

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib (Zejula[®])

TESARO Bio Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.10.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Überblick über die zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassenen Substanzen.....	13
Tabelle 2-4: Vergleichende Übersicht pharmakokinetischer Parameter verschiedener PARP-Inhibitoren.....	19
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Auswirkung der PARP-Inhibition auf die Reparatur und Entstehung von DNA-Einzelstrang- bzw. Doppelstrangbrüchen	10
Abbildung 2-2: Strukturformel von Niraparib	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
ATR	Ataxia Telangiectasia and Rad3-related
BER	Basen-Exzisions-Reparatur
BRCA1/2	Breast Cancer 1/2
CHEK1/2	Checkpoint Kinase 1/2
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSS1	Deleted in Split hand/Split foot Protein 1
FANC	Fanconi Anaemia Complementation Group
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
IC ₅₀	half maximal Inhibitory Concentration
LOH	Loss Of Heterozygosity
LST	Large-scale State Transitions
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NBS1	Nijmegen Breakage Syndrome Protein 1
NHEJ	Non-Homologous End-Joining
PARP	Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PZN	Pharmazentralnummer
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktive Sauerstoffspezies)
TAI	Telomeric Allelic Imbalance
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR1/2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1/2

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 0 (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:	Niraparib
Handelsname:	Zejula®
ATC-Code:	L01XX54

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
13722479	EU/1/17/1235/002	100 mg	56 Hartkapseln
13722485	EU/1/17/1235/001	100 mg	84 Hartkapseln
Nicht zutreffend*	EU/1/17/1235/003	100 mg	28 Hartkapseln
* Die europäische Zulassung von Niraparib enthält ebenfalls die Packungsgröße zu 28 Hartkapseln. Diese Packungsgröße wird jedoch nicht vermarktet und ist daher nicht in der Lauer-Taxe verzeichnet.			

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.

Bei Niraparib (Handelsname: Zejula[®]) handelt es sich um einen oral verabreichten Wirkstoff aus der Klasse der Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren, der Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom als Monotherapie eine zielgerichtete Behandlungsoption für die Erhaltungstherapie bietet. Niraparib wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet [1]. Das Ovarialkarzinom wird in diesem Dossier gemeinsam mit Karzinomen der Eileiter (Tuben) und des Peritoneums betrachtet, da inzwischen davon ausgegangen wird, dass sich alle serösen Tumoren des kleinen Beckens direkt oder indirekt von den Tuben ableiten lassen [2]. Entsprechend der aktualisierten FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)- sowie TNM (Tumor, Nodus, Metastasen)-Klassifikation werden Ovarial-, Tuben- und Peritoneal-Karzinome gemeinsam betrachtet und gemäß den aktuellen Leitlinien als eine Erkrankung dargestellt [3-5].

Behandlung des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom, die maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke, stellt mit ungefähr 3,2 % aller bösartigen Neubildungen der Frauen und mit 5,3 % aller Krebssterbefälle nach dem Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar [4; 6]. Da es über einen langen Zeitraum keine oder nur unspezifische Symptome verursacht, wird es in ca. 75 % der Fälle erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Ein kurativer Therapieansatz ist dann oft nicht mehr möglich, so dass die Prognose im Verhältnis zu anderen Krebserkrankungen der Geschlechtsorgane eher schlecht ist [4; 6]. Nach histologisch-morphologischen Kriterien werden verschiedene Tumorentitäten unterschieden. Gering differenzierte seröse Karzinome, zu deren Behandlung Niraparib als Erhaltungstherapie zugelassen ist, gehören dabei zu den hoch-maligen Tumoren, die sich rasch ausbreiten, meist erst spät diagnostiziert werden und

eine schlechte Prognose aufweisen. Das 5-Jahres-Überleben liegt derzeit bei ca. 41 % über alle Stadien hinweg [4].

Wirkmechanismus

Krebs entsteht meist durch eine schrittweise Entwicklung, in deren Verlauf genetische oder epigenetische Veränderungen auftreten, die unkontrolliertes Tumorwachstum ermöglichen. Krebszellen weisen als zugrundeliegende Charakteristik die Entwicklung einer genomischen Instabilität auf, welche durch zufällige Mutationen genetische Diversität fördert und die Entstehung und Anhäufung maligner Transformationen begünstigt [7]. Im gesunden Organismus wird die durch endogene und exogene Faktoren bedrohte genomische Stabilität durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Reparaturmechanismen überwacht. Das humane System zur Reparatur der Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) besteht aus einer Vielzahl von Reparaturmechanismen, die potenziell mutagene DNA-Schäden erkennen, reparieren und somit die genomische Integrität erhalten, darunter als wichtige Komponenten die Basen-Exzisions-Reparatur (BER) und die homologe Rekombination (HR) [8].

Initiiert wird die BER durch DNA-Glykosylasen, eine Enzymklasse, die geschädigte DNA-Basen erkennt und diese durch Hydrolyse der N-glykosidischen Bindung entfernt, so dass ein DNA-Einzelstrangbruch entsteht [9]. Die Enzyme PARP-1 und PARP-2 erkennen über ihre Zink-Finger-Bindungsdomänen DNA-Einzelstrangbrüche und tragen durch enzymatische Aktivierung des BER-Mechanismus und der Bildung eines Multiproteinkomplexes zur DNA-Reparatur bei. PARP-1 wird hierbei die größere funktionelle Bedeutung zugeschrieben [10-12].

