

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib (Zejula)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	30
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	30
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	30
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	31
2.4 Referenzliste für Modul 2	32

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: Überblick über die zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassenen und gemäß den aktuellen S3-Leitlinien empfohlenen Substanzen für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	21
Tabelle 2-4: Überblick über weitere zugelassene, aber laut aktueller S3-Leitlinie nicht empfohlene Substanzen des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.....	22
Tabelle 2-5: Überblick über die zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassenen Substanzen in der Erhaltungstherapie	23
Tabelle 2-6: Vergleichende Übersicht pharmakokinetischer Parameter verschiedener PARP-Inhibitoren.....	28
Tabelle 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	30
Tabelle 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	31

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Übersicht ausgewählter DNA-Reparaturmechanismen.....	8
Abbildung 2-2: Übersicht der DNA-Reparaturmechanismen von Einzelstrangbrüchen (Quelle: Adaptiert von ⁹ Jones, et al., 2015)	10
Abbildung 2-3: Funktion und Mechanismus der Poly-(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Reparatur eines DNA-Einzelstrangbruches mit PARP-Enzymen.....	11
Abbildung 2-4: Funktion und Mechanismus der PARP-Inhibitor Wirkung	12
Abbildung 2-5: Übersicht der DNA-Reparaturmechanismen von Doppelstrangbrüchen	13
Abbildung 2-6: Auswirkung der PARP-Inhibition auf die Reparatur und Entstehung von DNA-Einzelstrang- bzw. -Doppelstrangbrüchen	16
Abbildung 2-7: Strukturformel von Niraparib	17
Abbildung 2-8: Übersicht der Primär- und Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms, modifiziert nach den aktuellen S3-Leitlinien	21

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
CYP	Cytochrom P450
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSB	Doppelstrangbruch
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
DSS1	Deleted in Split hand/Split foot Protein 1
FANC	Fanconi Anaemia Complementation Group
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
gBRCA	germline BRCA
GI	Gastrointestinal
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
HRd	Homologe Rekombinationsdefizienz positiv
HRp	Homologe Rekombinationsdefizienz negativ
HRr	Homologe Rekombinationsreparatur
IC50	half maximal Inhibitory Concentration
LOH	Loss Of Heterozygosity
LST	Large-scale State Transitions
Mg	Milligramm
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NBS1	Nijmegen Breakage Syndrome Protein 1
NHEJ	Non-Homologous End-Joining

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PARP	Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PT-CTx	Platin-basierte Chemotherapie
PZN	Pharmazentralnummer
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktive Sauerstoffspezies)
sBRCA	somatic BRCA
SSB	Einzelstrangbruch
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 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:	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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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. Niraparib ist der erste PARP-Inhibitor der unabhängig einer BRCA-Mutation zugelassen wurde und bietet bisher den Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf die vorangegangene Platin-haltige Chemotherapie eine zielgerichtete Behandlungsoption zur Erhaltungstherapie als Monotherapie (¹GSK, 2020). 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 (²Ledermann, et al., 2013). Eine Verlängerung des Chemotherapie-freien Intervalls ist daher und auch aufgrund des Hinauszögerns der nächsten Chemotherapie sinnvoll und wünschenswert.

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 (³Diebold, 2014). 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 (²Ledermann, et al., 2013;⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;⁵Prat, et al., 2014). Der Fokus dieses Dokuments liegt im neuen Anwendungsgebiet von Niraparib. Erneut wurde Niraparib damit als erster PARP-Inhibitor für eine zielgerichtete Behandlungsoption unabhängig des Biomarkerstatus als Monotherapie zur Erhaltungstherapie nach einer Platin-haltigen Erstlinientherapie für Patientinnen mit einem neu diagnostizierten fortgeschrittenen Ovarialkarzinom zugelassen (¹GSK, 2020).

Behandlung des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom, die maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke, stellt mit ungefähr 3,1% aller bösartigen Neubildungen der Frauen und mit 5,2% aller Krebssterbefälle nach dem Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;⁶RKI, 2017). Betrachtet man allerdings das relative 5 Jahresüberleben zeigt sich bei Betroffenen mit Ovarialkarzinom der noch höhere Bedarf für neue therapeutische Ansätze im Vergleich zu Brustkrebspatientinnen (43% vs. 87%) (⁶RKI, 2017). Eine Ursache für die sehr schlechte Prognose liegt sicherlich darin begründet, dass über einen langen Zeitraum keine oder nur unspezifische Symptome auftreten und daher in ca. 75% der Fälle das Ovarialkarzinom erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Ein kurativer Therapieansatz ist dann oft nicht mehr möglich, so dass die Prognose im Verhältnis zu anderen Krebserkrankungen der Geschlechtsorgane eher schlecht ist (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;⁶RKI, 2017). Nach histologisch-morphologischen Kriterien werden verschiedene Tumorentitäten unterschieden. High-grade epitheliale Karzinome, zu deren Behandlung Niraparib zur Erhaltungstherapie zugelassen ist, gehören dabei zu den hoch-malignen Tumoren, die sich rasch ausbreiten, meist erst spät diagnostiziert werden und eine schlechte Prognose aufweisen.

Entstehung DNA-Schäden und DNA-Reparaturmechanismen

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 (⁷Hanahan, et al., 2011). Im gesunden Organismus wird die durch endogene und exogene Faktoren bedrohte genomische Stabilität durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Reparaturmechanismen überwacht und erhalten. 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 Komponente der Einzelstrangbrüche (SSB) die Basen-Exzisions-Reparatur (BER) und die homologe Rekombination (HR) bei den Doppelstrangbrüchen (DSB) (⁸Toss, et al., 2013).

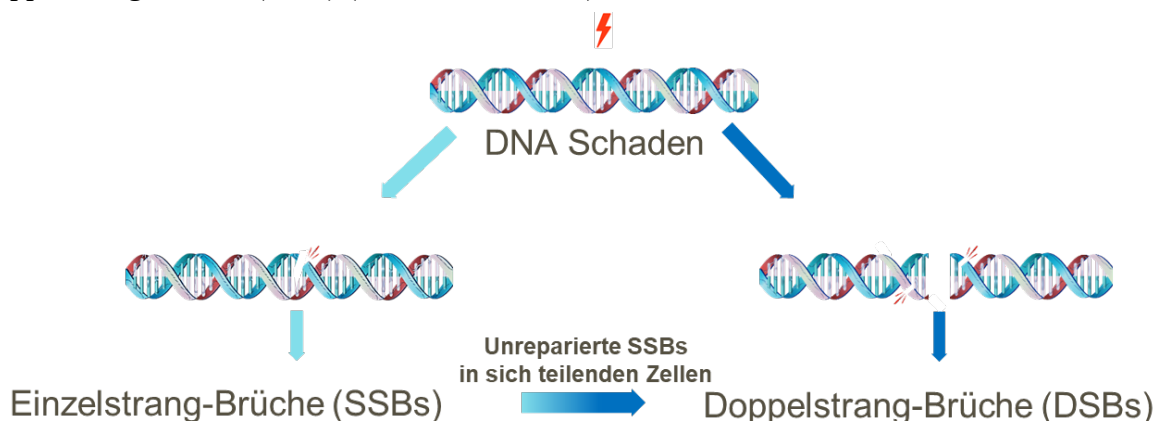


Abbildung 2-1: Übersicht ausgewählter DNA-Reparaturmechanismen

Quelle: Adaptiert von Jones P et al. 2015 (⁹Jones, et al., 2015)

Reparatur von Einzelstrangbrüchen

Ein Einzelstrangbruch kann als natürliches Zwischenprodukt zellulärer Vorgänge oder durch Mutagene entstehen, tritt sehr häufig in der Zelle auf und kann fast immer zuverlässig repariert werden. Der wichtigste Schritt der Reparatur ist die Erzeugung von kompatiblen 5'- und 3'-Enden an den durch Einstrangbruch entstandenen freien DNA-Enden. Diese aktivierten Enden können nun durch eine DNA-Polymerase und eine DNA-Ligase wieder verbunden werden. Die Basen-Exzisionsreparatur, kurz BER, als wichtige Komponente der Reparatur von Einzelstrangbrüchen ist ein DNA-Reparaturmechanismus, der beschädigte DNA-Basen erkennt diese durch Hydrolyse der N-glykosidischen Bindung entfernt und den dadurch entstandenen Einzelstrangbruch repariert. Der Schlüssel zur Effizienz der BER beruht auf der Vielzahl von verschiedenen Glykosylasen. DNA-Glykosylasen sind verantwortlich für die initiale Erkennung des Schadens. Diese prüfen einzelne Basen, indem sie diese aus der Doppelhelix herausschwenken ("flipping-out") was es der DNA-Glykosylase ermöglicht durch Bindung eine Beschädigung festzustellen. (⁸Toss, et al., 2013;¹⁰Kim, et al., 2012;¹¹Friedman, et al., 2010).

