

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 08.07.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
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	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	22
2.4 Referenzliste für Modul 2	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	21
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen	8
Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib	10
Abbildung 3: PARP-1 abhängige Schlüsselfunktionen bei der Entstehung von Krebs	11
Abbildung 4: Therapieschema eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AP-2	Activating Protein-2
AR	Androgenrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated Serine/Threonine Kinase
ATP	Adenosinriphosphat
BARD1	BRCA1 Associated RING Domain 1
BER	Basenexzisionsreparatur
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
BRIP1	BRCA1 Interacting Protein C-Terminal Helicase 1
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
CHO-Zellen	Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary Cells)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CXCL1	Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogenrezeptor
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinases
ESB	DNA-Einzelstrangbruch (DNA Single-Strand Break)
ETS	E26 transformation-specific or E-twenty-six
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
MRE11A	DNA Reparatur Protein MRE11A
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NBS1	Nibrin
NFκB	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-cells
OP	Operation
PALB2	Partner And Localizer of BRCA2
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PR	Progesteronrezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
RAD50,51C,51D	DNA Reparatur Protein RAD50, RAD51C, RAD51D
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)

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

Wirkstoff:	Olaparib
Handelsname:	Lynparza® 100 mg bzw. 150 mg Filmtabletten
ATC-Code:	L01XX46
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.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
_ ^a	EU/1/14/959/002	100 mg	Packung mit 56 Filmtabletten (7 Blister)
_ ^a	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)
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 war der erste zugelassene Vertreter einer neuartigen Wirkstoffklasse, der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren und ist bisher für die Behandlung von Patientinnen mit einem rezidierten high-grade epithelialen Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie sowie für Patienten mit HER2-negativem BRCA-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Als oraler Wirkstoff mit einer zielgerichteten Wirkweise ist Olaparib für Patientinnen mit einem neu diagnostizierten fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine zusätzliche individualisierte Therapieoption und trägt zur Verlängerung der Krankheitskontrolle bei.

Die Entstehung von Krebs ist ein multifaktorieller Prozess. Hanahan und Weinberg identifizierten zehn Schlüsselveränderungen, die eine Tumorentstehung auslösen und fördern können. Dazu gehören unter anderem die Aufrechterhaltung der Proliferationssignale, die Fähigkeit Wachstumssuppressoren auszuweichen, Resistenz gegenüber Zelltodsignalen, die Fähigkeit zur unbegrenzten Replikation, die Induktion der Angiogenese, die Aktivierung der Invasion bzw. Metastasierung und die Vermeidung von immunmediierter Zerstörung von Tumorzellen. Diesen Veränderungen liegt, neben vielfältigen Entzündungsprozessen, eine Instabilität des Genoms mit genetischen Abweichungen (z. B. Mutationen) zugrunde, welche für Schlüsselveränderungen verantwortlich sind [1]. Im Verlauf des Zellzyklus treten an Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Molekülen immer wieder Schäden bzw. Fehler auf. Ein erheblicher Anteil an DNA-Schäden ergibt sich aus intrazellulären Prozessen wie Fehlern bei der DNA-Replikation, Desaminierung von Nukleotiden oder der Bildung reaktiver chemischer Verbindungen wie Sauerstoffradikale, die im Rahmen der Energiebereitstellung entstehen und

die Erbinformation im Zellkern und in den Mitochondrien schädigen. Exogene Faktoren wie Strahlen, chemische Noxen oder Viren verursachen ebenfalls Störungen im Erbmateriale [2].

In gesunden Zellen wird die genomische Integrität durch eine Vielzahl von DNA-Reparaturmechanismen gewährleistet, ohne die eine fehlerfreie Replikation der DNA nicht möglich wäre [3]:

- **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**

An der Basenexzisionsreparatur sind PARP-Enzyme als eine große Proteinfamilie, beteiligt [4]. Wird ein DNA-Einzelstrangbruch durch PARP-Proteine erkannt und lokalisiert, erfolgt die Bindung der PARP-Proteine an den DNA-Bruch und durch seine enzymatische Aktivität die Rekrutierung von DNA-Reparaturproteinen. Nach der daraus resultierenden Chromatinmodifikation automodifiziert sich das PARP-Protein und dissoziiert von der DNA, um den Zugang für die Basenexzisionsreparatur-Enzyme zu erleichtern. Im Verlauf wird eine neue korrekte Base im DNA-Strang verknüpft, womit der Einzelstrangschaden wieder behoben ist (Abbildung 1) [5].

