

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

*Niraparib (Zejula)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.02.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	29
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	29
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	29
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	30
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	31

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Überblick über die zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassenen und gemäß den aktuellen S3-Leitlinien empfohlenen Substanzen für die Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms .....	21
Tabelle 2-4: Überblick über die zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassenen Substanzen in der Erhaltungstherapie .....	23
Tabelle 2-5: Vergleichende Übersicht pharmakokinetischer Parameter verschiedener PARP-Inhibitoren.....	27
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	29
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	30

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Übersicht ausgewählter DNA-Reparaturmechanismen (Quelle: Adaptiert von <sup>11</sup> Jones, et al., 2015) .....	9
Abbildung 2-2: Übersicht der DNA-Reparaturmechanismen von Einzelstrangbrüchen (Quelle: Adaptiert von <sup>11</sup> Jones, et al., 2015) .....	10
Abbildung 2-3: Funktion und Mechanismus der 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**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
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
<i>gBRCA</i>	germline <i>BRCA</i>
<i>gBRCAmut</i>	germline <i>BRCA</i> mutation
GI	Gastrointestinal
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz (Bezug auf Testung)
HRd	Homologe Rekombination defizient (Bezug auf Patientinnen)
HRp	Homologe Rekombination profizient (Bezug auf Patientinnen)
HRr	Homologe Rekombinationsreparatur
IC50	half maximal Inhibitory Concentration (mittlere inhibitorische Konzentration)
mg	Milligramm
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NBS1	Nijmegen Breakage Syndrome Protein 1
NHEJ	Non-Homologous End-Joining (Nicht-homologe Endverknüpfung)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PARP	Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PZN	Pharmazentralnummer
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktive Sauerstoffspezies)
<i>sBRCA</i>	somatic <i>BRCA</i> (somatische <i>BRCA</i> -Mutation)
SSB	Einzelstrangbruch
TNM	Tumor, (lymph) Nodes, Metastasis (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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Niraparib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Zejula</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX54</b>

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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 von einer vorliegenden *BRCA*-Mutation zugelassen wurde. Die weitere klinische Entwicklung von Niraparib in der Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf die Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfolgte ebenfalls auch bei jenen ohne deletäre *BRCA*-Mutation bzw. defizienter Homologer Rekombination (HRd). Auch hier konnte die Effektivität von Niraparib unabhängig vom Biomarkerstatus erneut bestätigt werden und führte vor Kurzem zur entsprechenden Zulassung in der Erstlinien-Therapie, ebenfalls als erster PARP-Inhibitor unabhängig vom Biomarkerstatus. Somit bietet Niraparib den Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom sowohl in der rezidierten Situation wie auch in der primären Situation eine zielgerichtete Behandlungsoption als Monotherapie zur Erhaltungstherapie, jeweils nach Ansprechen auf eine vorangegangene Platin-haltige Chemotherapie (<sup>1</sup>GSK, 2020). Das Ziel einer Erhaltungstherapie ist nicht nur die Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS), sondern nachgeordnet auch die Tumorkontrolle, also 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 (<sup>2</sup>Ledermann, et al., 2013). Eine Verlängerung des Chemotherapie-freien Intervalls ist daher aufgrund des Hinauszögerns der nächsten Chemotherapie und der damit einhergehenden Belastung für die Patientin 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 (<sup>3</sup>Diebold,



2014). Entsprechend der aktualisierten FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)- sowie Tumor, (lymph) Nodes, Metastasis (Tumor, Nodus, Metastasen, TNM)-Klassifikation werden Ovarial-, Tuben- und Peritoneal-Karzinome gemeinsam betrachtet und gemäß den aktuellen Leitlinien als eine Erkrankung dargestellt (<sup>2</sup>Ledermann, et al., 2013;<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020;<sup>5</sup>Prat, et al., 2014).

Der Fokus dieses Dossiers liegt auf der zielgerichteten Behandlungsoption für Patientinnen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf die vorangegangene Platin-haltige Chemotherapie zur Erhaltungstherapie als Monotherapie (<sup>1</sup>GSK, 2020) und ist begründet mit der Befristung des Beschlusses vom 02.04.2020 aufgrund der damals noch nicht vorhandenen Daten zum OS. Mittels dieser Befristung soll eine Neubewertung von Niraparib unter Einbeziehung der finalen Ergebnisse zum OS der NOVA-Zulassungsstudie ermöglicht werden.

### **Behandlung des Ovarialkarzinoms**

Das Ovarialkarzinom, die maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke, stellt mit ungefähr 3,1% aller bösartigen Neubildungen bei Frauen und mit 5,2% aller Krebssterbefälle nach dem Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020;<sup>6</sup>RKI, 2020). Betrachtet man allerdings das relative 5-Jahres-Überleben, zeigt sich bei Betroffenen mit Ovarialkarzinom der noch höhere Bedarf für neue therapeutische Ansätze im Vergleich zu Brustkrebspatientinnen (43% vs. 87%) (<sup>7</sup>RKI, 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, sodass die Prognose im Verhältnis zu anderen Krebserkrankungen der Geschlechtsorgane eher schlecht ist (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020;<sup>8</sup>RKI, 2019). Nach histologisch-morphologischen Kriterien werden verschiedene Tumorentitäten unterschieden. High-grade epitheliale Karzinome, zu deren Behandlung Niraparib als Erhaltungstherapie zugelassen ist, gehören dabei zu den hoch-malignen Tumoren, die sich rasch ausbreiten, meist erst spät diagnostiziert werden und eine schlechte Prognose aufweisen (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020).

### **Entstehung DNA-Schäden und DNA-Reparaturmechanismen**

Krebs entsteht meist durch eine schrittweise Entwicklung, in deren Verlauf genetische oder epigenetische Veränderungen auftreten, die eine unkontrollierte und invasive Zellteilung 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 (<sup>9</sup>Hanahan, 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 (SSBs) die Basen-Exzisions-Reparatur (BER) und die homologe Rekombination (HR) bei den Doppelstrangbrüchen (DSBs) (<sup>10</sup>Toss, et al., 2013).