Wird der BER-Mechanismus blockiert, muss die Zelle auf alternative Reparaturmechanismen, wie beispielsweise die HR, ausweichen, bei der die sequenzhomologe ungeschädigte DNA der Schwesterchromatiden als Matrize für die Reparatur dient. Bei diesem Reparaturmechanismus spielen die Proteine BRCA1 (Breast Cancer 1) und BRCA2 eine wichtige Rolle. Individuen mit einer loss-of-function-Keimbahnmutation der zugehörigen Gene BRCA1 und/oder BRCA2¹ weisen ein erhöhtes Risiko auf, Brust- und/oder Eierstockkrebs zu entwickeln. Aber auch spontane somatische BRCA-Mutationen können die Tumorentstehung begünstigen [13]. Mutationen verschiedener weiterer Gene können ebenfalls dazu führen, dass Zellen die Fähigkeit zur HR verlieren. Um dieses Phänomen zu beschreiben, wurde der Begriff BRCAness eingeführt [14]. BRCAness ist eine Phänokopie einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation und beschreibt das Auftreten eines Defekts in der HR (Homologe Rekombinations-Defizienz, HRD) in einem Tumor bei gleichzeitiger Abwesenheit einer Keimbahnmutation in BRCA1 oder BRCA2 [15]. Dementsprechend sind bereits in einer Vielzahl von Tumoren somatische Mutationen in Genen, welche in die HR involviert sind, nachgewiesen worden. Zu diesen Genen gehören unter anderem Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM), Ataxia Telangiectasia and Rad3-related (ATR), Checkpoint Kinase 1 und 2 (CHEK1/CHEK2), Deleted in Split hand/Split foot Protein 1 (DSS1), RAD51, Nijmegen Breakage Syndrome Protein 1 (NBS1)

¹ Im Folgenden wird eine loss-of-function-Mutation in einem der BRCA-Gene vereinfachend als BRCA-Mutation bezeichnet.

sowie die Fanconi Anaemia Complementation Group (FANC) Gen-Familie [15]. Gemein ist allen diesen Genen bzw. deren korrespondierenden Proteinen, dass sie an der Regulation der Replikation im Speziellen oder an der Regulation des Zellzyklus im Allgemeinen beteiligt sind. Kommt es nun zu einer loss-of-function- oder – je nach Aufgabe des Proteins – zu einer gain-of-function-Mutation (eine Mutation, die zu einer konstitutiven Aktivierung eines Proteins unabhängig von eventuell gegenläufig gerichteten regulatorischen Signalen führt) in einem dieser Gene, so kann die HR auch mit intakten BRCA-Genen gestört sein. Dadurch können auch Tumorzellen ohne eine nachweisbare BRCA-Mutation auf eine Therapie mit Platin-Salzen oder PARP-Inhibitoren ansprechen.

PARP-Inhibitoren enthalten eine Nicotinamid-Struktureinheit, die dem PARP-Substrat Nicotinamidadenindinukleotid (NAD⁺) ähnelt. Durch die Bindung an die katalytische Region der PARP wird deren enzymatische Aktivität und somit die BER verhindert. Verschiedene PARP-Inhibitoren verhindern außerdem die Dissoziation der PARP-1/2-Enzyme von der DNA (sogenanntes „PARP trapping“). Im Rahmen eines direkten *in-vitro*-Vergleiches verschiedener für den klinischen Einsatz vorgesehener PARP-Inhibitoren zeigte Niraparib das stärkste „PARP trapping“-Potenzial der bisher für die Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms zugelassenen Wirkstoffe [16]. Die Stabilisation des PARP-DNA-Komplexes führt nicht nur dazu, dass Einzelstrangbrüche nicht repariert werden, sondern auch dazu, dass während der DNA-Replikation Doppelstrangbrüche entstehen und sich anhäufen. Die Zellteilung wird verhindert und die Zelle stirbt schließlich ab [11; 17]. Die Fähigkeit von Niraparib, die Dissoziation von PARP-Molekülen von der DNA mit sehr hoher Effektivität zu verhindern, trägt demnach zur Wirksamkeit von Niraparib in Tumoren ohne BRCA-Mutation oder mit einem negativen HRD-Test bei.

Dieser Umstand spielt auch eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung der Ergebnisse von kommerziell erhältlichen und in der Praxis angewendeten Testungen auf eine HRD. So testet beispielsweise der „myChoice[®] HRD test“ von Myriad lediglich auf Mutationen in BRCA1, BRCA2 sowie bei 3 Biomarkern, die mit HRD assoziiert sind (LOH (loss of heterozygosity), LST (large-scale state transitions) und TAI (telomeric allelic imbalance) [18]. Da jedoch, wie oben beschrieben, noch zahlreiche weitere Gene in die Regulierung der HR involviert sind, bedeutet ein negatives Testergebnis nicht zwangsläufig, dass eine intakte HR vorliegt. Die Sensitivität eines Tumors gegenüber einer Platin-haltigen Chemotherapie oder PARP-Inhibitoren lässt sich demnach nicht auf Grundlage solcher auf Sequenzierung basierenden HRD-Tests ableiten.

Weiterhin gilt es zu beachten, dass nicht nur Mutationen in einem Gen – also genetische Veränderungen – sondern auch epigenetische Veränderungen eine HRD verursachen können. Die Epigenetik beschreibt Faktoren, welche die Aktivität eines Gens festlegen und so die Genfunktion regulieren. Epigenetische Veränderungen umfassen beispielsweise die Methylierung oder Acetylierung der DNA oder der Histone, welche je nach Gesamtkontext und Zusammenspiel mit weiteren Faktoren eine Aktivierung bzw. Deaktivierung eines Gens bewirken. Die Epigenetik stellt somit eine Möglichkeit dar, außerhalb von Mutation oder Rekombination die Genfunktion zu verändern und diese Veränderung auch zu vererben. Dabei

ist die Veränderung nur phänotypisch, jedoch nicht genotypisch, beispielsweise durch Sequenzierung, zu beobachten, so dass eine HRD – verursacht durch epigenetische Veränderungen – nicht durch klassische Bestimmung des Mutationsstatus erfasst werden kann [19].