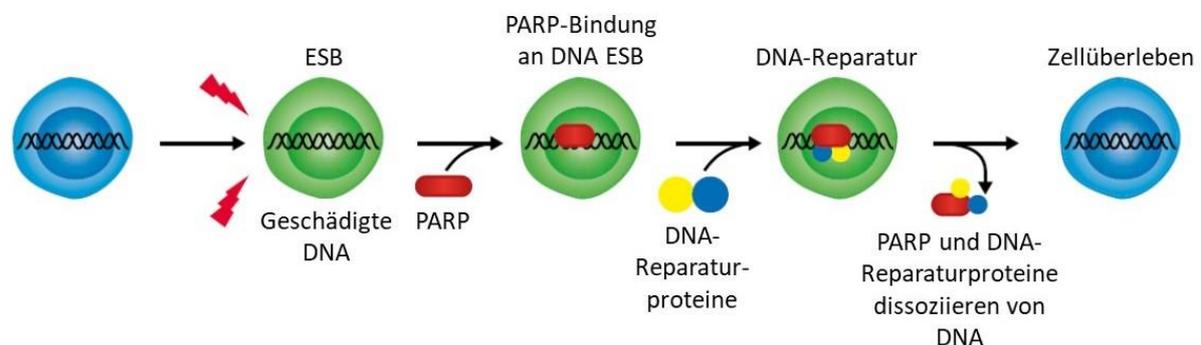


Abbildung 1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen

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 [4].

ESB: DNA-Einzelstrangbruch, PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase, DNA: Desoxyribonukleinsäure.

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 die Reparatur blockiert wird. Treffen bei replizierenden Zellen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies zu Doppelstrangbrüchen [6].

Bei gesunden Zellen werden solche DNA-Doppelstrangbrüche durch die HR repariert. Bei Krebszellen, denen funktionelle Komponenten der HR fehlen, können DNA-Doppelstrangbrüche nicht exakt bzw. nicht wirksam repariert werden. Denn bei Verlust der homologen Rekombination (homologe Rekombinationsdefizienz, HRD), werden alternative, fehleranfällige Mechanismen 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 an DNA-Schäden aufweisen (Prinzip der synthetischen Letalität, siehe Abbildung 2) [7]. Bei Ovarialkarzinomen liegt oft eine HRD vor, da der Defekt dieses essentiellen DNA-Reparaturmechanismus die Tumorentstehung begünstigt [8]. Wichtige funktionelle Komponenten der HR sind die Breast Cancer (BRCA)-Proteine BRCA1 und BRCA2 [9]. Ein vollständiger Ausfall der BRCA-Funktionalität ist nicht kompensierbar. Neben BRCA-Keimbahnmutationen können auch Tumoren mit einer spontanen somatischen BRCA-Mutation oder einer Mutation anderer Gene wie beispielsweise RAD50, RAD51C, RAD51D, PALB2, CHEK2, MRE11A, BARD1, BRIP1, NBS1 oder ATM einen Defekt in der HR aufweisen [10, 11]. Demnach können auch Tumoren ohne nachweisbare BRCA-Mutation auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren ansprechen (sogenannte BRCAness Tumoren) [11].