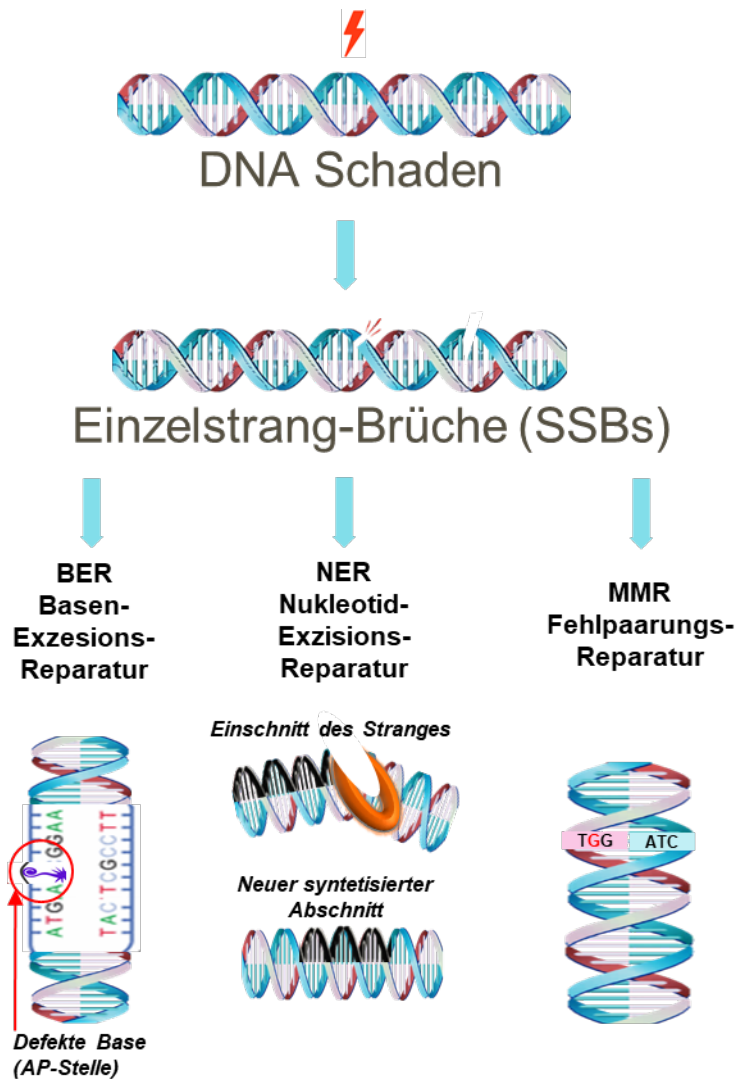


Abbildung 2-2: Übersicht der DNA-Reparaturmechanismen von Einzelstrangbrüchen (Quelle: Adaptiert von ⁹Jones, et al., 2015)

Rolle der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Schäden

PARP-Enzyme und insbesondere PARP-1 spielen eine entscheidende Rolle bei der Modulation unterschiedlicher Zellfunktionen (¹²Ko, et al., 2012). Neben seiner Rolle in der Apoptose und der Regulation der Transkription verschiedener Gene, haben diese Enzyme eine wichtige Funktion in der Reparatur von DNA-Schäden. Die Enzyme PARP-1 und PARP-2 erkennen über ihre Zink-Finger-Bindungsdomänen DNA-Einzelstrangbrüche, werden dadurch aktiviert und binden an die DNA-Bruchstelle. Daraufhin aktivieren sie durch Poly-ADP-Ribosylierung weitere Proteine, die als Teil eines enzymatisch aktiven Multiproteinkomplexes die korrekte Base einfügen und den Einzelstrangbruch fehlerfrei beheben (Abbildung 2-2). PARP-1 wird

hierbei die größere funktionelle Bedeutung zugeschrieben (¹³Morales, et al., 2014;¹⁴Coyne, et al., 2017;¹⁵Reinbolt, et al., 2013).

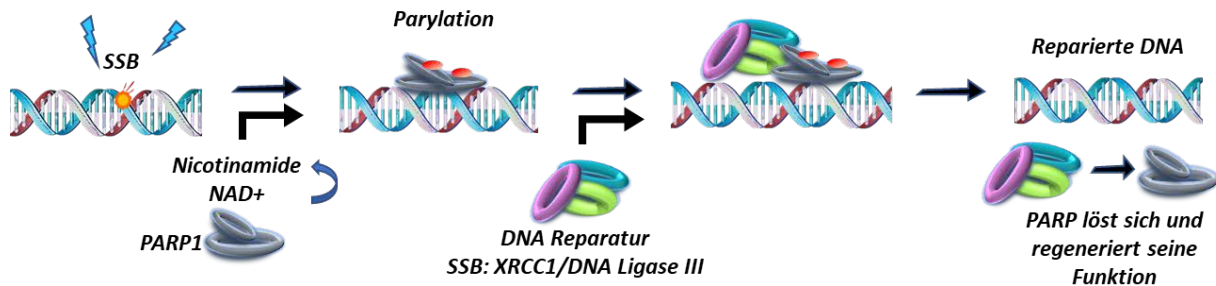


Abbildung 2-3: Funktion und Mechanismus der Poly-(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Reparatur eines DNA-Einzelstrangbruchs mit PARP-Enzymen.

Quelle: (Adaptiert von ¹⁶Rimar, et al., 2017)

Die PARP Enzyme erkennen und binden an DNA-Einzelstrangbrüche (SSB) die Ihre enzymatische Aktivität um das 500-fache erhöht. Die PARP- Bindung führt zur Rekrutierung und **PAR**ylieung (**P**oly (**A**DP-**R**ibosyl)ation) mehrerer verschiedener DNA Reparaturproteine. Nach abgeschlossener Reparatur dissoziieren die PARP Enzyme wieder von der DNA.

SSB: Einzelstrangbruch; PARP: Poly-(ADP-ribose)Polymerase; XRCC1: DNA- Reparaturprotein

Der PARP-Inhibitor Niraparib bindet an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP und verhindert somit die PARylieung und im Weiteren auch die Dissoziation des PARP-Enzymkomplexes von der DNA, wodurch die Reparatur blockiert wird.

Trifft die Replikationsgabel (DNA-Abschnitt, der nach dem Auftrennen des Doppelstrangs entsteht) auf das PARP-DNA-Addukt eines nicht reparierten Einzelstrangbruchs, führt dies

während der Zellteilung zu Doppelstrangbrüchen (¹⁷Mehta, et al., 2014) und die Zelle muss auf alternative Reparaturmechanismen ausweichen.

Wirkmechanismus von PARP-Inhibitoren

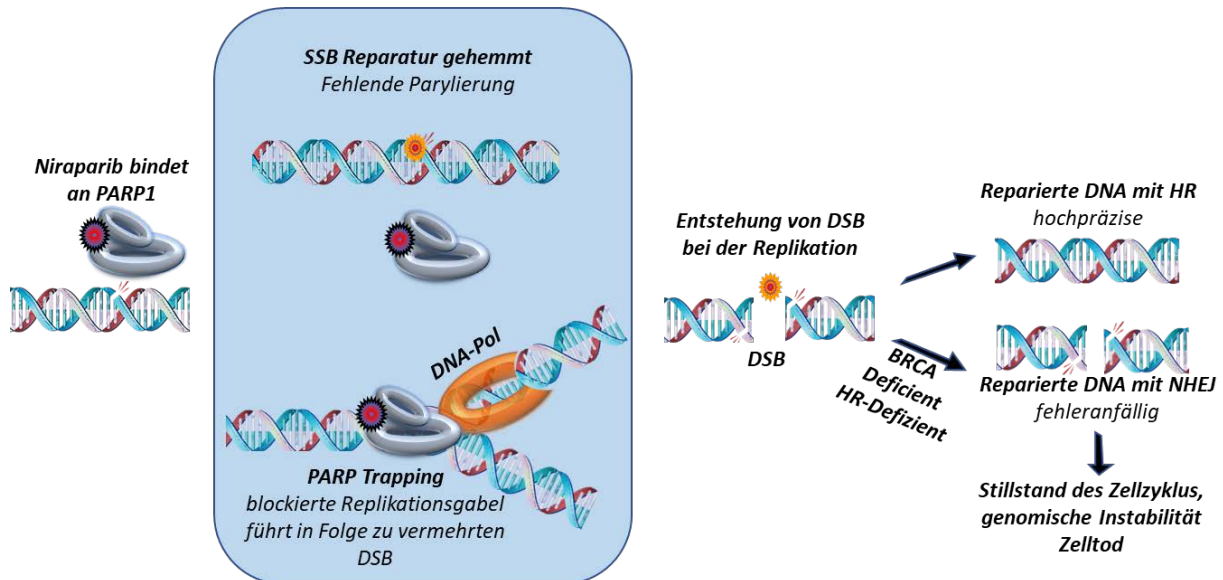


Abbildung 2-4: Funktion und Mechanismus der PARP-Inhibitor Wirkung

Quelle: (Adaptiert von ¹⁶Rimar, et al., 2017)

Niraparib ist ein potenter Inhibitor der PARP-1 und PARP-2 Enzyme. Dies führt zur kompetitiven katalytischen Inhibition der PARP Enzyme wodurch die weitere Rekrutierung von DNA-Reparaturproteinen verhindert und somit die Reparatur des Einzelstrangbruchs blockiert ist. Ferner wird der PARP-Enzymkomplex an der Bindungsstelle der DNA fest fixiert (sog. „PARP trapping“) und die zur Vollendung der DNA-Reparatur notwendige Dissoziation kann nicht stattfinden. Es kommt zur Summierung von Einzelstrangbrüchen und in Folge dessen während der DNA-Replikation zu Doppelstrangbrüchen.