Zusammenfassend beinhaltet die HR ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Proteine, wobei außer den bekannten noch weitere Mechanismen zu defekter HR in Ovarialkarzinomzellen führen können [20]. Verfügt die Zelle nicht über einen funktionierenden HR-Mechanismus, muss sie auf den fehleranfälligeren Non-Homologous End-Joining (NHEJ)-Mechanismus zur Reparatur des DNA-Schadens ausweichen. Dies führt zu einer Erhöhung der genomischen Instabilität und Anhäufung von DNA-Schäden [21].

Epitheliale Ovarialkarzinome sind primär durch ein gutes Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie gekennzeichnet, welche ihre Wirksamkeit unter anderem durch die Induktion von DNA-Schäden hervorruft. Der Grund für diese Platin-Sensitivität speziell der high-grade serösen Karzinome liegt häufig in einem Defekt der HR, der in etwa der Hälfte der epithelialen Ovarialkarzinome durch die oben beschriebenen genetischen oder epigenetischen Veränderungen auftritt [20]. Tritt dieser Defekt in einer Zelle in Kombination mit einem zweiten Defekt auf, wird eine sogenannte „synthetische Letalität“ hervorgerufen. Das bedeutet, dass ein Defekt allein nur geringe Auswirkungen auf die Zelle hat, während die Kombination zweier Defekte den Zelltod bewirkt. Diese Verwundbarkeit der Tumorzellen, nicht aber normaler Körperzellen, kann man therapeutisch nutzen. Da die Tumorzellen beim Ovarialkarzinom häufig eine HRD aufweisen, bieten sich PARP-Inhibitoren, welche die BER blockieren, als therapeutische Strategie an. Die Blockade der BER durch PARP-Inhibitoren alleine kann von den Tumorzellen durch alternative Reparaturmechanismen kompensiert werden. Liegt zusätzlich noch eine HRD aufgrund einer Einschränkung der Fähigkeit zum alternativen DNA-Reparaturmechanismus homologe Rekombinations-Reparatur (HRR) vor, resultiert das für die Zelle in einer synthetischen Letalität; sie stirbt schließlich ab. Das Ausweichen betroffener Zellen auf die fehleranfällige NHEJ-Reparatur unter PARP-Inhibition trägt dabei zusätzlich zur zytotoxischen Wirkung der PARP-Inhibitoren auf die Tumorzellen bei (siehe Abbildung 2-1) [20-22].

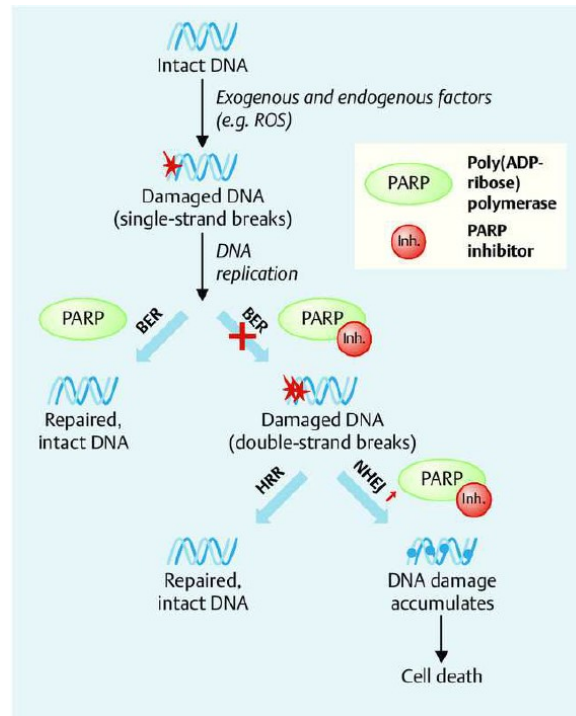


Abbildung 2-1: Auswirkung der PARP-Inhibition auf die Reparatur und Entstehung von DNA-Einzelstrang- bzw. Doppelstrangbrüchen

Quelle: [23]

DNA-Einzelstrangbrüche, verursacht durch exogene oder endogene Faktoren (wie beispielsweise Reaktive Sauerstoffspezies [Reactive Oxygen Species, ROS]) werden mit Hilfe der BER repariert. Die Hemmung des BER-Mechanismus durch PARP-Inhibitoren führt zu DNA-Doppelstrangbrüchen während der DNA-Replikation. In gesunden Zellen werden diese DNA-Doppelstrangbrüche durch den Mechanismus der HR mit sehr geringer Fehlerquote repariert, in Zellen mit defektem HR-Mechanismus wird dieser durch das fehleranfälligere NHEJ ersetzt. Dadurch kommt es in Zellen mit HRD zu einer Anhäufung von DNA-Schäden, was die genomische Stabilität der Zelle beeinträchtigt und bis zum Zelltod führt.

