension of the ovarian BRCAness phenotype. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2505-11.
11. Sekine M, Yoshihara K, Komata D, Haino K, Nishino K, Tanaka K. Increased incidence of brain metastases in BRCA1-related ovarian cancers. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):292-6.
12. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
13. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009;461(7267):1071-8.
14. Konecny GE, Kristeleit RS. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Br J Cancer*. 2016;115(10):1157-73.
15. Caldecott KW. Single-strand break repair and genetic disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9(8):619-31.
16. Dedes KJ, Wilkerson PM, Wetterskog D, Weigelt B, Ashworth A, Reis-Filho JS. Synthetic lethality of PARP inhibition in cancers lacking BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cell Cycle*. 2011;10(8):1192-9.
17. Morales J, Li L, Fattah FJ, Dong Y, Bey EA, Patel M, et al. Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*. 2014;24(1):15-28.

18. Mehta A, Haber JE. Sources of DNA double-strand breaks and models of recombinational DNA repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(9):a016428.
19. Szostak JW, Orr-Weaver TL, Rothstein RJ, Stahl FW. The double-strand-break repair model for recombination. *Cell.* 1983;33(1):25-35.
20. Curtin NJ. Inhibiting the DNA damage response as a therapeutic manoeuvre in cancer. *Br J Pharmacol.* 2013;169(8):1745-65.
21. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005;434(7035):917-21.
22. Casadei S, Norquist BM, Walsh T, Stray S, Mandell JB, Lee MK, et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. *Cancer Res.* 2011;71(6):2222-9.
23. 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.
24. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet.* 2011;43(9):879-82.
25. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* 2010;42(5):410-4.
26. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, Jonasdottir A, Sigurdsson A, Jonasdottir A, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet.* 2011;43(11):1104-7.
27. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(44):18032-7.
28. Network CGAR. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609-15.
29. Minion LE, Dolinsky JS, Chase DM, Dunlop CL, Chao EC, Monk BJ. Hereditary predisposition to ovarian cancer, looking beyond BRCA1/BRCA2. *Gynecol Oncol.* 2015;137(1):86-92.
30. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(10):814-9.
31. Davis AJ, Chen DJ. DNA double strand break repair via non-homologous end-joining. *Transl Cancer Res.* 2013;2(3):130-43.
32. Ceccaldi R, Liu JC, Amunugama R, Hajdu I, Primack B, Petalcorin MI, et al. Homologous-recombination-deficient tumours are dependent on Poltheta-mediated repair. *Nature.* 2015;518(7538):258-62.
33. Koczkowska M, Zuk M, Gorczynski A, Ratajska M, Lewandowska M, Biernat W, et al. Detection of somatic BRCA1/2 mutations in ovarian cancer - next-generation sequencing analysis of 100 cases. *Cancer Med.* 2016;5(7):1640-6.
34. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell.* 2002;108(2):171-82.
35. Maxwell KN, Wubbenhorst B, Wenz BM, De Sloover D, Pluta J, Emery L, et al. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers. *Nat Commun.* 2017;8(1):319.
36. Shen Y, Aoyagi-Scharber M, Wang B. Trapping Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2015;353(3):446-57.

37. Antolin AA, Mestres J. Linking off-target kinase pharmacology to the differential cellular effects observed among PARP inhibitors. *Oncotarget*. 2014;5(10):3023-8.
38. Murai J, Huang SY, Renaud A, Zhang Y, Ji J, Takeda S, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Molecular cancer therapeutics*. 2014;13(2):433-43.
39. Ame JC, Spenlehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 2004;26(8):882-93.
40. Ray Chaudhuri A, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(10):610-21.
41. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(3):193-204.
42. Her J, Bunting SF. How cells ensure correct repair of DNA double-strand breaks. *J Biol Chem*. 2018.
43. Drew Y, Mulligan EA, Vong WT, Thomas HD, Kahn S, Kyle S, et al. Therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor AG014699 in human cancers with mutated or methylated BRCA1 or BRCA2. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(4):334-46.
44. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1949-61.
45. Drew Y, Ledermann J, Hall G, Rea D, Glasspool R, Highley M, et al. Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Br J Cancer*. 2016;114(7):723-30.
46. George A, Kaye S, Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(5):284-96.
47. Clovis Oncology I. Clinical Study Report CO-338-014 (ARIEL3). 2016.
48. Wilson RH, Evans TJ, Middleton MR, Molife LR, Spicer J, Dieras V, et al. A phase I study of intravenous and oral rucaparib in combination with chemotherapy in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2017;116(7):884-92.
49. Musella A, Bardhi E, Marchetti C, Vertechy L, Santangelo G, Sassu C, et al. Rucaparib: An emerging parp inhibitor for treatment of recurrent ovarian cancer. *Cancer treatment reviews*. 2018;66:7-14.
50. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Kurzversion 2.1. 2017.
51. Janssen-Cilag International NV. Pegyliertes liposomales Doxorubicin. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Dezember 2017). 2017.
52. European Medicines Agency. Hycamtin\_Topotecan\_EPAR-Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand April 2018). 2018.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-137. 2018.
54. Tesaro UK Limited. Niraparib. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln (Stand November 2017). 2017.
55. AstraZeneca. Olaparib. Fachinformation Lynparza™ 50 mg Hartkapseln (Stand Dezember 2014). 2014.
56. AstraZeneca. Olaparib. Fachinformation Lynparza® 100 mg/-150 mg Filmtabletten (Stand Mai 2018). 2014.