DSB: Doppelstrangbruch; HR: Homologe Rekombination; NHEJ: Nicht-homologe Endenverknüpfung; PARPi: Parp Inhibitor

Reparatur von Doppelstrangbrüchen (DSB)

Ein DNA-Doppelstrangbruch entsteht, indem es zu einem Bruch des Zucker-Phosphat-Gerüsts an beiden Strängen der DNA-Doppelhelix in enger Nachbarschaft kommt, wodurch die kovalente Basenpaarung unterbrochen wird. Ein DNA-Doppelstrangbruch ist die kritischste Beschädigung der DNA, da die Gefahr weitreichender Chromosomenumlagerungen besteht und die Reparatur oft fehlerbehaftet ist. (¹⁸Khanna, et al., 2001). Findet die Reparatur von DSBs nicht oder nur fehlerhaft statt, so kann es zu chromosomalen Änderungen wie Translokationen, Inversionen oder Deletionen kommen, was die Entstehung von malignen Tumoren begünstigen kann (¹⁹Hoeijmakers, 2001; ²⁰van Gent, et al., 2001). Die Reparatur von DSBs wird in eukaryontischen Zellen durch zwei Reparaturmechanismen gewährleistet (siehe Abbildung 2-5). Zu diesen DSB-Reparaturmechanismen gehören die Homologe Rekombination (HR) und das Nicht-homologe Endjoining (NHEJ) (¹⁸Khanna, et al., 2001). Auch wenn die molekularen Mechanismen zur Wahl des Reparaturweges noch nicht genau

bekannt sind, scheint die Konkurrenz zwischen der DNA-Enden-Resektion und der DNA-Enden-Protektion die Wahl zu bestimmen (²¹Symington, et al., 2011). Zwei Schlüsselkomponenten sind hierbei die schon lange bekannten DNA-Reparaturproteine *53BP1* und *BRCA1*, wobei *53BP1* die NHEJ und *BRCA1* mit seiner Funktion bei der Enden-Resektion die HR fördert (²²Escribano-Díaz, et al., 2013; ²³Zimmermann, et al., 2014; ²⁴Kakarougkas, et al., 2014).

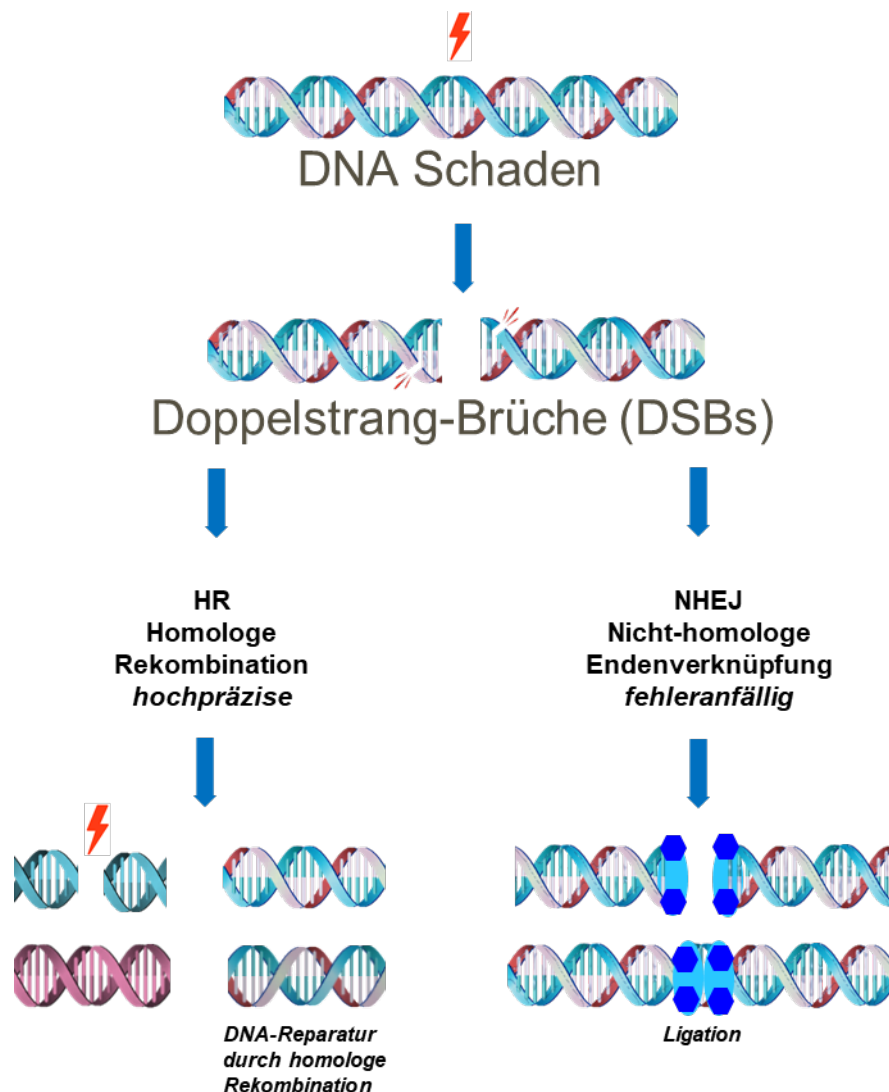


Abbildung 2-5: Übersicht der DNA-Reparaturmechanismen von Doppelstrangbrüchen

Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels der Homologen Rekombination (HR)

Bei diesem Reparaturmechanismus dient die sequenzhomologe ungeschädigte DNA der Schwesterchromatiden als Matrice für die Reparatur. Dabei spielen die Proteine *BRCA1* (Breast Cancer 1) und *BRCA2* eine wichtige Rolle. Durch eine Loss-of-Function-Mutation (Keimbahn- und/oder somatische Mutationen) der *BRCA1* oder *BRCA2*-Gene (kurz: *BRCA*-Mutation) ist

deren Funktion gestört bzw. nicht mehr vorhanden. Die für eine Reparatur benötigten Proteine können dadurch nicht mehr ausreichend oder funktionell hergestellt werden, was durch den kompletten oder teilweisen Verlust der HR (HR-Defizienz) und in Folge zu einer fehlerhaften Doppelstrang-Reparatur führt. (²⁵Farmer, et al., 2005)

BRCA-Mutationen der Keimbahn (*gBRCA*) erhöhen das Risiko einen Brustkrebs (um bis zu 69%) und/oder Eierstockkrebs (um bis zu 39%) zu entwickeln (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Auch die somatischen Mutationen (*sBRCA*) können die Tumorgenese begünstigen bzw. vorantreiben (²⁶Alsop, et al., 2012).

Homologe Rekombinationsdefizienz (HRd)

Mutationen oder epigenetische Veränderungen verschiedener weiterer Gene können ebenfalls dazu führen, dass Zellen die Fähigkeit zur HR verlieren. Um dieses Phänomen zu beschreiben, wurde der Begriff *BRCAness* eingeführt, dessen Begrifflichkeit eher bei den gastrointestinalen Tumoren (GI-Tumoren) Anwendung findet, während bei den gynäkologischen Tumoren, wie das Ovarialkarzinom der Begriff der HR-Defizienz (HRd) eingeführt wurde (²⁷Turner, et al., 2004). Tumore mit einem Defekt in der Homologen Rekombination (HRd), in denen keine Mutation der *BRCA*-Gene nachweisbar ist, sondern eine Mutation oder epigenetische Veränderung in anderen Genen, die eine Phänotypie einer *BRCA1/2*-Mutation erzeugt, werden als HRD-Tumoren bezeichnet. (²⁸Lord, et al., 2016;²⁹Bauer, et al., 2016).