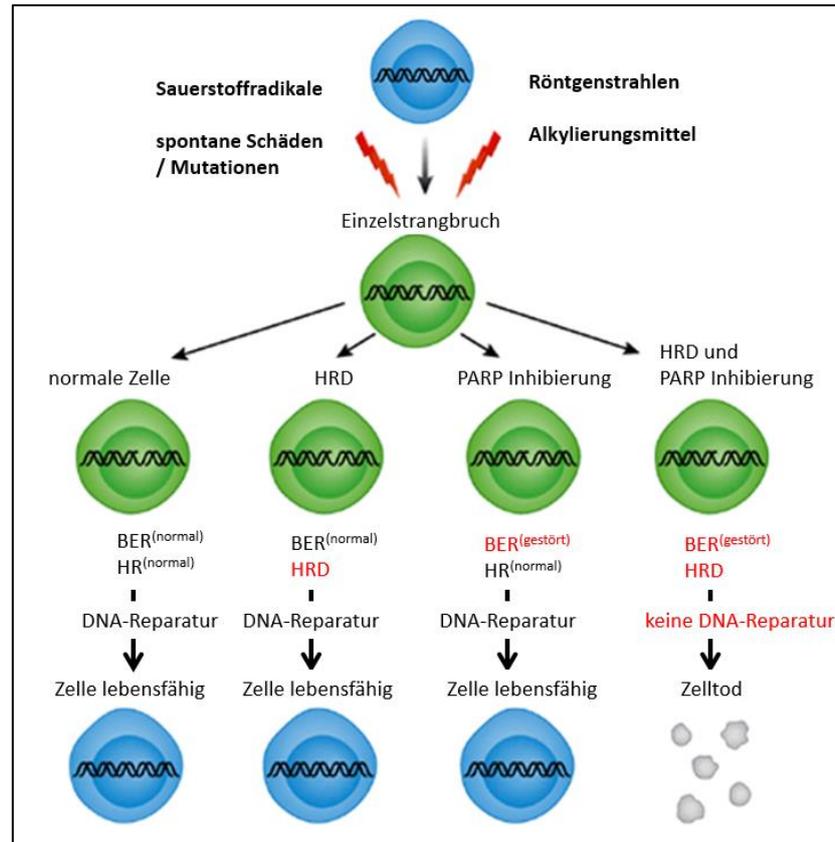


Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib

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 [7].

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

Neben seiner Funktion bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen, spielt PARP bei verschiedenen zellphysiologischen Prozessen eine Rolle, welche eine Tumorentstehung auslösen und fördern können (siehe Abbildung 3). Hierzu zählen unter anderem verschiedene Transkriptionsprozesse, Prozesse der Angiogenese, Hormonsignalwege, Mitose, Apoptose oder Entzündungsprozesse. So aktiviert PARP-1 beispielsweise den Transkriptionsfaktor NF-kB, welcher für die Aktivierung entzündlicher Reaktionen verantwortlich ist [12]. Eine Hemmung von PARP kann daher tumorfördernde Entzündungsreaktionen reduzieren, wodurch Tumorstadium und Metastasierung gehemmt werden.

Die Rolle von PARP in den hier aufgeführten zellphysiologischen Prozessen deutet darauf hin, dass PARP-Inhibitoren nicht nur in Tumoren mit BRCA-Mutation bzw. BRCAness Tumoren wirksam sind. Dies wird dadurch bestätigt, dass auch Tumoren mit funktionaler HR auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren ansprechen [12].