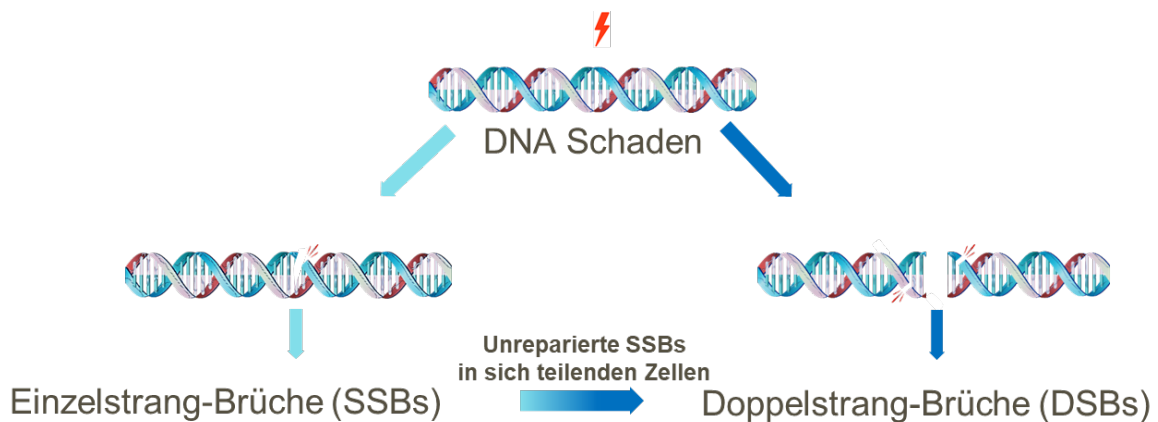


Abbildung 2-1: Übersicht ausgewählter DNA-Reparaturmechanismen  
(Quelle: Adaptiert von <sup>11</sup>Jones, et al., 2015)

### Reparatur von Einzelstrangbrüchen

Ein SSB kann als natürliches Zwischenprodukt zellulärer Vorgänge oder durch Mutagene entstehen. Dieser 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 SSB entstandenen freien DNA-Enden. Diese aktivierten Enden können nun durch eine DNA-Polymerase und eine DNA-Ligase wieder verbunden werden. Die BER als wichtige Komponente der Reparatur von SSBs ist ein DNA-Reparaturmechanismus, der beschädigte DNA-Basen erkennt, diese durch Hydrolyse der N-glykosidischen Bindung entfernt und den dadurch entstandenen SSB repariert. Der Schlüssel zur Effizienz der BER beruht auf der Vielzahl von verschiedenen Glykosylasen. DNA-Glykosylasen sind verantwortlich für die initiale Erkennung des Schadens und prüfen einzelne Basen, indem sie diese aus der Doppelhelix herausschwenken ("flipping-out"), was es der DNA-Glykosylase ermöglicht, durch Bindung eine Beschädigung festzustellen. (<sup>10</sup>Toss, et al., 2013; <sup>12</sup>Kim, et al., 2012; <sup>13</sup>Friedman, et al., 2010).

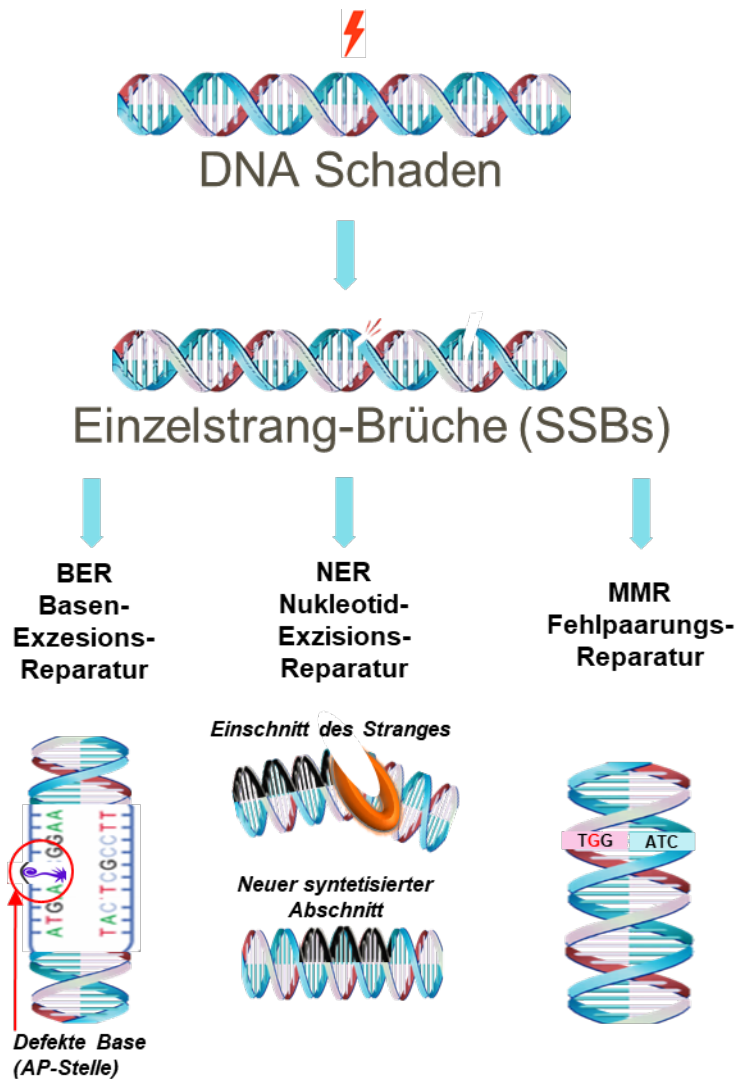


Abbildung 2-2: Übersicht der DNA-Reparaturmechanismen von Einzelstrangbrüchen (Quelle: Adaptiert von <sup>11</sup>Jones, et al., 2015)

### 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 (<sup>14</sup>Ko, et al., 2012). Neben der Rolle von PARP-1 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-SSBs, werden dadurch aktiviert und binden an die DNA-Bruchstelle. Daraufhin aktivieren sie durch Poly-ADP-Ribosylierung (PARylierung) weitere Proteine, die als Teil eines enzymatisch aktiven Multiproteinkomplexes die korrekte Base einfügen und den SSB fehlerfrei beheben (Abbildung 2-3). PARP-1 wird

hierbei die größere funktionelle Bedeutung zugeschrieben (<sup>15</sup>Morales, et al., 2014;<sup>16</sup>Coyne, et al., 2017;<sup>17</sup>Reinbolt, et al., 2013).