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)* sowie die *Fanconi Anaemia Complementation Group (FANC)* Gen-Familie (²⁸Lord, et al., 2016). 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 Platinsalzen oder PARP-Inhibitoren hoch sensitiv ansprechen. In der Folge führt dies ebenso, wie bei der durch *BRCA*-Mutationen gestörten HR, zu einer fehlerhaften Doppelstrang-Reparatur mit einer vergleichbaren Ausprägung biologischer und klinischer Charakteristika.

Zusammenfassend beinhaltet die HR ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Proteine, wobei neben den bekannten noch weitere Mechanismen zu einer defekten HR in Ovarialkarzinomzellen führen können (³⁰Konstantinopoulos, et al., 2015). Verfügt die Zelle nicht über einen funktionierenden HR-Mechanismus, um den DNA-Schaden zu beheben, muss sie auf den fehleranfälligeren Non-Homologous End-Joining (NHEJ)- Mechanismus zur Reparatur von Doppelstrangbrüchen ausweichen. Dies führt zu einer Erhöhung der

genomischen Instabilität und Anhäufung von DNA-Schäden (³¹Patel, et al., 2011). Tumore, welche defizient in der Fähigkeit zur HR sind, zeigen sich hoch sensitiv gegenüber der Blockade der Einzelstrangreparatur. Das bedeutet, dass auch bei einem mutationsbedingten Ausfall der HR unabhängig von *BRCA1/2*-Mutationen, die Tumorzellen auf die PARP-Reparaturenzym vermittelte Einzelstrangreparatur angewiesen sind. Werden aber die PARP Enzyme durch Niraparib inhibiert kommt es daher auch in Tumorzellen mit einer HRd, unabhängig einer *BRCA1/2*-Mutation, infolge einer Ansammlung von irreparablen DNA-Schäden zum Zelltod. Dieses Phänomen wird als synthetische Letalität bezeichnet, welche durch den PARP-Inhibitor Niraparib zusätzlich gefördert wird. Niraparib konnte in allen Subgruppen (*BRCA*-mutiert, *BRCA*-wild-type, HRd und HRp) in beiden relevanten Zulassungsstudien (NOVA-Studie, PRIMA-Studie) der beiden Anwendungsgebiete (siehe Tabelle 2-5) eine signifikante und klinisch relevante Wirkung zeigen. So ist Niraparib der einzige PARP-Inhibitor, der in der Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom sowohl in der 1st-Line wie auch in der 2nd-Line unabhängig des Mutationsstatus und unabhängig des HR-Status zugelassen wurde. Das bedeutet, dass die bekannten und validierten Testmethoden zur Feststellung der HR-Defizienz nicht ausreichend sind, um ein Patientenkollektiv zu bestimmen, das nicht von der Erhaltungstherapie mit Niraparib profitiert (³²González-Martín, et al., 2019;³³Mirza, et al., 2016) .

Synthetische Letalität

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 (³⁰Konstantinopoulos, et al., 2015). 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 HR-Defizienz aufweisen, bieten sich PARP-Inhibitoren, welche die Einzelstrangreparatur blockieren, als therapeutische Strategie an. Die Blockade der Einzelstrangreparatur durch PARP-Inhibitoren allein kann von den Tumorzellen durch alternative Reparaturmechanismen kompensiert werden. Liegt zusätzlich noch eine HR-Defizienz aufgrund einer Einschränkung der Fähigkeit zur homologen Rekombinationsreparatur (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 2-6) (³⁰Konstantinopoulos, et al., 2015;³¹Patel, et al., 2011;³⁴George, et al., 2017).

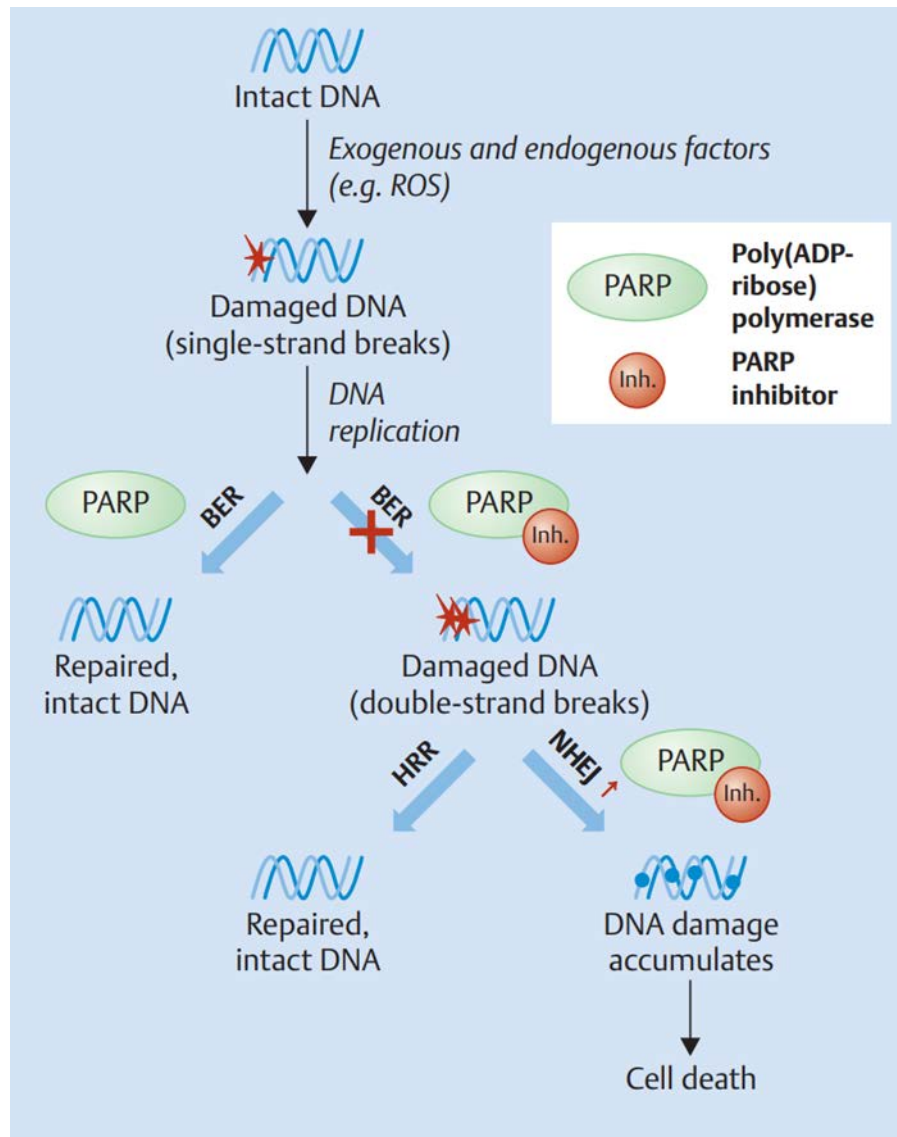


Abbildung 2-6: Auswirkung der PARP-Inhibition auf die Reparatur und Entstehung von DNA-Einzelstrang- bzw. -Doppelstrangbrüchen

Quelle: (³⁵Sehouli, et al., 2016)

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)

Wirkweise der PARP-Inhibitoren und PARP-Trapping

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 der PARylierung und somit die Einzelstrangreparatur verhindert. Weiterhin verhindern die PARP-Inhibitoren mit unterschiedlicher Ausprägung 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 (³⁶Murai, et al., 2012;³⁷Konecny, et al., 2016). 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 DNA-Replikation und in der Folge die Zellteilung wird verhindert und die Zelle stirbt schließlich ab (¹⁴Coyne, et al., 2017;³⁸Shen, et al., 2015). Die Fähigkeit von Niraparib, die Dissoziation von PARP-Molekülen von der DNA mit hoher Effektivität zu verhindern, trägt demnach zusätzlich zur Wirksamkeit von Niraparib bei. Neben der Inhibition der PARylierung und damit einhergehend die Reparatur der DNA-Einzelstrangbrüche, kann dieser Effekt des PARP-Trapping vor allem in Tumoren ohne *BRCA*-Mutation und profizienter HR (HRp) ein wichtiger Baustein für die gezeigte Effektivität von Niraparib sein (³²González-Martín, et al., 2019).

Pharmakokinetische Eigenschaften von Niraparib

Niraparib ist ein niedermolekularer Wirkstoff (siehe Abbildung 2-5), 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 (³⁹Jones, et al., 2009).