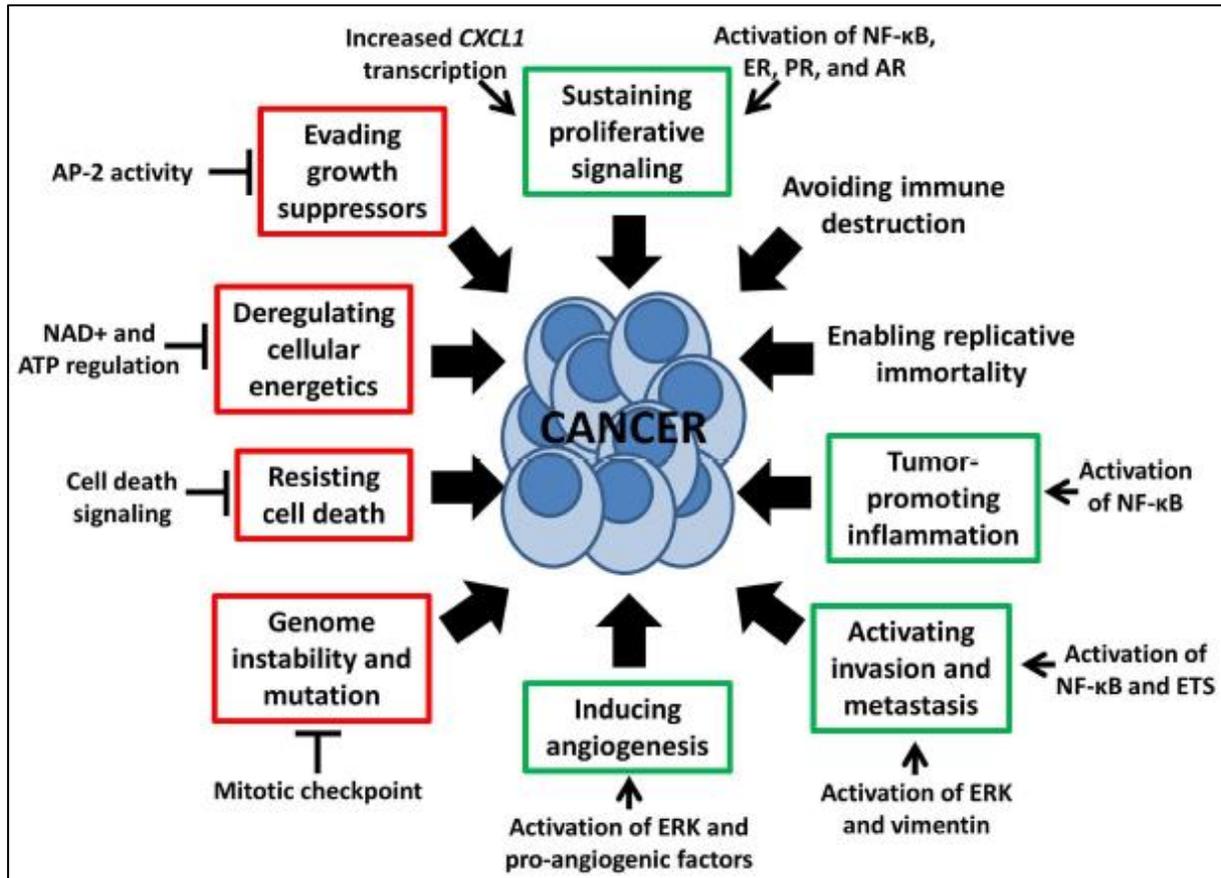


Abbildung 3: PARP-1 abhängige Schlüsselfunktionen bei der Entstehung von Krebs

Inhibierende Prozesse sind rot, stimulierende Prozesse sind grün eingerahmt.

Quelle: [12]

AP-2: Activating Protein-2, AR: Androgenrezeptor, ATP: Adenosintriphosphat, CXCL1: Chemokine (C-X-C motif) ligand 1, ER: Estrogenrezeptor, ERK: Extracellular-signal Regulated Kinases, ETS: E26 transformation-specific or E-twenty-six, NAD: Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, NFκB: Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-cells, PR: Progesteronrezeptor

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. Ein alternatives Vorgehen ist die Gabe einer neoadjuvanten Platin-haltigen Chemotherapie, einer Intervall-Operation und nachfolgender postoperativer Platin-haltiger Chemotherapie. Dieses Vorgehen wird in Deutschland jedoch seltener als die primäre Operation mit nachfolgender Chemotherapie gewählt. Als Erstlinientherapie sind in der Indikation Ovarialkarzinom hauptsächlich zytotoxische Chemotherapeutika zugelassen: Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Melphalan, Paclitaxel und Treosulfan. Keine dieser Therapien ist als Erhaltungstherapie zugelassen [13-19].

Die S3-Leitlinie empfiehlt eine Platin-haltige Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel ggf. zusammen mit Bevacizumab [20]. Platin-basierte Chemotherapien werden in der Regel in dreiwöchigen Behandlungszyklen verabreicht und jeweils am ersten Tag eines Zyklus als Infusion gegeben [20].