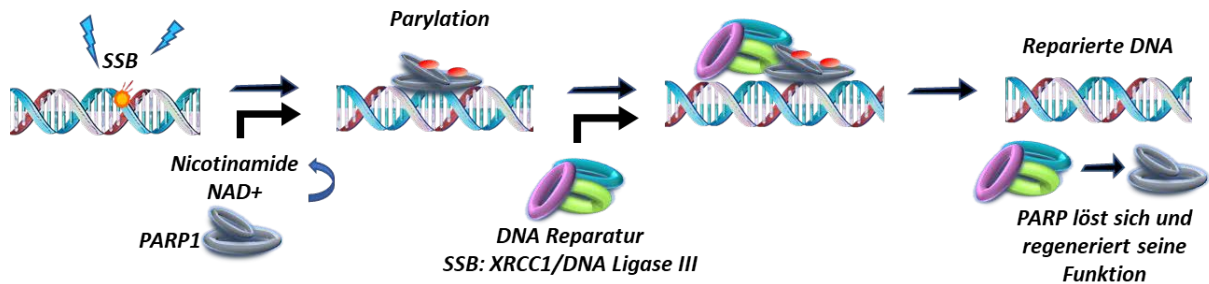


Abbildung 2-3: Funktion und Mechanismus der PARP-Reparatur eines DNA-Einzelstrangbruchs mit PARP-Enzymen.

(Quelle: Adaptiert von <sup>18</sup>Rimar, et al., 2017 )

Die PARP Enzyme erkennen und binden an DNA-SSBs, wodurch ihre enzymatische Aktivität um das 500-fache erhöht wird. Die PARP- Bindung führt zur Rekrutierung und PARYlierung mehrerer verschiedener DNA-Reparaturproteine. Nach abgeschlossener Reparatur dissoziieren die PARP Enzyme wieder von der DNA.

XRCC1: DNA- Reparaturprotein

Der PARP-Inhibitor Niraparib bindet an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP und verhindert somit die PARYlierung 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 SSB, führt dies während der Zellteilung zum Abbruch der DNA-Replikation und in der Folge zu DSBs. Die Zelle muss also auf alternative Reparaturmechanismen ausweichen (<sup>19</sup>Mehta, et al., 2014).

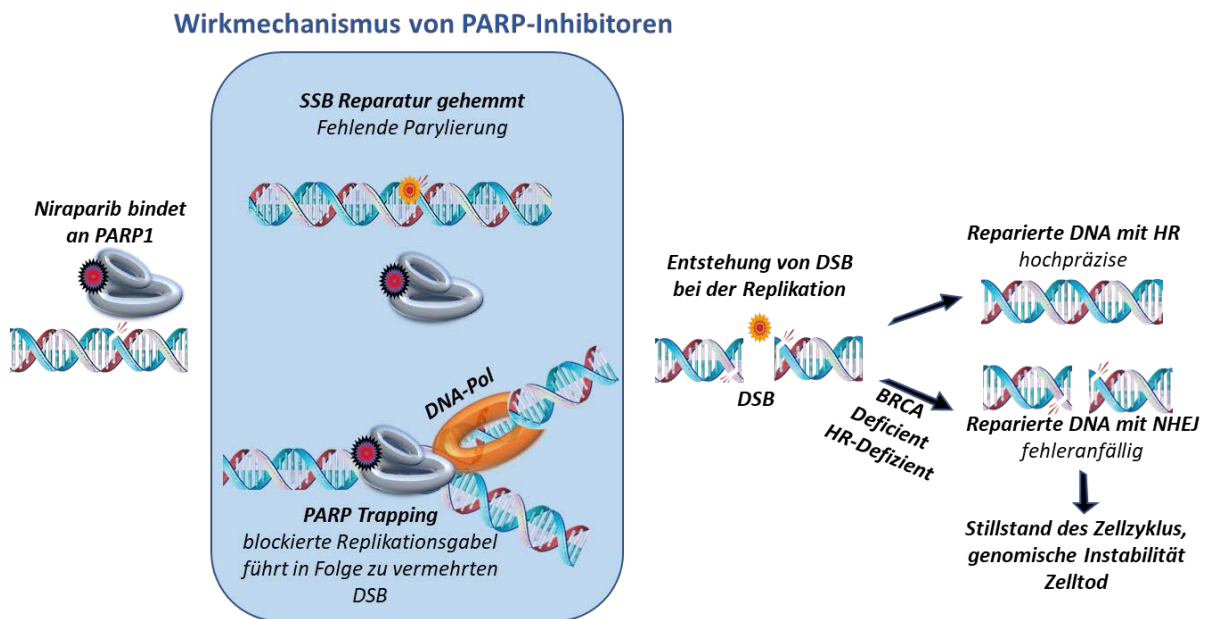


Abbildung 2-4: Funktion und Mechanismus der PARP-Inhibitor Wirkung

(Quelle: Adaptiert von <sup>18</sup>Rimar, et al., 2017)

Niraparib ist ein potenter Inhibitor der PARP-1 und PARP-2 Enzyme. Niraparib führt zur kompetitiven katalytischen Inhibierung der PARP-Enzyme, wodurch die weitere Rekrutierung von DNA-Reparaturproteinen verhindert und somit die Reparatur des SSB 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 SSBs und infolgedessen während der DNA-Replikation zu DSBs.