ADP = Adenosindiphosphat; BER = Basen-Exzisions-Reparatur; DNA = Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure); HR = homologe Rekombination; HRD = homologe Rekombinations-Defizienz; HRR = homologe Rekombinations-Reparatur; NHEJ = Non-Homologous End Joining; ROS = Reactive Oxygen Species (Reaktive Sauerstoffspezies)

Der PARP-Inhibitor Niraparib wird zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen angewendet, die nach einem Ovarialkarzinomrezidiv ein Ansprechen auf die Behandlung mit Platin-haltigen Chemotherapeutika gezeigt haben [1]. Historisch ist eine strikte kalendarische Einteilung der Rezidive anhand der Zeit bis zum Progress üblich in „Platin-resistent“ (Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der Platin-haltigen Chemotherapie) bzw. „Platin-refraktär“ (kein Ansprechen auf die Platin-haltige Chemotherapie oder Progression innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie) sowie „Platin-sensibel“ (Rezidiv frühestens 6 Monate nach deren Abschluss). Bei letzterer Kategorie bildet das „partiell Platin-sensibel“ Rezidiv eine Untergruppe (Rezidiv zwischen 6 und 12 Monate nach Abschluss der Platin-haltigen Chemotherapie) [4; 24].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die aktuelle S3-Leitlinie beschreibt diese Einteilung als nicht mehr alleinig ausreichend für zukünftige Therapieentscheidungen, da die Art der Rezidivbehandlung durch verschiedene Faktoren bestimmt wird. Neben der Länge des therapiefreien Intervalls spielen Patientinnenpräferenz, Alter und Belastbarkeit sowie genetische Faktoren, die zurückliegende Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren und tumorbiologische Aspekte eine Rolle. Nichtsdestotrotz wird die Terminologie (Platin-sensibel bzw. -resistent) in der aktuellen Leitlinienfassung weiterhin verwendet und dient vor allem noch der retrospektiven Vergleichbarkeit von Daten. Sowohl die Art der Therapie als auch die Therapieziele sind abhängig von einem Ansprechen des Tumors auf Platin [4].

Während beim Platin-resistenten Rezidiv das Ziel der Behandlung in der Symptomkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität besteht, liegt der Fokus in dem für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet – Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie nach einem Rezidiv – auf einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bzw. auch des Gesamtüberlebens [4].

Das Ziel einer Erhaltungstherapie ist nicht nur die Verlängerung des Gesamtüberlebens, sondern nachgeordnet auch die Verlängerung der Zeit bis zum Progress und damit das Hinauszögern der nächsten belastenden Chemotherapie. Die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Zweitlinien- sowie nachfolgende Behandlungen hängt zum Großteil vom progressionsfreien Intervall nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung ab [3]. Eine Verlängerung des Chemotherapie-freien Intervalls ist daher und auch aufgrund des Hinauszögerns der nächsten Chemotherapie sinnvoll und wünschenswert.

Niraparib ist ein niedermolekularer Wirkstoff (siehe Abbildung 2-2), der PARP-1 und PARP-2 mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (half maximal Inhibitory Concentration, IC₅₀) von 3,8 nM bzw. 2,1 nM selektiv und potent inhibiert [25].

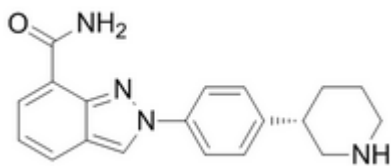


Abbildung 2-2: Strukturformel von Niraparib

Niraparib konnte seine selektive zytotoxische Aktivität in Versuchen mit BRCA1- oder BRCA2-defizienten Zelllinien zeigen. Abgesehen von Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen gibt es zudem Hinweise, dass auch weitere Mutationen, die eine HRD hervorrufen, eine Sensitivität gegenüber PARP-Inhibitoren wie Niraparib vermitteln [26]. Allerdings scheinen Mutationen in HR-Genen weder notwendig noch hinreichend zu sein, um ein Ansprechen auf Niraparib vorherzusagen [27]. Aufgrund der hohen Komplexität biologischer Prozesse kann davon ausgegangen werden, dass derzeit noch nicht alle Mechanismen, die zu einer HRD führen können, erforscht oder verstanden worden sind. Aus diesem Grund bedeutet das Fehlen einer

BRCA-Mutation oder ein negativer HRD-Test nicht, dass die HR intakt ist. So können auch andere, nicht getestete Gene Mutationen tragen oder epigenetische Faktoren eine HRD bedingen [20]. Auf dieser Basis lässt sich auch die Platin-Sensitivität von Tumoren ohne BRCA-Mutation oder mit negativem HRD-Test erklären. Platin-haltige Arzneimittel induzieren Doppelstrangbrüche; die Wirksamkeit einer solchen Therapie ist also von einem in seiner Funktion eingeschränkten DNA-Reparatursystem abhängig. Somit lässt sich schlussfolgern, dass Tumore, welche Platin-sensibel sind – wie im Anwendungsgebiet von Niraparib vorgesehen [1] –, auch auf eine Therapie mit Niraparib ansprechen. In der NOVA-Studie konnte gezeigt werden, dass unabhängig vom BRCA-Mutations- sowie HRD-Status das mittlere progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) unter Niraparib-Behandlung signifikant länger war als im Placebo-Arm [28].

Insgesamt ist festzuhalten, dass der Einsatz der PARP-Inhibitoren im Rahmen einer solchen Erhaltungstherapie in Deutschland mittlerweile zu einem etablierten Standard herangewachsen ist. Dies zeigt sich deutlich in der Aktualisierung der S3-Leitlinie, welche im Januar 2019 veröffentlicht wurde. Basierend auf der zur Verfügung stehenden Evidenz in Form von insgesamt drei Phase-III-Studien mit PARP-Inhibitoren konnte sowohl für die Subgruppe der Patientinnen mit BRCA-Mutation als auch für die der Patientinnen ohne BRCA-Mutation – mit unterschiedlichem Umfang hinsichtlich der Datengrundlage in den einzelnen Studien – ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Patientinnen demonstriert werden. Dies schlägt sich in der entsprechenden Empfehlung der S3-Leitlinie nieder, dass Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Rezidivtherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden sollte [4]. Hierbei ist hervorzuheben, dass eben diese Empfehlung in der klinischen Praxis bereits weitreichend umgesetzt wird und es nur noch eine geringe Rate an Patientinnen gibt, bei denen lediglich das beobachtende Abwarten erfolgt. Zumeist fällt die Entscheidung für das beobachtende Abwarten vermutlich aufgrund eines schlechten allgemeinen Gesundheitszustands oder des aktiven Verzichtes der betroffenen Patientinnen auf eine Erhaltungstherapie zugunsten palliativer Alternativen; genau Daten hierzu liegen jedoch nicht vor.