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“ [21].

Basierend auf der Zulassung für Olaparib ist eine Erhaltungstherapie für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutiertem, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, die nach einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, indiziert.

Im Folgenden werden die in der Erstlinientherapie eines neu diagnostizierten Ovarialkarzinoms zugelassenen Wirkstoffe unter Bezugnahme auf ihre Wirkmechanismen und den Stellenwert entsprechend der gegenwärtigen Therapieempfehlungen beschrieben. Dabei wird zwischen Platin-basierten primären (Kombinations)chemotherapien und Erhaltungstherapien differenziert.

Zugelassene und gemäß Leitlinie empfohlene Wirkstoffe für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Abbildung 4 zeigt das von der aktuellen S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren empfohlene Therapieschema für Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

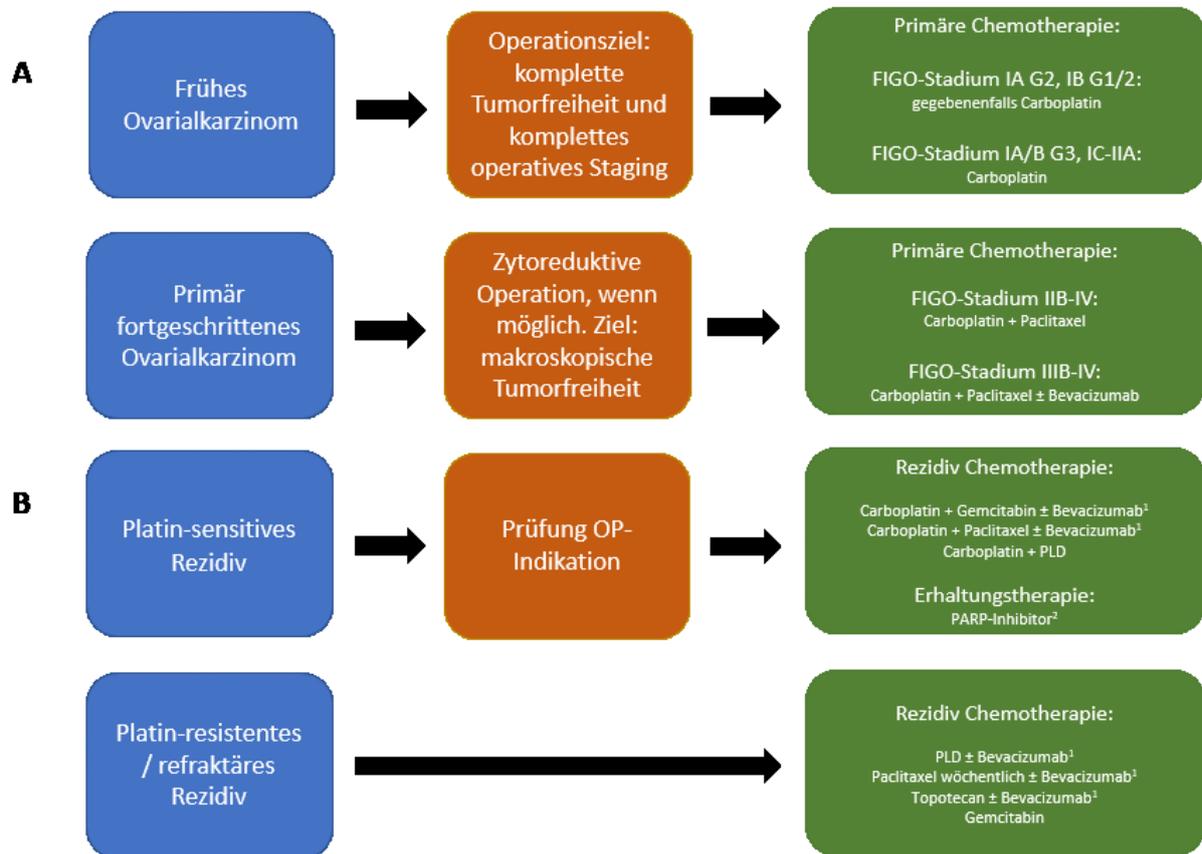


Abbildung 4: Therapieschema eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

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 [21].