NHEJ: Nicht-homologe Endenverknüpfung (Non-Homologous End-Joining)

### Reparatur von Doppelstrangbrüchen

Ein DNA-DSB 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-DSB ist die kritischste Beschädigung der DNA, da die Gefahr weitreichender Chromosomenumlagerungen besteht und die Reparatur oft fehlerbehaftet ist (<sup>20</sup>Khanna, et al., 2001). Findet die Reparatur von DSBs nicht oder nur fehlerhaft statt, kann es also zu chromosomalen Änderungen wie Translokationen, Inversionen oder Deletionen kommen, was die Entstehung von malignen Tumoren begünstigen kann (<sup>21</sup>Hoeijmakers, 2001; <sup>22</sup>van Gent, et al., 2001). Die Reparatur von DSBs wird in eukaryontischen Zellen durch zwei Reparaturmechanismen gewährleistet (Abbildung 2-5). Zu diesen DSB-Reparaturmechanismen gehören die HR und die Nicht-homologe Endverknüpfung (Non-Homologous End-Joining, NHEJ) (<sup>20</sup>Khanna, 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 (<sup>23</sup>Symington, et al., 2011). Zwei Schlüsselkomponenten sind hierbei die schon lange bekannten DNA-Reparaturproteine 53BP1 und BRCA1 (Breast Cancer 1), wobei 53BP1 die NHEJ und BRCA1 mit seiner Funktion bei der Enden-Resektion die HR fördert (<sup>24</sup>Escibano-Díaz, et al., 2013; <sup>25</sup>Zimmermann, et al., 2014; <sup>26</sup>Kakarougkas, et al., 2014).

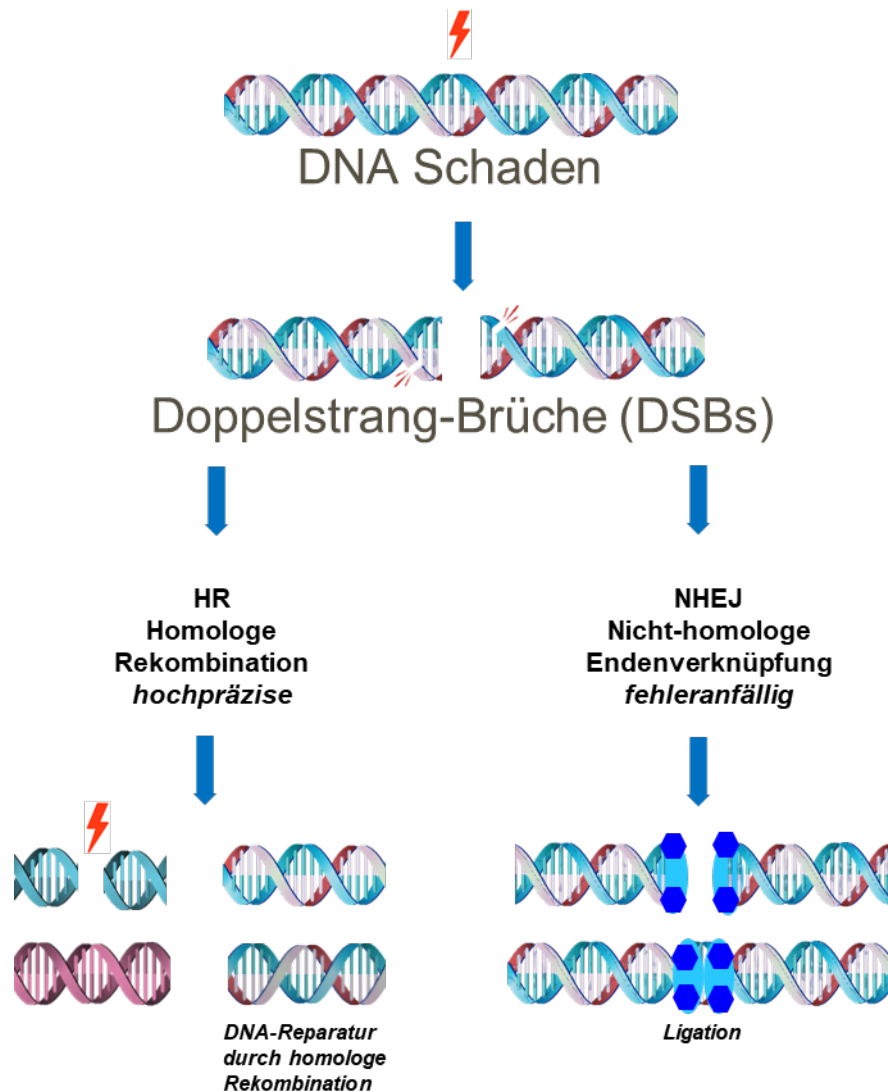


Abbildung 2-5: Übersicht der DNA-Reparaturmechanismen von Doppelstrangbrüchen

### Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels der Homologen Rekombination

Bei diesem Reparaturmechanismus dient die sequenzhomologe, ungeschädigte DNA der Schwesterchromatiden als Matrize für die Reparatur. Dabei spielen die Proteine BRCA1 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 nicht mehr funktionell hergestellt werden, was durch den kompletten oder teilweisen Verlust der HR (HR-Defizienz) führt und damit in Folge zu einer fehlerhaften DSB-Reparatur (<sup>27</sup>Farmer, et al., 2005).

*BRCA*-Mutationen der Keimbahn (germline *BRCA*, *gBRCA*) erhöhen das Risiko, einen Brustkrebs (um bis zu 69%) und/oder Eierstockkrebs (um bis zu 39%) zu entwickeln (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Auch die somatischen Mutationen (*sBRCA*) können die Tumorgenese begünstigen bzw. vorantreiben (<sup>28</sup>Alsop, et al., 2012).