Die Auswahl zwischen den PARP-Inhibitoren erfolgt auf Basis der Entscheidung des behandelnden Arztes sowie der Patientinnenpräferenz. Hierbei kann z. B. die Häufigkeit der Arzneimitteleinnahme ein ausschlaggebender Faktor sein. Niraparib ist bedingt durch seine lange Halbwertszeit (mittlere terminale Halbwertszeiten Niraparib vs. Rucaparib vs. Olaparib Filmtabletten: 48 – 51 h vs. 25,9 h vs. 15 h) der einzige derzeit zugelassene PARP-Inhibitor zur einmal täglichen Anwendung [1; 29; 30].

Als Klasseneffekt stellen bei allen PARP-Inhibitoren – sowohl im Hinblick auf die derzeit zugelassenen als auch auf die sich im Prozess der Zulassung befindenden – Fatigue und Übelkeit belastende Nebenwirkungen dar. Durch die Einmalgabe kann die Einnahme bewusst am Abend erfolgen, so dass beispielsweise Fatigue und Übelkeit die Patientinnen tagsüber potenziell weniger belasten [1].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Niraparib hat ebenso ein minimales Potenzial für Arzneimittel-Wechselwirkungen. Gemäß Fachinformationen sind keine Dosisanpassungen aufgrund dessen notwendig und auch die Interaktionen mit den entsprechenden Enzymkomplexen wie z. B. Cytochrom P450 oder Efflux- und Uptake-Transporter finden gar nicht oder nur in sehr geringem Maße statt, da Niraparib *in vivo* ein Substrat von Carboxylesterasen und UDP-Glucuronosyl-Transferasen ist [1].

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.

Zur Behandlung des Ovarialkarzinoms im Allgemeinen stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, die meist im Rahmen einer (Platin-haltigen) Chemotherapie eingesetzt werden (siehe Tabelle 2-3). Solange die Patientinnen ein Ansprechen auf eine Platin-haltige Therapie zeigen und keine Kontraindikationen oder eine Überempfindlichkeit dagegensprechen, kommen sie auch bei einem Rezidiv wieder für eine Platin-haltige Behandlung in Frage. Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Rezidivtherapie sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden [4]. Das Ziel einer Erhaltungstherapie ist es, die Zeit bis zur Tumorprogression und somit bis zum Beginn der nächsten belastenden Chemotherapie hinauszuzögern. Das Anwendungsgebiet von Niraparib, die Erhaltungstherapie nach einem Platin-sensiblen Rezidiv [1], überschneidet sich mit denjenigen von Bevacizumab, Olaparib sowie Rucaparib, weswegen sich die folgenden Ausführungen zur Erhaltungstherapie auf diese Substanzen konzentrieren.

Tabelle 2-3: Überblick über die zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassenen Substanzen

Substanz (ATC-Code)	Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Ovarialkarzinoms gemäß Fachinformation
Behandlung des Ovarialkarzinoms	
Bevacizumab (L01XC07)	<p>Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet. (Siehe Abschnitt 5.1.)</p> <p>Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden.</p> <p>Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz (ATC-Code)	Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Ovarialkarzinoms gemäß Fachinformation
	mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). [31]
Carboplatin (L01XA02)	Behandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms als: (a) First-line-Therapie (b) Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben [32]
Cisplatin (L01XA01)	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms. [33]
Cyclophosphamid (L01AA01)	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: (...) Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (...) [34]
Doxorubicin (L01DB01)	Rezidiertes Ovarialkarzinom [35]
Epirubicin (L01DB03)	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: (...) fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (...) [36]
Etoposid (L01CB01)	ETOPOPHOS ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des nicht-epithelialen Ovarialkarzinoms bei Erwachsenen. ETOPOPHOS ist angezeigt für die Behandlung des Platin-resistenten/refraktären epithelialen Ovarialkarzinoms bei Erwachsenen. [37]
Gemcitabin (L01BC05)	Gemcitabin ist in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem epithelialen Ovarialkarzinom, bei Patientinnen mit einem Rezidiv nach einer rezidivfreien Zeit von mindestens 6 Monaten nach einer platinbasierten Erstlinientherapie angezeigt. [38]
Melphalan (L01AA03)	Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom nach Versagen der Standardtherapie. [39]
Paclitaxel (L01CD01)	Zur First-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Paclitaxel onkovis bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs oder einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin indiziert. Zur Second-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Paclitaxel onkovis indiziert für die Behandlung von metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln. [40]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz (ATC-Code)	Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Ovarialkarzinoms gemäß Fachinformation
PLD (pegyliertes liposomales Doxorubicin) (L01DB01)	Caelyx ist indiziert zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie. [41]
Rucaparib (L01XX55)	Rubraca ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem 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. [29]
Topotecan (L01XX17)	Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie. [42]
Trabectedin (L01CX01)	Yondelis in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) wird angewendet bei Patientinnen zur Behandlung eines platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidivs. [43]
Treosulfan (L01AB02)	Ovastat 1000 (5000) mg ist allein oder in der Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen angezeigt in der palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II – IV. Eine Therapie mit Treosulfan allein (Monotherapie) ist angezeigt, wenn eine Kontraindikation gegen Cisplatin besteht. In allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden. [44]
Erhaltungstherapie des Platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	
Bevacizumab (L01XC07)	Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. Die Angaben zur Erhaltungstherapie mit Bevacizumab finden sich unter Abschnitt 4.2 Behandlung des platinsensitiven Rezidivs: Avastin wird entweder in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin über 6 und bis zu 10 Behandlungszyklen oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel über 6 und bis zu 8 Behandlungszyklen und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet. [31]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz (ATC-Code)	Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Ovarialkarzinoms gemäß Fachinformation
Olaparib 100 mg/- 150 mg Filmtabletten (L01XX46)	Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die: <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. • 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). <p>[30]</p>
Olaparib 50 mg Hartkapseln (L01XX46)	Lynparza 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). <p>[45]</p>
Rucaparib (L01XX55)	Rubraca ist indiziert 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). <p>[29]</p>
BRCA = Breast Cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor	