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

Carboplatin

Carboplatin ist ein Cisplatin-Abkömmling und enthält ein komplexgebundenes Platin-Atom. Carboplatin ist für die Behandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms zugelassen [17].

Wirkmechanismus

Carboplatin ist ein antineoplastischer Wirkstoff. Man geht davon aus, dass Carboplatin seine zytotoxische Aktivität über eine DNA-Quervernetzungsreaktion entfaltet [17], 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 [17]. 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 Gesichtssedem 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 [17, 22-25]. Über das karzinogene Potenzial von Carboplatin liegen keine Untersuchungen vor, für Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität wurden jedoch karzinogene Wirkungen berichtet [16, 17]. 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 [26]. Paclitaxel ist zur primären Chemotherapie des Ovarialkarzinoms bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung oder einem Resttumor (>1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin angezeigt. [14].

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 Astern der Mikrotubuli während der Mitose [14]. Paclitaxel wird intravenös unter ärztlicher Aufsicht verabreicht. Bei allen Patientinnen hat eine Prämedikation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H₂-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 [14, 27-29]

Carboplatin + Paclitaxel

Zur Erstlinientherapie von fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen (Stadium IIB – IV) werden mehrheitlich Kombinationstherapien eingesetzt. Carboplatin und Paclitaxel stellen derzeit die Standard-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom im Anschluss an die Operation dar.

Die Kombination aus beiden Substanzen ist nach dem Ergebnis einer Meta-Analyse der taxanfreien Platin-haltigen Therapie hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben überlegen [30].

In der Zulassungstudie AGO-Ovar 3 wurde Paclitaxel + Cisplatin mit Paclitaxel + Carboplatin verglichen. Die Rate an Hämatotoxizität war unter Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zu Paclitaxel + Cisplatin erhöht, wohingegen die Rate an gastrointestinalen und neurologischen Toxizitäten verringert war. Die häufigste hämatologische Nebenwirkung (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3/4) im Paclitaxel/Carboplatin-Arm war Neutropenie. Nicht-hämatologische Toxizitäten traten unter Paclitaxel/Carboplatin seltener auf, u. a. Übelkeit, Erbrechen, Ototoxizität, renale Toxizitäten und periphere sensorische Neuropathien. Aufgrund der unter Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Cisplatin + Paclitaxel beobachteten besseren Lebensqualität, wurde Carboplatin die Substanz der Wahl beim Ovarialkarzinom [20, 31].

Zugelassene und gemäß Leitlinie empfohlene Wirkstoffe für die Erhaltungstherapie (ganz oder anteilig¹) des primären fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin[®]) ist ein Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom in den FIGO [Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde]-Stadien IIB, IIC und IV angewendet. Laut aktueller S3-Leitlinie konnte durch die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für 12-15 Monate das progressionsfreie Überleben in zwei Studien signifikant verlängert werden [21]. Die Fachinformation zu Bevacizumab empfiehlt eine Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem

¹ Kein zugelassenes Anwendungsgebiet von Olaparib

was früher eintritt [32]. Da Bevacizumab initial in Kombination mit einer Chemotherapie gegeben und nachfolgend als Monotherapie in der Erhaltungstherapie fortgeführt wird, entspricht das Anwendungsgebiet von Bevacizumab nicht dem 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 Lungenblutungen/Bluthusten beobachtet. Häufig werden Hypertonie, Fatigue oder Asthenie, Diarrhö und Bauchschmerzen beobachtet [32].

Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab

Klinische Studien zeigen, dass die zusätzliche Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate das progressionsfreie Überleben im Vergleich zum Standard-Arm signifikant verlängern kann [21].