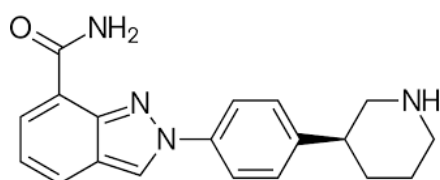


Abbildung 2-7: Strukturformel von Niraparib

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 HR-Defizienz hervorrufen, eine Sensitivität gegenüber PARP-Inhibitoren wie Niraparib vermitteln (⁹Jones, et al., 2015). Allerdings scheinen Mutationen in HR-Genen weder notwendig noch hinreichend zu sein, um ein Ansprechen auf Niraparib vorherzusagen (⁴⁰AlHilli, et al., 2016). Aufgrund der hohen Komplexität biologischer Prozesse kann davon ausgegangen werden, dass derzeit noch nicht alle Mechanismen, die zu einer HR-Defizienz führen können, erforscht oder verstanden worden sind. Aus diesem Grund bedeutet das Fehlen einer *BRCA*-Mutation oder ein negativer HR-Defizienz-Test nicht, dass die HR intakt ist. So können auch andere, nicht getestete Gene

Mutationen tragen oder epigenetische Faktoren eine HR-Defizienz bedingen (³⁰Konstantinopoulos, et al., 2015). Auf dieser Basis lässt sich auch die Platin-Sensitivität von Tumoren ohne *BRCA*-Mutation oder mit negativem HR-Defizienz-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 (¹GSK, 2020) –, auch für eine Therapie mit Niraparib suszeptibel sein können. Sowohl in der NOVA-Studie (Erhaltungstherapie in der Rezidivsituation) wie auch in der PRIMA-Studie (Erhaltungstherapie nach einer First-Line Therapie) konnte gezeigt werden, dass unabhängig vom Biomarkerstatus (*BRCA*-Mutations- sowie HR-Defizienz-Status) das mittlere progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) unter einer Monotherapie mit Niraparib signifikant länger war als im Placebo-Arm (³²González-Martín, et al., 2019;³³Mirza, et al., 2016). Dies wurde in der NORA-Studie (Erhaltungstherapie in der Rezidivsituation), einer Phase III-Studie aus dem chinesischen Raum zu Niraparib vs. Placebo, bei vergleichbarem Sicherheitsprofil (wie NOVA- und PRIMA-Studie) bestätigt. Des Weiteren konnte der Vorteil der individualisierten reduzierten Startdosierung analog der PRIMA-Studie hier auch prospektiv in der Rezidivsituation gezeigt werden. Hierbei wurden in der NORA-Studie die Erkenntnisse der Nebenwirkungsanalysen der NOVA-Studie umgesetzt, indem für Patientinnen mit <77 kg Körpergewicht oder Thrombozytenzahlen <150.000/μL die allgemeine anfängliche Startdosis von 300mg auf 200mg pro Tag individuell angepasst wurde. Für Patientinnen mit ≥77kg Körpergewicht und Thrombozytenzahlen ≥150.000/μL blieb die Anfangsdosis bei 300mg pro Tag. Die empfohlene patientenindividuelle Gewichts- und Thrombozytenzahl abhängige Startdosierung mit dem Vorteil der Reduktion der hämatologischen Nebenwirkungen wurde zur Erhaltungstherapie als Monotherapie nach der Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie entsprechend zugelassen (⁴¹Wu, et al., 2020).

Insgesamt ist festzuhalten, dass der Einsatz der PARP-Inhibitoren im Rahmen der Erhaltungstherapie in Deutschland mittlerweile zu einem etablierten Standard herangewachsen ist. Basierend auf der zur Verfügung stehenden Evidenz in Form von insgesamt vier Phase-III-Studien (NOVA (³³Mirza, et al., 2016), NORA (⁴¹Wu, et al., 2020), SOLO-2 (⁴²Pujade-Lauraine, et al., 2017), ARIEL-3 (⁴³Coleman, et al., 2017) mit PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie in der Rezidivsituation und zwei Phase-III-Studien (PRIMA (³²González-Martín, et al., 2019), SOLO-1 (⁴⁴Moore, et al., 2018) zur Erhaltungstherapie als Monotherapie nach der First-Line Therapie konnte jeweils sowohl für die Subgruppe der Patientinnen mit *BRCA*-Mutation als auch für die ohne *BRCA*-Mutation – mit unterschiedlichem Umfang hinsichtlich der Datengrundlage in den einzelnen Studien – ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil 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** (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). 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 nicht für das beobachtende Abwarten, sondern gegen eine anti-Tumorthherapie. Gründe hierfür könnten ein schlechter allgemeiner Gesundheitszustand der Patientin sein, der keine weitere Therapie erlaubt bzw. ermöglicht oder der Wunsch der Patientin für den aktiven Verzicht auf eine Erhaltungstherapie zugunsten palliativer Alternativen sein; genaue Daten hierzu liegen jedoch nicht vor.

Auch im Rahmen der First-Line Erhaltungstherapie empfehlen die aktuellen S3-Leitlinien das bei Patientinnen mit high-grade Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener *BRCA*-Mutation nach Ansprechen auf eine Platin-haltige First-Line Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor erfolgen **sollte** (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Der Fokus in dem für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiets liegt daher beim Einsatz von Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine platinhaltige First-Line Therapie unabhängig vom Biomarkerstatus (*BRCA*-Mutations- sowie HR-Defizienz-Status) (¹GSK, 2020). Damit ist Niraparib derzeit der einzige PARP-Inhibitor der unabhängig vom Mutationsstatus als Monotherapie eingesetzt werden kann.

Die Auswahl zwischen den PARP-Inhibitoren erfolgt auf Basis der Entscheidung des behandelnden Arztes sowie der Patientinnenpräferenz. Hierbei kann z. B. die Häufigkeit der Arzneimiteleinnahme ein ausschlaggebender Faktor sein. Die europaweite Patientinnenbefragung Expression IV von knapp 2000 Patientinnen zeigte, dass die präferierte Applikationsdauer bis zur Progression und die bevorzugte Einnahmeart 1x täglich oral ist (⁴⁵Rohr, et al., 2020;⁴⁶Oskay-Öczelik, et al., 2017, Seite 14);⁴⁷Braicu, 2020, Seite 13-15).

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 zur Therapie des Ovarialkarzinoms zugelassene PARP-Inhibitor zur einmal täglichen Anwendung und bietet den Patientinnen den Vorteil den Einnahmerhythmus gut in ihren Tagesablauf integrieren zu können. (¹GSK, 2020;⁴⁸Clovis, 2019;⁴⁹AZ, 2020).

Ein weiterer wichtige therapieentscheidende Aspekt bei der Wahl eines PARP-Inhibitors ist das Wechselwirkungspotential mit anderen Arzneimitteln, da die Patientinnen sehr oft auf eine umfangreiche Medikation eingestellt sind. Der Vorteil des minimalen Wechselwirkungspotentials von Niraparib liegt damit in der sicheren und einfachen Handhabung, da auf keine Anpassungen bei einer weiteren Komedikation geachtet werden muss.

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 (¹GSK, 2020).

Die Metabolisierung von Niraparib ist unabhängig von CYP3A4. Gemäß der Fachinformation 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 (¹GSK, 2020).

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

Nach den aktuellen S3-Leitlinien wird empfohlen das Ovarialkarzinom wie in dem in Abbildung 2-8 dargestellten Therapieschema, zu behandeln. In der Erstlinientherapie empfiehlt die S3-Leitlinie eine Platin-haltige Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel ggf. zusammen mit Bevacizumab (siehe Tabelle 2-3) (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Platin-basierte Chemotherapien werden in der Regel in dreiwöchigen Behandlungszyklen verabreicht und jeweils am ersten Tag eines Zyklus als Infusion gegeben (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Solange die Patientinnen ein Ansprechen auf eine Platin-haltige Therapie, nach kalendarischer Einteilung frühestens nach 6 Monaten ein Rezidiv und keine Kontraindikationen oder eine Überempfindlichkeit zeigen, kommen sie auch bei einem Rezidiv wieder für eine Platin-haltige Behandlung in Frage. Diese kalendarische Einteilung ist allerdings Gegenstand der momentanen Diskussion und wird sich in naher Zukunft hin zu einer Einteilung nach Platin-geeignetem und nicht-Platin-geeignetem Rezidiv entwickeln (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Die Abbildung 2-8 zeigt den von der aktuellen S3-Leitlinie empfohlenen Therapiealgorithmus für Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