Bevacizumab

Bevacizumab gehört zur Gruppe der Angiogenese-Hemmer. Die Angiogenese ist ein komplexer, durch pro- und anti-angiogene Faktoren regulierter Prozess, bei dem, ausgehend von vorhandenen Gefäßen, neue Blutgefäße gebildet werden [46]. Normales Gewebe ist wie auch Tumore auf die Zufuhr von Nährstoffen und Sauerstoff sowie den Abtransport von Kohlendioxid und metabolischen Abfallstoffen angewiesen [7]. Dies wird im wachsenden Tumor unter anderem durch die Sekretion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) ermöglicht. Bevacizumab bindet selektiv an diesen Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, hemmt dadurch die Bindung von VEGF an dessen Rezeptoren VEGFR1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1) und VEGFR2 auf der Oberfläche von Endothelzellen und unterbindet somit den wachstumsstimulierenden Effekt. Dies reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird [31].

Bevacizumab kann unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus folgendermaßen angewendet werden:

1. in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV und
2. in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten Platin-sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren beziehungsweise auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden.

Für das hier vorliegende Indikationsgebiet maßgeblich ist der Einsatz gemäß Nummer 2. Bevacizumab wird hier über 6 bis zu 10 Behandlungszyklen in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel über 6 bis zu 8 Behandlungszyklen und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet. Erfolgt der Einsatz von Bevacizumab bereits in der Primärbehandlung gemäß Nummer 1 limitiert dies dessen Anwendung entsprechend der Vorgabe der Indikation mit Platin-sensitivem Rezidiv, da hier eine Einschränkung auf noch nicht mit Bevacizumab oder anderen VEGF-Inhibitoren behandelten Patientinnen enthalten ist. Im Rahmen der Primärbehandlung, welche jedoch nicht Gegenstand des hier vorliegenden Indikationsgebietes ist, kann Bevacizumab nach bis zu 6 Behandlungszyklen in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel anschließend als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen angewendet werden [31].

PARP-Inhibitoren

Sowohl Olaparib als auch Rucaparib gehören wie Niraparib zur Klasse der PARP-Inhibitoren und verfügen dementsprechend über einen vergleichbaren Wirkmechanismus. Olaparib und Rucaparib hemmen neben den PARP-Enzymen PARP-1 und -2 auch PARP-3. Olaparib 100 mg/- 150 mg Filmtabletten sind 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 epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom zugelassen, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) aufweisen. Zusätzlich verfügen Olaparib 100 mg/- 150 mg Filmtabletten über die Zulassung als 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) [30]. Olaparib 50 mg Hartkapseln werden 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) [45]. Rucaparib ist als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom zugelassen, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) [29].

Gegenüberstellung der in der Erhaltungstherapie eingesetzten Arzneimittel

Bevacizumab, Olaparib, Rucaparib und Niraparib gehören alle zu den zielgerichteten Therapeutika, die in spezifische Signalwege eingreifen und so das Tumorwachstum hemmen.

Der VEGF-Inhibitor Bevacizumab hemmt die Angiogenese und reduziert so das Tumorwachstum. VEGF spielt vor allem in der Entwicklung und in der pathologischen Angiogenese eine wichtige Rolle, wird aber auch im gesunden erwachsenen Organismus, beispielsweise für die Wundheilung, benötigt. Dementsprechend zeigen sich beim Einsatz von VEGF-Inhibitoren zwar seltene, aber zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie beispielsweise Magen-Darm-Perforationen, Blutungen und arterielle Thromboembolien [31; 47]. Je nach Verlauf der operativen Resektion des Tumors und der Lokalisation des Tumors kann Bevacizumab nicht allen Patientinnen angeboten werden, da es zu Komplikationen der Wundheilung inklusive Blutungen kommen kann [31]. Wie bereits oben ausgeführt, schließt der Einsatz von Bevacizumab in der Primärtherapie dessen weitere Anwendung in folgenden Therapielinien für Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv aus. Da Bevacizumab häufig bereits in der Primärtherapie eingesetzt wird und gemäß Zulassung in der Rezidiv- und Erhaltungstherapie nur bei Patientinnen angewendet werden darf, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor behandelt worden waren, steht diese Behandlungsoption vielen Patientinnen nicht zur Verfügung. Patientinnen, welche für eine Fortführung der Therapie mit Bevacizumab in Frage kommen, haben dementsprechend eine andere Vortherapie erfahren haben als die für Niraparib in Betracht zu ziehenden Patientinnen und somit ist eine Vergleichbarkeit der Daten dieser beiden unterschiedlichen Therapieansätze nicht möglich.