In der Studie ICON7 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab mit Carboplatin + Paclitaxel verglichen. Für das Gesamtüberleben konnten lediglich in einigen untersuchten Subgruppen signifikant verbesserte Ergebnisse gezeigt werden (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high-grade-seröser Subtyp). Hinsichtlich der Lebensqualität wurden nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet [33-37]. Insgesamt 66% der Patientinnen berichteten unter Therapie mit Bevacizumab ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) [36]. Neben den für eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel bekannten Nebenwirkungen wurde in dieser Studie ein Anstieg von Blutungen, Hypertonien, thrombolischen Ereignissen und gastrointestinalen Perforationen beobachtet und mit einer Bevacizumab-Behandlung in Verbindung gebracht [36].

Weitere zugelassene (aber nicht empfohlene) Arzneimittel für die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Neben den empfohlenen Therapieoptionen sind weitere Substanzen zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen, spielen jedoch in der klinischen Praxis nur eine untergeordnete Rolle [38]. Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Melphalan und Treosulfan.

Cisplatin

Cisplatin ist in Kombination mit anderen Zytostatika zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO-Stadien IIB-IV) [16]. 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 [16, 25]. Aufgrund dessen wird der Einsatz bei einem Ovarialkarzinom durch die aktuelle Therapieleitlinie explizit nicht empfohlen [20].

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 [16].

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 [16]. 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 [16, 22-25, 39].

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln zur Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zugelassen [18].

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 [18].

Doxorubicin

Doxorubicin ist ein Anthrazyklin-Antibiotikum mit antineoplastischer Wirkung und zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zugelassen [40].

Wirkmechanismus

Durch zytotoxische Wirkmechanismen schädigt Doxorubicin die DNA-Synthese, was Mutagenese und Chromosomenaberrationen zur Folge hat: Die DNA-Interkalation des Doxorubicinmoleküls führt zur Hemmung von RNA- und DNA-Polymerasen durch eine Störung der Basenerkennung und Sequenzspezifität. Zudem kommt es durch die Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA-Helix. Die DNA-Spaltung ist ebenfalls auf die chemische Reaktion mit hochreaktiven Sauerstoffspezies zurückzuführen [40].

Die Behandlung mit Doxorubicin führt oftmals zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, was eine engmaschige Überwachung des Patienten erfordert. Häufige Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, Leukopenie, Sepsis/Septikämie, Kardiotoxizität, hämorrhagische Zystitis, Anorexie und Diarrhö. Übelkeit, Erbrechen und Alopezie treten bei fast allen Patienten auf [40].

Epirubicin

Epirubicin ist in Mono- oder Kombinationsschemata zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zugelassen [15].

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 Ribonukleinsäure (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 [15].

Melphalan

Melphalan wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des Ovarialkarzinoms angewendet [41].

Wirkmechanismus

Melphalan ist ein bifunktioneller alkylierender Wirkstoff. Die Bildung von Carbonium-zwischenstufen aus beiden Bis-2-Chlorethylgruppen ermöglicht die Alkylierung durch kovalente Bindung mit dem Stickstoff in Position 7 des in der DNA enthaltenen Guanins. Durch die so entstandene Quervernetzung der beiden DNA-Stränge wird die Zellreplikation verhindert [41].

Melphalan hat eine stark myelosuppressive Wirkung, weswegen eine sorgfältige Überwachung der Blutwerte zwingend erforderlich ist. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit alkylierenden Substanzen einschließlich Melphalan behandelt wurden, war die Inzidenz von akuter Leukämie im Vergleich zu einer Behandlungsgruppe, die solche Substanzen nicht erhielt, signifikant erhöht. Neben der oftmals zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führenden Knochenmarkdepression, sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Muskelatrophie, Muskelfibrose, Myalgie, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, sowie ein vorübergehendes subjektives Hitzegefühl weitere sehr häufige Nebenwirkungen der Therapie mit Melphalan. Bei hoher Dosis treten zudem Stomatitis und Alopezie sehr häufig auf [41].

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 [19].

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 [19].

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 [19].