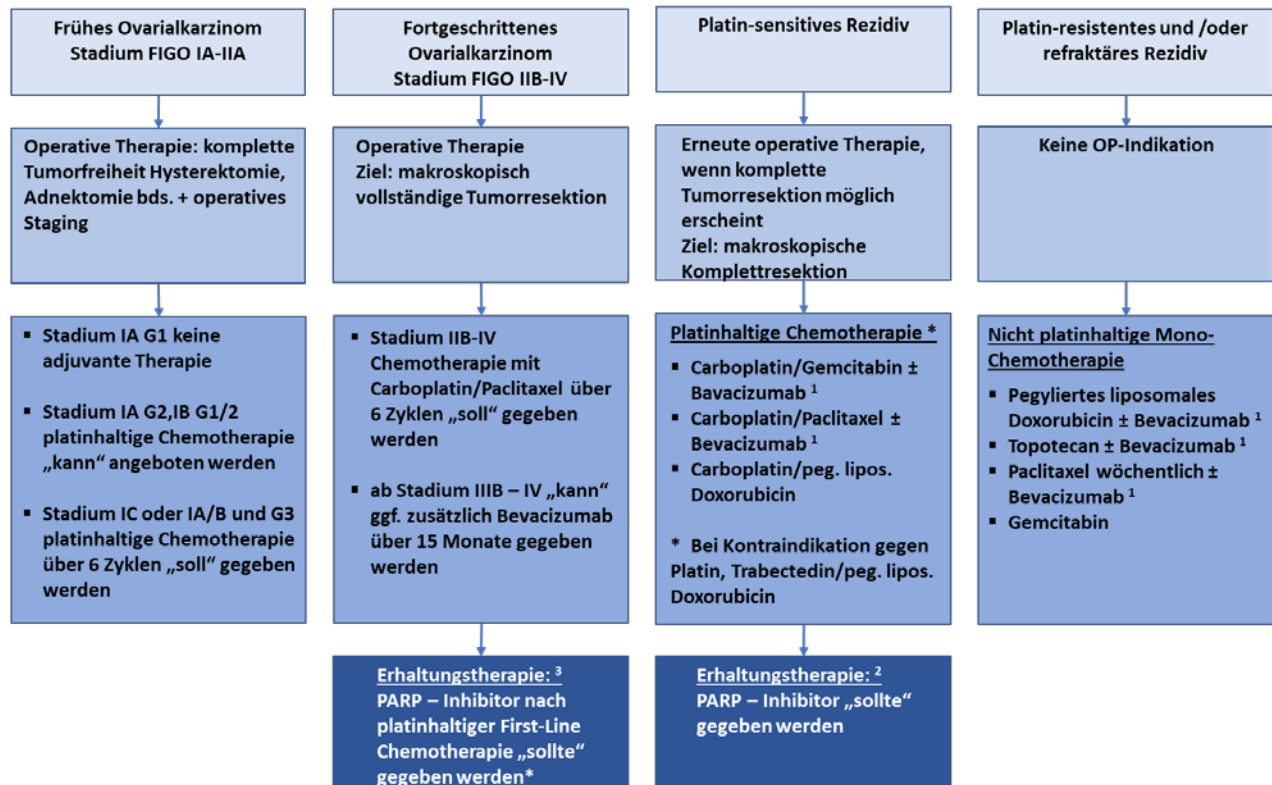


Abbildung 2-8: Übersicht der Primär- und Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms, modifiziert nach den aktuellen S3-Leitlinien

Quelle: (modifiziert nach ⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; ⁵⁰Schmalfedt, et al., 2015)

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 Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie **sollte** eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden

3: Bei Patientinnen mit high grade-Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener BRCA-Mutation **sollte** nach Ansprechen auf eine platinhaltige First-Line-Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor* erfolgen. (*Daten dazu liegen bisher nur für Olaparib vor)

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

Tabelle 2-3: Überblick über die zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassenen und gemäß den aktuellen S3-Leitlinien empfohlenen Substanzen für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Empfohlenen Substanzen laut aktueller S3-Leitlinie in der Erstlinientherapie	
Substanz (ATC-Code)	Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Ovarialkarzinoms gemäß Fachinformation
Bevacizumab (L01XC07)	Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet. (Siehe Abschnitt 5.1. der Fachinformation) (⁵¹ Roche, 2020)
Carboplatin (L01XA02)	Behandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms als: (a) First-line-Therapie (b) Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben (⁵² Kabi, 2020)
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. (⁵³ Onkovis, 2020)
BRCA=Breast Cancer; FIGO=Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; VEGF=Vascular Endothelial Growth Factor	

Weitere zugelassene aber laut aktueller S3-Leitlinie nicht empfohlene Substanzen für die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Neben den empfohlenen aktuellen Therapieoptionen sind weitere Substanzen zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen. Diese werden jedoch nicht in den aktuellen Leitlinien empfohlen und spielen daher nur eine untergeordnete Rolle (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Melphalan und Treosulfan.

Tabelle 2-4: Überblick über weitere zugelassene, aber laut aktueller S3-Leitlinie nicht empfohlene Substanzen des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zugelassene, aber nicht empfohlene Substanzen in der Erstlinientherapie	
Substanz (ATC-Code)	Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Ovarialkarzinoms gemäß Fachinformation
Cisplatin (L01XA01)	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms. (⁵⁴ Teva, 2017)
Cyclophosphamid (L01AA01)	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: (...) Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (...) (⁵⁵ Baxter, 2015)
Doxorubicin (L01DB01)	Rezidiertes Ovarialkarzinom (⁵⁶ Teva, 2020)
Epirubicin (L01DB03)	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: (...) fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (...) (⁵⁷ onkovis, 2020)
Melphalan (L01AA03)	Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom nach Versagen der Standardtherapie. (⁵⁸ Aspen, 2019)
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. (⁵⁹ medac, 2014)
BRCA=Breast Cancer; FIGO=Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; VEGF=Vascular Endothelial Growth Factor	

Zugelassene und laut aktueller S3-Leitlinie empfohlene Substanzen für die Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms

Das Ziel einer Erhaltungstherapie ist es, die Zeit bis zur Tumorprogression und somit bis zum Beginn der nächsten belastenden Chemotherapie hinauszuzögern.

Tabelle 2-5: Überblick über die zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassenen Substanzen in der Erhaltungstherapie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Erhaltungstherapie des Platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	
Substanz (ATC-Code)	Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Ovarialkarzinoms gemäß Fachinformation
Bevacizumab (L01XC07)	Die Angaben zur Erhaltungstherapie mit Bevacizumab finden sich unter Abschnitt 4.2 der Fachinformation 1. Primärbehandlung: Avastin wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als 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 was früher eintritt, angewendet. 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. (⁵¹Roche, 2020)
Niraparib (L01XX54)	Zejula wird angewendet: • als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben. • als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden. (¹GSK, 2020)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Olaparib 100 mg/- 150 mg Filmtabletten (L01XX46)	Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die: • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i>-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 Platinsensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die: • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine <i>BRCA1/2</i>-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1). (⁴⁹AZ, 2020)
Olaparib 50 mg Hartkapseln (L01XX46)	• Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>BRCA</i>-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). (⁶⁰AZ, 2020)
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). • Rubraca ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit <i>BRCA</i>- Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren. (⁴⁸Clovis, 2019)
BRC=Breast Cancer; FIGO=Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; 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 (⁶¹Sousa Moreira, et al., 2007). Normales Gewebe ist wie auch Tumore auf die Zufuhr von Nährstoffen und Sauerstoff sowie

den Abtransport von Kohlendioxid und metabolischen Abfallstoffen angewiesen (⁷Hanahan, et al., 2011). Bekanntermaßen sind Tumore jedoch häufig metabolisch entgleist und zeigen einen erhöhten Stoffwechsel. Hieraus ergibt sich eine deutlich größere Abhängigkeit von der Angiogenese, als es in gesundem Gewebe der Fall ist (⁷Hanahan, et al., 2011). 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 Tumorstadium gehemmt wird (⁵¹Roche, 2020). Im Gegensatz zu den PARP-Inhibitoren wirkt Bevacizumab auf das Tumor-Microenvironment und nicht direkt auf die Tumorzelle. 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 (⁵¹Roche, 2020; ⁶²Maharaj, et al., 2007). Je nach Verlauf der operativen Resektion des Tumors, der Lokalisation des Tumors und ggf. bestehender Vor- und/oder Begleiterkrankungen, kann Bevacizumab bei vielen Patientinnen nicht eingesetzt werden, da es zu Komplikationen bspw. der Wundheilung inklusive Blutungen oder schwerer Hypertonien kommen kann (⁵¹Roche, 2020). Aktuelle Daten aus der klinischen Praxis zeigen, dass ca. 30% der Patientinnen wegen hohem Alter, Fragilität oder Kontraindikationen wie frische Lungenembolie, Wundheilungsstörungen oder schwere Hypertonie keine Systemtherapie bestehend aus Platin-basierter Chemotherapie und Bevacizumab bekommen können (⁶³P. Harter, et al., 2020). Die Komplikationen oder auftretenden Nebenwirkungen können nicht -wie bei Niraparib- über entsprechende Therapiepausen und anschließenden Dosisreduktionen individuell gesteuert werden was den Therapieabbruch zu Folge hat.

Bevacizumab kann unabhängig vom *BRCA*-Mutationsstatus sowohl in der Primärbehandlung als auch in der Behandlung des Platin-sensitiven Rezidivs angewendet werden.

1. in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitheliales 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.

Erfolgt der Einsatz von Bevacizumab bereits in der Primärbehandlung gemäß Nummer 1 limitiert dies laut Zulassung dessen Anwendung beim Platin-sensitivem Rezidiv, da

Bevacizumab nur bei Patientinnen eingesetzt werden kann, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden (⁵¹Roche, 2020).