### Homologe Rekombinationsdefizienz

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 dem Ovarialkarzinom, der Begriff der HR-Defizienz bzw. Homologe Rekombination defizient (HRd) eingeführt wurde (<sup>29</sup>Turner, et al., 2004). Tumore mit einem Defekt in der HR, in denen keine Mutation der *BRCA*-Gene nachweisbar ist, sondern bei denen eine Mutation oder epigenetische Veränderung in anderen Genen vorliegt, welche eine Phänokopie einer *BRCA1/2*-Mutation erzeugt, werden als HRd-Tumoren bezeichnet. (<sup>30</sup>Lord, et al., 2016;<sup>31</sup>Bauer, 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 (<sup>30</sup>Lord, et al., 2016). Eine Gemeinsamkeit aller dieser Gene bzw. deren korrespondierenden Proteinen ist, 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. Deshalb 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 Doppelstrangreparatur 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 (<sup>32</sup>Konstantinopoulos, et al., 2015). Verfügt die Zelle nicht über einen funktionierenden HR-Mechanismus, um den DNA-Schaden zu beheben, muss sie auf den fehleranfälligeren NHEJ-Mechanismus zur Reparatur von DSBs ausweichen. Dies führt zu einer Erhöhung der genomischen Instabilität und Anhäufung von DNA-Schäden (<sup>33</sup>Patel, et al., 2011). Tumore, denen die Fähigkeit zur HR fehlt, zeigen sich hoch sensitiv gegenüber der Blockade der Einzelstrangreparatur. Das bedeutet, dass auch bei einem mutationsbedingtem 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 von 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 (g*BRCA*mut und non-g*BRCA*mut bzw. *BRCA* mutiert, *BRCA* wild-

type, HRd und HRp) in den Zulassungsstudien (NOVA-Studie, (China: NORA-Studie), PRIMA-Studie) der beiden Anwendungsgebiete (siehe Abbildung 2-5 unter den Ausführungen zu Unterschieden im Wirkmechanismus der zugelassenen Arzneimittel im Unterkapitel „Pharmakologische Unterschiede der PARP-Inhibitoren“) eine signifikante und klinisch relevante Wirkung zeigen. So ist Niraparib der einzige PARP-Inhibitor, der in der Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom sowohl in der Erstlinie wie auch in der Zweitlinie unabhängig vom Mutationsstatus und unabhängig vom HR-Status zugelassen wurde. Das bedeutet, dass die bekannten und validierten Testmethoden zur Feststellung der HRd nicht ausreichend sind, um ein Patientenkollektiv zu bestimmen, das nicht von der Erhaltungstherapie mit Niraparib profitiert (<sup>34</sup>González-Martín, et al., 2019;<sup>35</sup>Mirza, 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 (<sup>32</sup>Konstantinopoulos, 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. Da Krebszellen im Verhältnis zu normalen Zellen ein höheres Vorkommen von DNA-Schäden aufweisen, kann man diese Verwundbarkeit therapeutisch nutzen. Da die Tumorzellen beim Ovarialkarzinom häufig eine HRd 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 HRd aufgrund einer Einschränkung der Fähigkeit zur homologen 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 (Abbildung 2-6) (<sup>32</sup>Konstantinopoulos, et al., 2015;<sup>33</sup>Patel, et al., 2011;<sup>36</sup>George, et al., 2017).



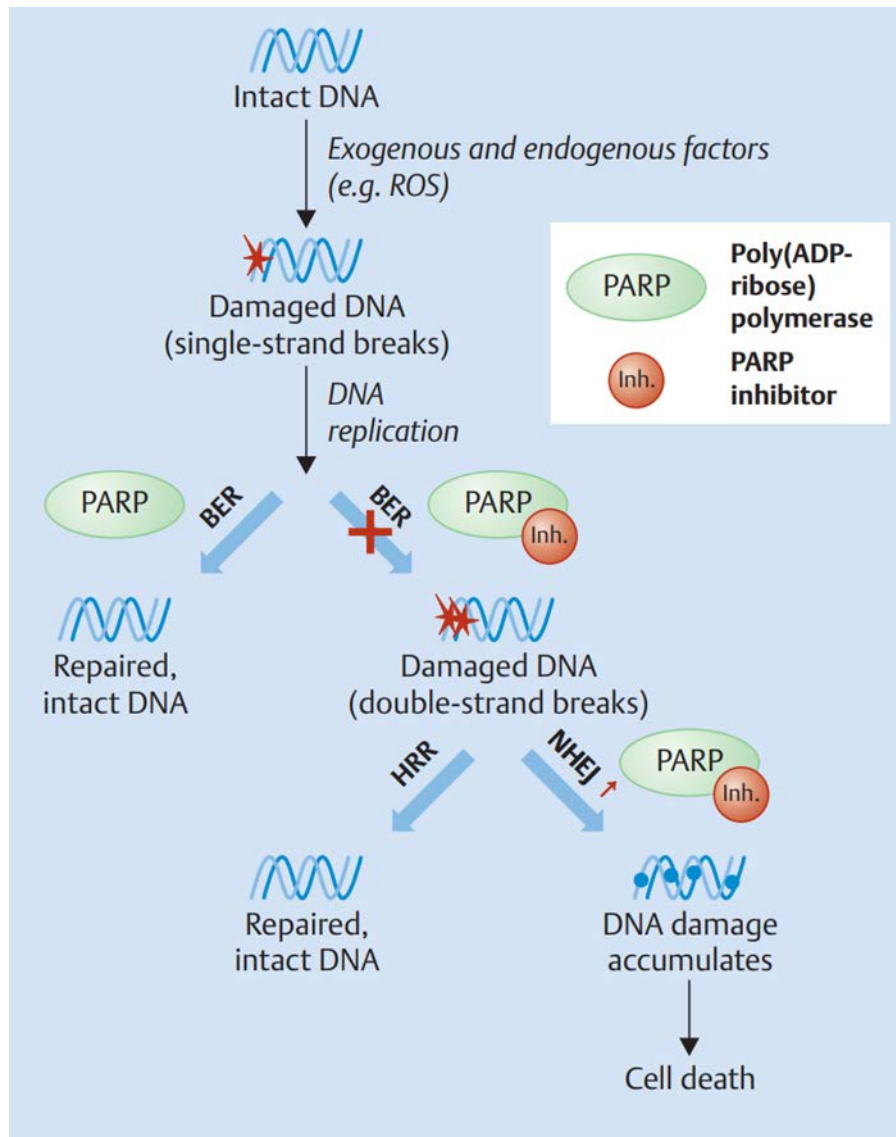


Abbildung 2-6: Auswirkung der PARP-Inhibition auf die Reparatur und Entstehung von DNA-Einzelstrang- bzw. Doppelstrangbrüchen

Quelle: (<sup>37</sup>Sehouli, et al., 2016)

DNA-SSBs, 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-DSBs während der DNA-Replikation. In gesunden Zellen werden diese DNA-DSBs 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; HRR: homologe Rekombinations-Reparatur; 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<sup>+</sup>) 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 (<sup>38</sup>Murai, et al., 2012;<sup>39</sup>Konecny, et al., 2016). Die Stabilisation des PARP-DNA-Komplexes führt nicht nur dazu, dass SSBs nicht repariert werden, sondern auch dazu, dass während der DNA-Replikation DSBs entstehen und sich anhäufen. Die DNA-Replikation und in der Folge die Zellteilung werden verhindert und die Zelle stirbt schließlich ab (<sup>16</sup>Coyne, et al., 2017;<sup>40</sup>Shen, 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 der Reparatur der DNA-SSBs, 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 (<sup>34</sup>González-Martín, et al., 2019).