ZUSAMMENFASSUNG

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom geht mit hohen Rezidivraten einher. Daher ist die Eröffnung einer neuartigen und zielgerichteten Behandlungsoption zur Verlängerung der Krankheitskontrolle besonders in der ersten Therapielinie von hoher klinischer Relevanz. Der PARP-Inhibitor Olaparib wirkt gezielt und selektiv durch den Effekt der synthetischen Letalität bei mitotischen Zellen mit einer HRD, wie sie in Tumorzellen vermehrt auftritt [7, 42, 43]. Zudem greift Olaparib in verschiedene zellphysiologische Prozesse ein, die eine Tumorentstehung auslösen und fördern können [12]. Olaparib ist eine einnahmefreundliche orale Erhaltungstherapie mit einer bisher von keinem anderen Wirkstoff gezeigten Wirksamkeit in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.

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 ^a
Lynparza [®] (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelial Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	nein	12.06.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen [6].

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.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). ^a	08.05.2018
Lynparza® (Filmtabletten) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.	08.04.2019
<p>a: Das Anwendungsgebiet der Darreichungsform 50 mg Hartkapseln („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“) ist vollständig von diesem Anwendungsgebiet umfasst.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)</p>	

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. Bartram CR. 4.8 DNA-Reparatur. In: Hiddemann W, Bartram CR, Huber H, (Hrsg.). *Die Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
3. Toss A, Cortesi L. Molecular Mechanisms of PARP Inhibitors in BRCA-related Ovarian Cancer. *Journal of Cancer Science and Therapy*. 2013;5:409-16.
4. Dziadkowiec KN, Gasiorska E, Nowak-Markwitz E, Jankowska A. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. *Prz Menopauzalny*. 2016;15(4):215-9.
5. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. PARP inhibitors: the race is on. *Br J Cancer*. 2016;114(7):713-5.
6. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2019.
7. Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol*. 2011;29(5):373-4.
8. 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.
9. Bowtell DD. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(11):803-8.
10. 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.
11. Incorvaia L, Passiglia F, Rizzo S, Galvano A, Listi A, Barraco N, et al. "Back to a false normality": new intriguing mechanisms of resistance to PARP inhibitors. *Oncotarget*. 2017;8(14):23891-904.
12. Weaver AN, Yang ES. Beyond DNA Repair: Additional Functions of PARP-1 in Cancer. *Front Oncol*. 2013;3:290.
13. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation. Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2015.
14. Haemato Pharm AG. Fachinformation. Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2013.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. onkovis GmbH. Fachinformation. Epirubicin onkovis 2 mg/ml. Injektionslösung. Stand: Mai 2014.
16. Hikma Farmacêutica (Portugal). Fachinformation. Cisplatin-Lösung Ribosepharm. Stand: Dezember 2018.
17. medac. Fachinformation. Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2017.
18. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan. Stand: Januar 2015.
19. medac. Fachinformation. Ovastat® 1.000/5.000 mg. Stand: Juni 2014.
20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Januar 2019.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. Stand: April 2018.
22. McGuire WP, Markman M. Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care. *British journal of cancer*. 2003;89:S3-S8.
23. McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug safety*. 1995;13(4):228-44.
24. McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(1):10-6.
25. Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer treatment reviews*. 2007;33(1):9-23.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer - a new standard of care? *Annals of Oncology*. 1999;10(Suppl 1):35-41.
31. du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(17):1320-9.
32. Roche Registration GmbH. Fachinformation. Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

33. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.
34. Burger RA, Brady MF, Rhee J, Sovak M, Kong G, Nguyen H, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;131(1):21-6.
35. Oza A, Cook A, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann J, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):928-36.
36. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.
37. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):236-43.
38. 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“. Presented in parts at German Cancer Conference 2014 and AGO State of the Art Meeting 2017. 2017.
39. Haemato Pharm AG. Fachinformation. Cisplatin-HAEMATO 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2012.
40. Hikma Farmacêutica (Portugal). Fachinformation. Ribodoxo® 2 mg/ml. Stand: August 2018.
41. ratiopharm GmbH. Fachinformation. Melphalan-ratiopharm® 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung. Stand: Juli 2018.
42. 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.
43. McLachlan J, George A, Banerjee S. The current status of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Tumori*. 2016;102(5):433-40.