Olaparib, Rucaparib sowie Niraparib gehören zur Klasse der PARP-Inhibitoren, die durch Induktion tumorzellspezifischer synthetischer Letalität das Tumorwachstum hemmen. Für Olaparib 100 mg/- 150 mg Filmtabletten, Rucaparib sowie Niraparib ist ein Nachweis einer BRCA-Mutation für die Behandlung nicht notwendig. Olaparib 50 mg Hartkapseln sind nur für BRCA-mutierte Patientinnen zugelassen. Für deren Anwendung ist dementsprechend eine Untersuchung hinsichtlich der BRCA-Mutation notwendig.

Der wesentliche Unterschied zwischen den PARP-Inhibitoren hinsichtlich des Wirkprinzips liegt in der Hemmung unterschiedlicher PARP-Enzyme. Während Niraparib hochselektiv und stärker als Olaparib und Rucaparib PARP-1 und -2 hemmt, entfalten sowohl Olaparib als auch Rucaparib dafür jedoch eine zusätzliche inhibitorische Wirkung auf PARP-3. Da für das Unterbinden der BER insbesondere die Hemmung von PARP-1 und -2 relevant ist, wirkt

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Niraparib mit einer höheren Selektivität im Vergleich zu den beiden anderen PARP-Inhibitoren [1; 29; 30; 45; 48].

Ergänzend ist hier auch die bereits oben erwähnte deutlich längere Halbwertszeit von Niraparib zu erwähnen, welche – im Zusammenspiel mit der hohen Bioverfügbarkeit – im Gegensatz zu Olaparib und Rucaparib eine einmal tägliche Gabe ermöglicht. Niraparib verteilt sich außerdem sowohl schneller und als auch in einem höheren Maße in Gewebe, so dass von einer schnelleren und länger andauernden Wirkung Niraparibs auf den Tumor ausgegangen werden kann. Auch wird die Konzentration von Niraparib im Tumor nicht durch Efflux-Transporter wie z. B. P-Glykoprotein beeinflusst, welche häufig für die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen verantwortlich sind. Da Niraparib im Gegensatz zu vielen anderen Arzneimitteln nicht von Mitgliedern der Cytochrom P450-Familie, sondern von Carboxylesterasen abgebaut wird, wird das Risiko für Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die zusätzlich zur Behandlung des Tumors bzw. dessen Symptomen oder weiterer unabhängiger Ko-Morbiditäten eingesetzt werden, reduziert.

Tabelle 2-4: Vergleichende Übersicht pharmakokinetischer Parameter verschiedener PARP-Inhibitoren

PARP-Inhibitor	Absorption	Distribution		Metabolismus	Elimination
	F (%)	P_{app} (10^{-6} cm/s)	V_d/F (l)	Hauptenzym	$t_{1/2}$ (h)
Niraparib	73	12 – 18	1074	Carboxylesterase	48 – 51
Olaparib Kapsel	n. a.	4 – 8	167	CYP3A4	11,9
Olaparib Filmtablette	n. a.	n. a.	158	CYP3A4/5	15
Rucaparib	36	6 – 8	113 – 262	CYP2D6	25,9

Quellen: [1; 30; 31; 45]
 F = Bioäquivalenz; P_{app} = scheinbarer Permeabilitätskoeffizient; $t_{1/2}$ = Halbwertszeit;
 V_d/F = Verteilungsvolumen

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-5: 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
Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.	ja	16.11.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Niraparib 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 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Niraparib entnommen [1].

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.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 2.1

Die Informationen zu den Wirkmechanismen der beschriebenen Arzneimittel und zur Erkrankung stammen aus den jeweiligen Fachinformationen sowie aus mittels einer ergänzenden nicht-systematischen Handsuche identifizierten Publikationen und aus Behandlungsleitlinien.

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. TESARO 2019. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln. Stand: Juni 2019.
2. Diebold, J. 2014. Seröse Tumoren des Ovars. *Pathologe*, 35:314.
3. Ledermann, J. A., Raja, F. A., Fotopoulou, C., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N., Sessa, C. & Group, E. G. W. 2013. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi24-32.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) 2019. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0- Januar 2019.
5. Prat, J., Figo Committee on Gynecologic Oncology, 2014. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 124, 1-5.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Robert Koch Institut (RKI) 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Kapitel 3.18 - Eierstöcke (ICD-10 C56).
7. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144, 646-74.
8. Toss, A. & Cortesi, L. 2013. Molecular Mechanisms of PARP Inhibitors in BRCA-related Ovarian Cancer. *Journal of Cancer Science & Therapy*, 5, 409-16.
9. Kim, Y. J. & Wilson, D. M., 3rd 2012. Overview of base excision repair biochemistry. *Current molecular pharmacology*, 5, 3-13.
10. Morales, J., Li, L., Fattah, F. J., Dong, Y., Bey, E. A., Patel, M., Gao, J. & Boothman, D. A. 2014. 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*, 24, 15-28.
11. O'Sullivan Coyne, G., Chen, A. P., Meehan, R. & Doroshov, J. H. 2017. PARP Inhibitors in Reproductive System Cancers: Current Use and Developments. *Drugs*, 77, 113-30.
12. Reinbolt, R. E. & Hays, J. L. 2013. The Role of PARP Inhibitors in the Treatment of Gynecologic Malignancies. *Frontiers in oncology*, 3, 237.
13. Alsop, K., Fereday, S., Meldrum, C., deFazio, A., Emmanuel, C., George, J., Dobrovic, A., Birrer, M. J., Webb, P. M., Stewart, C., Friedlander, M., Fox, S., Bowtell, D. & Mitchell, G. 2012. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 2654-63.
14. Turner, N., Tutt, A. & Ashworth, A. 2004. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nature reviews. Cancer*, 4, 814-9.
15. Lord, C. J. & Ashworth, A. 2016. BRCAness revisited. *Nature reviews. Cancer*, 16, 110-20.
16. Murai, J., Huang, S. Y., Das, B. B., Renaud, A., Zhang, Y., Doroshov, J. H., Ji, J., Takeda, S. & Pommier, Y. 2012. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer research*, 72, 5588-99.
17. Shen, Y., Aoyagi-Scharber, M. & Wang, B. 2015. Trapping Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 353, 446-57.
18. Myriad Genetics 2019. myChoice[®] HRD [Online]. Verfügbar unter: <https://myriad.com/products-services/companion-diagnostics/mychoice-hrd/> [Zugriff am 25.07.2019].
19. Llinas-Arias, P. & Esteller, M. 2017. Epigenetic inactivation of tumour suppressor coding and non-coding genes in human cancer: an update. *Open biology*, 7.