### Pharmakokinetische Eigenschaften von Niraparib

Niraparib ist ein niedermolekularer Wirkstoff (siehe Abbildung 2-7), 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 hemmt (<sup>41</sup>Jones, et al., 2009).

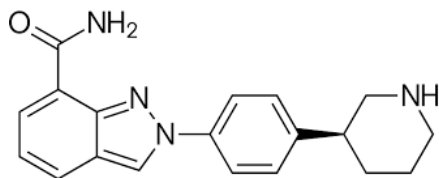


Abbildung 2-7: Strukturformel von Niraparib

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 HRd hervorrufen, eine Sensitivität gegenüber PARP-Inhibitoren wie Niraparib vermitteln (<sup>11</sup>Jones, et al., 2015). Allerdings scheinen Mutationen in HR-Genen weder notwendig noch hinreichend zu sein, um ein Ansprechen auf Niraparib vorherzusagen (<sup>42</sup>AlHilli, et al., 2016). 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 (<sup>32</sup>Konstantinopoulos, et al., 2015). Auf dieser Basis lässt sich auch die Platin-Sensitivität von Tumoren ohne *BRCA*-Mutation oder mit negativem HRD-Test erklären. Platinhaltige Arzneimittel induzieren DSBs; 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 (<sup>1</sup>GSK, 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 Erstlinien-Therapie) konnte gezeigt werden, dass unabhängig vom Biomarkerstatus (*BRCA*-Mutations- sowie HRD-Status) das mittlere progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) unter einer Monotherapie mit Niraparib signifikant länger war als im Placebo-Arm (<sup>34</sup>González-Martín, et al., 2019;<sup>35</sup>Mirza, et al., 2016).

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 (<sup>35</sup>Mirza, et al., 2016), NORA (<sup>43</sup>Wu, et al., 2020), SOLO-2 (<sup>44</sup>Pujade-Lauraine, et al., 2017), ARIEL-3 (<sup>45</sup>Coleman, et al., 2017)] mit PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie in der Rezidivsituation und zwei Phase-III-Studien (PRIMA (<sup>34</sup>González-Martín, et al., 2019), SOLO-1 (<sup>46</sup>Moore, et al., 2018)) zur Erhaltungstherapie als Monotherapie nach der Erstlinien-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, denn auch nach einem Ansprechen auf eine Platin-haltige Erstlinien-Therapie **sollte** bei Patientinnen mit einem high-grade Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener *BRCA*-Mutation eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor erfolgen. Zum Zeitpunkt der Empfehlung lagen nur Daten von Olaparib und auch nur bei den *BRCA*-mutierten Patientinnen vor (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020), während aktuell mit der PRIMA-Zulassungsstudie erstmalig nun auch biomarkerunabhängige Daten von Niraparib vorliegen, was zur entsprechenden Zulassung von Niraparib unabhängig von einer *BRCA*-Mutation geführt hat (siehe Abbildung 2-4 unter den Ausführungen zu Unterschieden im Wirkmechanismus der zugelassenen Arzneimittel im Unterkapitel „Zugelassene und laut aktueller S3-Leitlinie empfohlene Substanzen für die Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms“).

Schon vor der Empfehlung des weiteren Einsatzes der PARP-Inhibitoren nach der Erstlinien-Therapie wurde in den S3-Leitlinien empfohlen, dass den Patientinnen zur Erhaltungstherapie in der rezidierten Situation nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Rezidivtherapie (siehe Abbildung 2-4) ein PARP-Inhibitor angeboten werden **sollte** (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). 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-Tumortherapie. Gründe hierfür könnten ein schlechter allgemeiner Gesundheitszustand der Patientin sein, der keine weitere Therapie

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

erlaubt bzw. ermöglicht oder der Wunsch der Patientin, auf eine Erhaltungstherapie zugunsten palliativer Alternativen zu verzichten; genaue Daten hierzu liegen jedoch nicht vor.

Der Fokus in dem für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet liegt daher nach Auswertung der Daten zum OS der NOVA-Studie, beim Einsatz von Niraparib zur zielgerichteten Behandlungsoption für Patientinnen mit einem **rezidierten** Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf die vorangegangene Platin-haltige Chemotherapie zur Erhaltungstherapie als Monotherapie (<sup>1</sup>GSK, 2020).

Die Auswahl zwischen den PARP-Inhibitoren erfolgt auf Basis der Entscheidung des behandelnden Arztes sowie der Patientinnenpräferenz. Hierbei kann z. B. die Häufigkeit der Arzneimiteleinahme 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 (<sup>47</sup>Rohr, et al., 2020;<sup>48</sup>Oskay-Öczelik, et al., 2017, Seite 14;<sup>49</sup>Braicu, 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. (<sup>1</sup>GSK, 2020;<sup>50</sup>Clovis, 2019;<sup>51</sup>AZ, 2020).

Ein weiterer wichtiger, therapieentscheidender Aspekt bei der Wahl eines PARP-Inhibitors ist das Wechselwirkungspotential mit anderen Arzneimitteln, da die Patientinnen sehr oft auf eine umfangreiche Medikation eingestellt sind. Niraparib hat ein äußerst geringes Wechselwirkungspotential und bietet damit den Vorteil einer sicheren und einfachen Handhabung, da häufig 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, sodass beispielsweise Fatigue und Übelkeit die Patientinnen tagsüber potenziell weniger belasten (<sup>1</sup>GSK, 2020).