Für das hier vorliegende Indikationsgebiet ist die Möglichkeit des Einsatzes von Bevacizumab in der Primärtherapie als Erhaltungstherapie nach einer platinhaltigen 1st Line Chemotherapie von Bedeutung. Laut Leitlinie kann Bevacizumab in der Primärtherapie des Ovarial-Karzinoms initial in Kombination mit einer Chemotherapie erwogen und erst dann nachfolgend als Monotherapie in der Erhaltungstherapie fortgeführt werden. Der Unterschied zur Empfehlung der Gabe eines PARP-Inhibitors wie Niraparib liegt darin, dass der PARP-Inhibitor nicht schon bereits initial zur Chemotherapie, sondern erst nach deren Beendigung eingesetzt werden sollte. Die Studienergebnisse der Studie GOG-0218, welche die parallele Gabe von Bevacizumab zusätzlich zur Platin-basierten Chemotherapie (PT-CTx) im Vergleich zu Placebo zur Platin-basierten Chemotherapie (PT-CTx) untersuchte, zeigte, dass der nachweisbare und signifikante Vorteil der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nur in dem Arm nachgewiesen wurde, welcher Bevacizumab als Erhaltungstherapie weiterführte. Der positive Effekt der Erhaltungstherapie war jedoch nicht dauerhaft und hatte keinen Einfluss auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS). Die Behandlungsdauer, welche auf 15 Monate beschränkt ist, könnte hier einen Einfluss auf den anhaltenden Therapieerfolg haben (⁶⁴Burger, et al., 2011).

PARP-Inhibitoren

Sowohl Olaparib als auch Rucaparib gehören wie Niraparib zur Klasse der PARP-Inhibitoren. Durch einen vergleichbaren Wirkmechanismus wird durch Induktion der tumorspezifischen syntetischen Letalität das Tumorwachstum gehemmt. Trotzdem gibt es bei den Substanzen große molekulare Unterschiede, was sich nicht nur in deutlichen Vorteilen der pharmakokinetischen Profile (siehe Tabelle 2-6) zeigt, sondern sich auch in den pharmakodynamischen Eigenschaften bemerkbar macht. So zeigte Niraparib nicht nur das stärkste „PARP-Trapping“-Potenzial der bisher für die Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms zugelassenen Wirkstoffe (³⁶Murai, et al., 2012;³⁷Konecny, et al., 2016), sondern konnte auch in präklinischen Studien seine überlegene Exposition im Tumorgewebe, Plasma und Gehirn im Vergleich zu anderen Vertretern dieser Substanzklasse, wie Olaparib deutlich zeigen. (⁶⁵Sun, et al., 2018) Ebenso zeigte Niraparib im Vergleich zu Olaparib eine deutlich stärkere Hemmung des Wachstums von HRD-negativen Tumoren im Mausmodell (⁶⁵Sun, et al., 2018). Der wesentliche Unterschied zwischen den PARP-Inhibitoren hinsichtlich des Wirkprinzips liegt in der unterschiedlich ausgeprägten Hemmung unterschiedlicher PARP-Enzyme. Während Niraparib hochselektiv PARP-1 und -2 hemmt, binden sowohl Olaparib als auch Rucaparib unspezifischer auch an weitere Vertreter der PARP-Familie wie PARP-3. Da für das Unterbinden der DNA-Einzelstrangreparatur insbesondere die Hemmung von PARP-1 und -2 relevant ist, wirkt Niraparib mit einer höheren Selektivität im Vergleich zu den beiden anderen PARP-Inhibitoren (¹GSK, 2020;⁴⁸Clovis, 2019;⁴⁹AZ, 2020;⁶⁰AZ, 2020;⁶⁶Rudmann, 2013).

Pharmakologische Unterschiede der PARP-Inhibitoren

Ergänzend wird in diesem Abschnitt auf die deutlichen molekularen Unterschiede eingegangen. Die deutlich längere Halbwertszeit von Niraparib ermöglicht – im Zusammenspiel mit der hohen Bioverfügbarkeit – im Gegensatz zu Olaparib und Rucaparib eine einmal tägliche Gabe. Niraparib verteilt sich außerdem sowohl schneller und auch in einem höheren Maße in Gewebe, so dass von einer schnelleren und länger andauernden Wirkung von Niraparib auf den Tumor ausgegangen werden kann. Auch wird die Konzentration von Niraparib auf Grund seiner hohen Permeabilität und Bioverfügbarkeit im Tumor nur wenig 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 2-6: 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	1311	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 GSK, 2020; ⁴⁸ Clovis, 2019; ⁴⁹ AZ, 2020; ⁶⁰ AZ, 2020) F=Bioäquivalenz; P _{app} =scheinbarer Permeabilitätskoeffizient; t _{1/2} =Halbwertszeit; V _d /F=Verteilungsvolumen					

Die zugelassenen Anwendungsgebiete der PARP-Inhibitoren (siehe Tabelle 2-5) und die aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie für deren Einsatz in der Erhaltungstherapie

Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Rezidivtherapie „sollte“ eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Das Anwendungsgebiet von Niraparib, zur Erhaltungstherapie nach einem Platin-sensiblen Rezidiv (¹GSK, 2020), entspricht demjenigen von Olaparib und Rucaparib.

Auch bei Patientinnen mit high-grade-Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener BRCA-Mutation „sollte“ nach Ansprechen auf eine Platin-haltige First-Line Therapie eine

Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor erfolgen (Daten dazu liegen bisher nur für Olaparib vor) (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Das diesem Dossier zugrundeliegende neue Anwendungsgebiet von Zejula lautet:

Zejula wurde als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben, zugelassen.

Das neue Anwendungsgebiet von Niraparib zur Erhaltungstherapie nach einer platinhaltigen First-Line Chemotherapie unterscheidet sich allerdings mit demjenigen von Olaparib. So wurde Olaparib zur Erhaltungstherapie als Monotherapie nur bei den *BRCA*-mutierten Patientinnen zugelassen. Laut Zulassung ist es daher erforderlich, dass eine *BRCA*-Testung in der Keimbahn und/oder im Tumor zur Therapieentscheidung notwendigerweise durchgeführt wird. (⁴⁹AZ, 2020) Niraparib hingegen kann unabhängig vom Biomarkerstatus, also sowohl bei den *BRCA*-positiven Patientinnen wie aber auch bei den *BRCA* wild-type Patientinnen eingesetzt werden. (¹GSK, 2020) Eine vorherige *BRCA*-Testung zur Therapieentscheidung ist daher nicht erforderlich, jedoch für die Familienanamnese und ärztlicher Beratung der Patientin sinnvoll.

Zusammenfassung

Mit dem Einsatz der PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie als Monotherapie nach einer Platin-haltigen First-Line Chemotherapie, erhalten die Patientinnen eine neue und zielgerichtete Behandlungsoption zur Verlängerung der Krankheitskontrolle. Gerade in der ersten Therapielinie ist die Verlängerung der Krankheitskontrolle von hoher klinischer Bedeutung (²Ledermann, et al., 2013). Niraparib ist dabei der einzige PARP-Inhibitor der als Monotherapie unabhängig des Biomarkerstatus zugelassen wurde und somit einem breiteren Patientinnenkollektiv die wichtige klinisch relevante Verlängerung der Krankheitskontrolle bieten kann. In der Prima-Studie konnte gezeigt werden, dass Niraparib unabhängig des Biomarkerstatus, d.h. sowohl bei den HR-defizienten Patientinnen (*BRCA*+ und *BRCA* wild-type) wie auch bei den HR-profizienten Patientinnen eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (PFS) bei Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ermöglicht. (³²González-Martín, et al., 2019). Eine Biomarker-Testung zur Therapieentscheidung ist somit nicht notwendig. Dadurch entfallen nicht nur die Testkosten, sondern auch die Zeit bis zum Ergebnis. Neben den vielen pharmakologischen Vorteilen wie in Tabelle 2-6 dargestellt ist Niraparib der einzige beim Ovarialkarzinom zugelassene PARP-Inhibitor, der anhand seiner langen und von anderen PARP-Inhibitoren unerreichten Halbwertszeit die tägliche einmalige patientenfreundliche Einnahme der individuellen Dosis erlaubt. (¹GSK, 2020).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 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 2-7: 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 a als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben, angewendet.	ja	27.10.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-7 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen (¹GSK, 2020).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von ZeJula in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten (⁶⁷EMA, 2020). 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 2-8 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.	16.11.2017

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 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 in Tabelle 2-8 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen (¹GSK, 2020).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Zejula in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten (⁶⁷EMA, 2020). Diese, sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der European Medicines Agency (EMA) veröffentlicht.

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 GSK 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 GSK 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. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln. 2020. 23.10.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021852>.

2. Ledermann J; Raja F; Fotopoulou C; Gonzalez-Martin A; Colombo N; Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24(Suppl. 6): vi24-vi32.