20. Konstantinopoulos, P. A., Ceccaldi, R., Shapiro, G. I. & D'Andrea, A. D. 2015. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer discovery*, 5, 1137-54.
21. Patel, A. G., Sarkaria, J. N. & Kaufmann, S. H. 2011. Nonhomologous end joining drives poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 3406-11.
22. George, A., Kaye, S. & Banerjee, S. 2017. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nature reviews. Clinical oncology*, 14, 284-96.
23. Sehouli, J., Braicu, E. I. & Chekerov, R. 2016. PARP Inhibitors for Recurrent Ovarian Carcinoma: Current Treatment Options and Future Perspectives. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 76, 164-9.
24. Friedlander, M., Trimble, E., Tinker, A., Alberts, D., Avall-Lundqvist, E., Brady, M., Harter, P., Pignata, S., Pujade-Lauraine, E., Sehouli, J., Vergote, I., Beale, P., Bekkers, R., Calvert, P., Copeland, L., Glasspool, R., Gonzalez-Martin, A., Katsaros, D., Kim, J. W., Miller, B., Provencher, D., Rubinstein, L., Atri, M., Zeimet, A., Bacon, M., Kitchener, H. & Stuart, G. C. 2011. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 21, 771-5.
25. Jones, P., Altamura, S., Boueres, J., Ferrigno, F., Fonsi, M., Giomini, C., Lamartina, S., Monteagudo, E., Ontoria, J. M., Orsale, M. V., Palumbi, M. C., Pesci, S., Roscilli, G., Scarpelli, R., Schultz-Fademrecht, C., Toniatti, C. & Rowley, M. 2009. Discovery of 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide (MK-4827): a novel oral poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitor efficacious in BRCA-1 and -2 mutant tumors. *Journal of medicinal chemistry*, 52, 7170-85.
26. Jones, P., Wilcoxon, K., Rowley, M. & Toniatti, C. 2015. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. *Journal of medicinal chemistry*, 58, 3302-14.
27. AlHilli, M. M., Becker, M. A., Weroha, S. J., Flatten, K. S., Hurley, R. M., Harrell, M. I., Oberg, A. L., Maurer, M. J., Hawthorne, K. M., Hou, X., Harrington, S. C., McKinstry, S., Meng, X. W., Wilcoxon, K. M., Kalli, K. R., Swisher, E. M., Kaufmann, S. H. & Haluska, P. 2016. In vivo anti-tumor activity of the PARP inhibitor niraparib in homologous recombination deficient and proficient ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*, 143, 379-88.
28. Mirza, M. R., Monk, B. J., Herrstedt, J., Oza, A. M., Mahner, S., Redondo, A., Fabbro, M., Ledermann, J. A., Lorusso, D., Vergote, I., Ben-Baruch, N. E., Marth, C., Madry, R., Christensen, R. D., Berek, J. S., Dorum, A., Tinker, A. V., du Bois, A., Gonzalez-Martin, A., Follana, P., Benigno, B., Rosenberg, P., Gilbert, L., Rimel, B. J., Buscema, J., Balser, J. P., Agarwal, S., Matulonis, U. A. & Investigators, E.-O. N. 2016. Niraparib

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*, 375, 2154-64.
29. Clovis Oncology 2019. Fachinformation Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019.
 30. AstraZeneca 2019. Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2019
 31. Roche 2019. Fachinformation Avastin®. Stand: April 2019.
 32. Bendalis 2012. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml. Stand: September 2012.
 33. TEVA 2017. Fachinformation Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2017.
 34. Baxter Oncology 2015. Fachinformation Endoxan. Stand: Januar 2015.
 35. TEVA 2016. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2016.
 36. onkovis 2014. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Stand: Mai 2014.
 37. Bristol-Myers Squibb 2018. Fachinformation ETOPOPHOS® 100 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2018.
 38. onkovis 2014. Fachinformation Gemcitabin onkovis 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2014.
 39. Aspen 2019. Fachinformation Alkeran 2 mg Filmtabletten. Stand: April 2019.
 40. onkovis 2016. Fachinformation Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2016.
 41. Janssen 2018. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2018.
 42. medac 2018. Fachinformation Topotecan medac 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2018.
 43. Pharma Mar S.A. 2018. Fachinformation Yondelis 0,25 mg/1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2018.
 44. medac 2014. Fachinformation Ovastat 1000/5000 mg. Stand: Juni 2014.
 45. AstraZeneca 2019. Fachinformation Lynparza® 50 mg Hartkapseln. Stand: Juni 2019

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

46. Moreira, I. S., Fernandes, P. A. & Ramos, M. J. 2007. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition--a critical review. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 7, 223-45.
47. Maharaj, A. S. & D'Amore, P. A. 2007. Roles for VEGF in the adult. *Microvascular research*, 74, 100-13.
48. Rudmann, D. G. 2013. On-target and off-target-based toxicologic effects. *Toxicologic pathology*, 41, 310-4.