Die Metabolisierung von Niraparib ist unabhängig von CYP3A4. Gemäß Fachinformation sind daher keine Dosisanpassungen 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 (<sup>1</sup>GSK, 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. Zur Behandlung des Ovarialkarzinoms in der Rezidivsituation stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, die meist im Rahmen einer (Platin-haltigen) Chemotherapie eingesetzt werden (siehe Abbildung 2-3). Platin-basierte Chemotherapien werden in der Regel in dreiwöchigen Behandlungszyklen verabreicht und jeweils am ersten Tag eines Zyklus als Infusion gegeben (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). 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 (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Nach dem Ansprechen und der Beendigung der Platin-haltigen Chemotherapie **sollte** Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020).

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

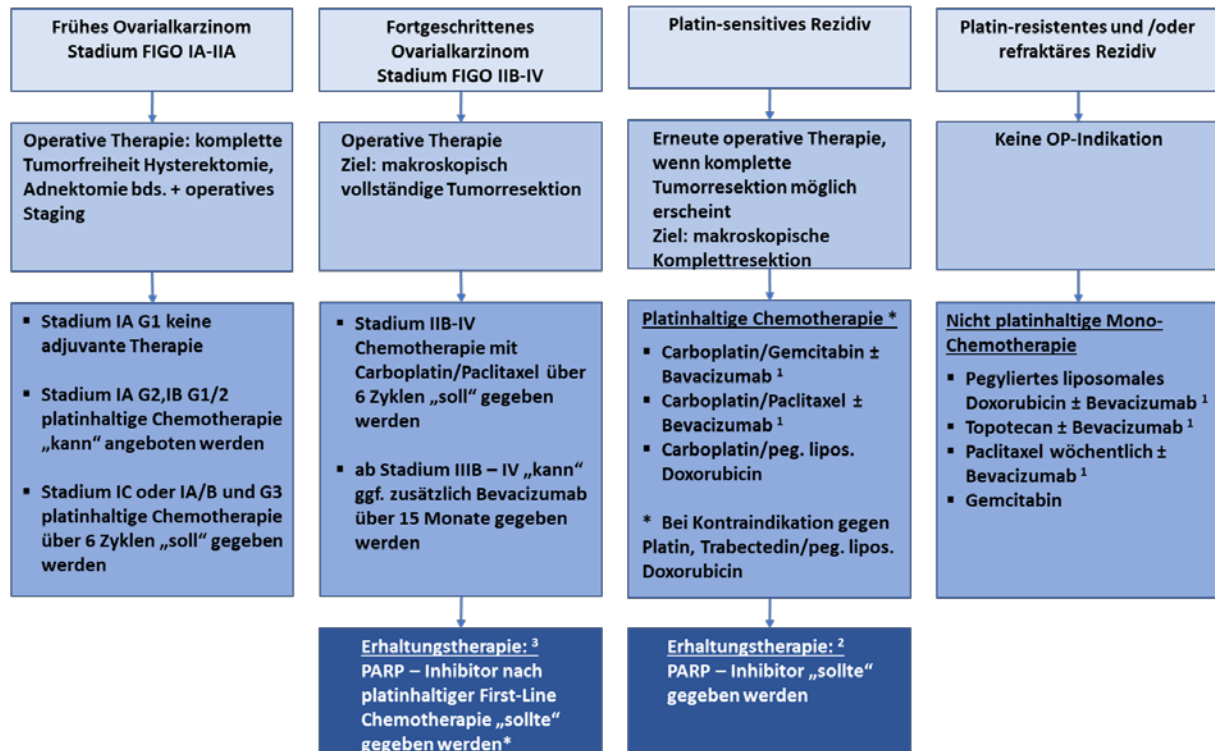


Abbildung 2-8: Übersicht der Primär- und Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms, modifiziert nach den aktuellen S3-Leitlinien.

Quelle: (modifiziert nach <sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020;<sup>52</sup>Schmalfedt, 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 Erstlinien-Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor\* erfolgen. (\*Daten dazu lagen bisher nur für Olaparib vor)

OP: Operation, 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 Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Empfohlenen Substanzen laut aktueller S3-Leitlinie in der Rezidivtherapie</b>	
<b>Substanz (ATC-Code)</b>	<b>Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Ovarialkarzinoms gemäß Fachinformation</b>
Bevacizumab (L01XC07)	<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 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). (<sup>53</sup>Roche, 2020)</p>
Carboplatin (L01XA02)	<p>Behandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms als:</p> <p>(a) First-line-Therapie (b) Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben (<sup>54</sup>Kabi, 2020)</p>
Gemcitabin (L01BC05)	<p>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. (<sup>55</sup>Onkovis, 2019)</p>
Paclitaxel (L01CD01)	<p>Zur First-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Paclitaxel onkovis bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs oder einem Resttumor (&gt; 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. (<sup>56</sup>Onkovis, 2020)</p>
PLD (pegyliertes liposomales Doxorubicin) (L01DB01)	<p>Caelyx ist indiziert zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie. (<sup>57</sup>Janssen, 2019)</p>
Trabectedin (L01CX01)	<p>Yondelis in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) wird angewendet bei Patientinnen zur Behandlung eines platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidivs. (<sup>58</sup>Pharma Mar S.A., 2020)</p>
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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der Fokus dieses Dossiers liegt auf der zielgerichteten Behandlungsoption für Patientinnen mit einem **rezidierten** Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf die vorangegangene Platin-haltige Chemotherapie zur Erhaltungstherapie als Monotherapie (<sup>1</sup>GSK, 2020).