3. Diebold J. Seröse Tumoren des Ovars. *Der Pathologe*. 2014; 35(4): 314-321.

4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0. 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL. Im Internet: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/Stand.2019;10>.

5. Prat J; Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2014; 124(1): 1-5.

6. RKI, Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017. 29.07.2020. Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/3270>.

7. Hanahan D; Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5): 646-674.

8. Toss A; Cortesi L. Molecular mechanisms of PARP inhibitors in BRCA-related ovarian cancer. *Journal of Cancer Science and Therapy*. 2013; 5(11): 409-416.

9. Jones P; Wilcoxon K; Rowley M; Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015; 58:3302-3314.
10. Kim Y-J; M Wilson III D. Overview of base excision repair biochemistry. *Current Molecular Pharmacology*. 2012; 5(1): 3-13.
11. Friedman JI; Stivers JT. Detection of damaged DNA bases by DNA glycosylase enzymes. *Biochemistry*. 2010; 49(24): 4957-4967.
12. Ko HL; Ren EC. Functional aspects of PARP1 in DNA repair and transcription. *Biomolecules*. 2012; 2(4): 524-548.
13. Morales J; Li L; Fattah FJ; Dong Y; Bey EA; Patel M, et al. Review of Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Mechanisms of Action and Rationale for Targeting in Cancer and Other Diseases. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 2014; 24(1):15-28.
14. Coyne GOS; Chen AP; Meehan R; Doroshow JH. PARP inhibitors in reproductive system cancers: current use and developments. *Drugs*. 2017; 77(2): 113-130.
15. Reinbolt RE; Hays JL. The role of PARP inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies. *Frontiers in Oncology*. 2013; 3: 237.
16. Rimar KJ; Tran PT; Matulewicz RS; Hussain M; Meeks JJ. The emerging role of homologous recombination repair and PARP inhibitors in genitourinary malignancies. *Cancer*. 2017; 123(11): 1912-1924.
17. Mehta A; Haber JE. Sources of DNA double-strand breaks and models of recombinational DNA repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014; 6(9): a016428.
18. Khanna KK; Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nature Genetics*. 2001; 27(3): 247-254.
19. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001; 411(6835): 366-374.
20. van Gent DC; Hoeijmakers JH; Kanaar R. Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. *Nature Reviews Genetics*. 2001; 2(3): 196-206.

21. Symington LS; Gautier J. Double-strand break end resection and repair pathway choice. Annual Review of Genetics. 2011; 45: 247-271.

22. Escibano-Díaz C; Orthwein A; Fradet-Turcotte A; Xing M; Young JT; Tkáč J, et al. A cell cycle-dependent regulatory circuit composed of 53BP1-RIF1 and BRCA1-CtIP controls DNA repair pathway choice. Molecular Cell. 2013; 49(5): 872-883.

23. Zimmermann M; de Lange T. 53BP1: pro choice in DNA repair. Trends in Cell Biology. 2014; 24(2): 108-117.

24. Kakaroukas A; Jeggo P. DNA DSB repair pathway choice: an orchestrated handover mechanism. The British Journal of Radiology. 2014; 87: 20130685.

25. Farmer H; McCabe N; Lord CJ; Tutt AN; Johnson DA; Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature. 2005; 434: 917-921.

26. Alsop K; Fereday S; Meldrum C; DeFazio A; Emmanuel C; George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. Journal of Clinical Oncology. 2012; 30(21): 2654-2663.

27. Turner N; Tutt A; Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nature Reviews Cancer. 2004; 4(10): 814-819.

28. Lord CJ; Ashworth A. BRCAness revisited. Nature Reviews Cancer. 2016; 16(2): 110-120.

29. Bauer P; Hummel M; von Kalle C; Schmutzler R; Block A; Stroth M, et al. Molekulargenetische Diagnostik - Was wissen die Maschinen? Was wollen wir wissen? Oncology Research and Treatment. 2016; 39(Suppl. 2): 2-23.

30. Konstantinopoulos PA; Ceccaldi R; Shapiro GI; D'Andrea AD. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. Cancer Discovery. 2015; 5(11): 1137-1154.

31. Patel AG; Sarkaria JN; Kaufmann SH. Nonhomologous end joining drives poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108(8): 3406-3411.

32. González-Martín A; Pothuri B; Vergote I; DePont Christensen R; Graybill W; Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(25): 2391-2402.

33. Mirza MR; Monk BJ; Herrstedt J; Oza AM; Mahner S; Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(22): 2154-2164.

34. George A; Kaye S; Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017; 14(5): 284-296.

35. Sehouli J; Braicu E; Chakerov R. PARP inhibitors for recurrent ovarian carcinoma: current treatment options and future perspectives. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2016; 76(2): 164-169.

36. Murai J; Shar-yin NH; Das BB; Renaud A; Zhang Y; Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Research*. 2012; 72(21): 5588-5599.

37. Konecny G; Kristeleit R. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *British Journal of Cancer*. 2016; 115(10): 1157-1173.

38. Shen Y; Aoyagi-Scharber M; Wang B. Trapping poly (ADP-ribose) polymerase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2015; 353(3): 446-457.

39. Jones P; Altamura S; Boueres J; Ferrigno F; Fonsi M; Giomini C, et al. Discovery of 2-{4-[(3 S)-Piperidin-3-yl] phenyl}-2 H-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*. 2009; 52(22): 7170-7185.

40. AlHilli MM; Becker MA; Weroha SJ; Flatten KS; Hurley RM; Harrell MI, et al. In vivo anti-tumor activity of the PARP inhibitor niraparib in homologous recombination deficient and proficient ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2016; 143(2): 379-388.

41. Wu X; Zhu J; Yin R; Yang J; Liu J; Wang J, et al. LBA29 Individualized starting dose of niraparib in Chinese patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (PSROC): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial (NORA). *Annals of Oncology*. 2020; 31: S1160-S1161.

42. Pujade-Lauraine E; Ledermann JA; Selle F; Gebiski V; Penson RT; Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(9): 1274-1284.

43. Coleman RL; Oza AM; Lorusso D; Aghajanian C; Oaknin A; Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017; 390: 1949-1961.

44. Moore K; Colombo N; Scambia G; Kim B-G; Oaknin A; Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379(26): 2495-2505.

45. Rohr I; Alavi S; Richter R; Keller M; Chekerov R; Oskay-Özcelik G, et al. Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV). *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020; 30(4):1-6.

46. Oskay-Özcelik G; AGO, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Was erwarten Patientinnen von uns Gynäkoonkologen?. 2017.

47. Braicu E. Erhaltungstherapien: fürwen geeignet?. 2020.

48. Clovis, Clovis Oncology Ireland Ltd. Fachinformation Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten. 2019. 07.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022530>.

49. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten. 2020. 12.11.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021996>.

50. Schmalfedt b; Seck K. Systemische Therapie beim Ovarialkarzinom - ein Update. 2015. 10.08.2020. Available from: https://www.journalonko.de/artikel/lesen/Systemische_Therapie_beim_Ovarialkarzinom_ein_Update.

51. Roche, Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin. 2020. 10.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008726>.

52. Kabi, Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2020. 10.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014209>.

53. Onkovis, onkovis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkovis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2020. 11.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011956>.

54. Teva, Teva GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2017. 10.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012558>.

55. Baxter, Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan. 2015. 10.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728>.

56. Teva, Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2020 .11.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012535>.

57. onkovis, onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. 2020. 11.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011613>.

58. Aspen, Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Alkeran 2 mg Filmtabletten. 2019. 11.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003174>.

59. medac. Fachinformation Ovastat 1000/5000 mg. 2014. 12.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011956>.

60. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Lynparza 50 mg Hartkapseln. 2020. 12.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020514>.

61. Sousa Moreira I; Alexandrino Fernandes P; Joao Ramos M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition-a critical review. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents). 2007; 7(2): 223-245.

62. Maharaj AS; D'Amore PA. Roles for VEGF in the adult. *Microvascular Research*. 2007; 74(2007): 100-113.

63. P. Harter; J. Pfisterer; Hilpert F; J. Sehouli; C. Lamparter; M. Kerkmann, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Der Frauenarzt*. 2020; 61: 182-188.

64. Burger RA; Brady MF; Bookman MA; Fleming GF; Monk BJ; Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(26): 2473-2483.

65. Sun K; Mikule K; Wang Z; Poon G; Vaidyanathan A; Smith G, et al. A comparative pharmacokinetic study of PARP inhibitors demonstrates favorable properties for niraparib efficacy in preclinical tumor models. *Oncotarget*. 2018; 9(98): 37080-37096.

66. Rudmann DG. On-target and off-target-based toxicologic effects. *Toxicologic Pathology*. 2013; 41(2): 310-314.

67. EMA, European Medicines Agency. EPAR Zejula - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020. 12.10.2020.