Tabelle 2-4: Überblick über die zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassenen Substanzen in der Erhaltungstherapie

<b>Erhaltungstherapie des Platin-sensiblen Ovarialkarzinoms</b>	
<b>Substanz (ATC-Code)</b>	<b>Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Ovarialkarzinoms gemäß Fachinformation</b>
Bevacizumab (L01XC07)	<p>Die Angaben zur Erhaltungstherapie mit Bevacizumab finden sich unter Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>(<sup>53</sup>Roche, 2020)</p>
Niraparib (L01XX54)	<p>Niraparib wird angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>(<sup>1</sup>GSK, 2020)</p>



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>Olaparib 100 mg/- 150 mg Filmtabletten (L01XX46)</p>	<p>Olaparib wird angewendet als Monotherapie für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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).</li> </ul> <p>Olaparib in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> </ul> <p>(<sup>51</sup>AZ, 2020)</p>
<p>Olaparib 50 mg Hartkapseln (L01XX46)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib 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).</li> </ul> <p>(<sup>59</sup>AZ, 2020)</p>
<p>Rucaparib (L01XX55)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rucaparib 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).</li> <li>• Rucaparib 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.</li> </ul> <p>(<sup>50</sup>Clovis, 2019)</p>
<p>BRC=Breast Cancer</p>	

**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 (<sup>60</sup>Teva, 2020). Normales Gewebe ist, wie auch Tumore, auf die Zufuhr von Nährstoffen und Sauerstoff sowie den Abtransport von Kohlendioxid und metabolischen Abfallstoffen angewiesen (<sup>9</sup>Hanahan, 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 (<sup>53</sup>Roche, 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 (<sup>61</sup>P. Harter, et al., 2020).

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.

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 (Zulassungsstudie: AVF4095g, OCEANS-Studie (<sup>53</sup>Roche, 2020) oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (Zulassungsstudie: GOG-0213 (<sup>53</sup>Roche, 2020) über 6 bis zu 8 Behandlungszyklen und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet (siehe Tabelle 2-4). 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.

Der Unterschied bei der Empfehlung der Gabe eines PARP-Inhibitors wie Niraparib zur Therapie des rezidierten Ovarialkarzinoms liegt darin, dass der PARP-Inhibitor nicht schon bereits initial zur Chemotherapie, sondern erst nach deren Beendigung eingesetzt werden kann.

### **PARP-Inhibitoren**

Mit dem Einsatz der PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie in der Rezidivsituation erhielten die Patientinnen neue und zielgerichtete Behandlungsoptionen zur Verlängerung der Krankheitskontrolle. Dieser Paradigmenwechsel wurde 2014 mit der Zulassung von Olaparib als Monotherapie auf Basis der Study 19 eingeläutet (<sup>51</sup>AZ, 2020;<sup>59</sup>AZ, 2020;<sup>62</sup>Ledermann, et

al., 2012). Zuvor bestanden die Therapieoptionen lediglich in einem, bereits während der Chemotherapie begonnenem Einsatz von Bevacizumab oder im beobachtenden Abwarten. Da entsprechend der Zulassung der Einsatz von Bevacizumab lediglich in einer Therapielinie möglich ist, war diese Option häufig bereits ausgeschöpft, weswegen in diesen Fällen nur die Möglichkeit verblieb, die Patientin engmaschig zu monitorieren. Diese Alternative des beobachteten Abwartens wurde als damaliger Therapiestandard in der im Jahr 2013 gestarteten NOVA-Studie für Niraparib abgebildet, welche 2017 zur entsprechenden Zulassung führte (<sup>1</sup>GSK, 2020; <sup>33</sup>Mirza, et al., 2016). Während der noch laufenden NOVA-Studie wurde die Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren durch den ersten Datenschnitt der Studie 19, welcher 2015 zur Zulassung von Olaparib bei Patientinnen mit BRCA-Mutation führte (<sup>51</sup>AZ, 2020; <sup>59</sup>AZ, 2020; <sup>62</sup>Ledermann, et al., 2012) und der Phase III-Studie SOLO2 (Olaparib vs. Placebo) durch eine PFS-Verbesserung in Patientinnen mit BRCA-Mutation bestätigt und daraufhin in die damals gültige S3-Leitlinie (Version 2.0 – Oktober 2016) aufgenommen (<sup>35</sup>Mirza, et al., 2016; <sup>44</sup>Pujade-Lauraine 2017; <sup>63</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2016). Im Unterschied zu Olaparib, das zu diesem Zeitpunkt **ausschließlich bei den BRCA-mutierten** Patientinnen zur Erhaltungstherapie als Monotherapie in der Rezidivsituation zugelassen war, erfolgte die Zulassung von Niraparib **unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus**. 2018 folgte mit Rucaparib die Zulassung eines dritten PARP-Inhibitors (<sup>50</sup>Clovis, 2019).

Die PARP-Inhibitoren Olaparib, Rucaparib und Niraparib hemmen durch einen vergleichbaren Wirkmechanismus das Tumorwachstum durch Induktion der tumorspezifischen synthetischen Letalität. Trotzdem gibt es bei den Substanzen große molekulare Unterschiede, was sich sowohl in deutlichen Vorteilen hinsichtlich des pharmakokinetischen Profils (siehe Tabelle 2-5) von Niraparib als 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, 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 (<sup>64</sup>Sun, et al., 2018). Ebenso wies Niraparib im Vergleich zu Olaparib eine deutlich stärkere Hemmung des Wachstums von HRp Tumoren im Mausmodell auf (<sup>64</sup>Sun, 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 bei therapierelevanter Dosierung unspezifischer auch an weitere Vertreter der PARP-Familie wie PARP-3 (<sup>1</sup>GSK, 2020; <sup>50</sup>Clovis, 2019; <sup>51</sup>AZ, 2020; <sup>59</sup>AZ, 2020; <sup>65</sup>Rudmann, 2013). 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, wodurch off target Effekte reduziert werden könnten (<sup>1</sup>GSK, 2020; <sup>50</sup>Clovis, 2019; <sup>51</sup>AZ, 2020; <sup>59</sup>AZ, 2020; <sup>65</sup>Rudmann, 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 patientenfreundliche

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

einmal tägliche Einnahme. Durch die höhere Permeabilität für Niraparib verteilt sich dieses außerdem sowohl schneller als auch in einem höheren Maße in Gewebe, so dass von einer höheren Exposition im Tumorgewebe und einer länger andauernden Wirkung Niraparibs auf die Tumorzellen ausgegangen werden kann. Auch wird die Konzentration von Niraparib aufgrund 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, reduziert sich das Risiko für Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die zusätzlich zur Behandlung des Tumors bzw. dessen Symptomen oder weiterer unabhängiger Ko-Morbiditäten eingesetzt werden.

Tabelle 2-5: 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: (<sup>1</sup>GSK, 2020;<sup>50</sup>Clovis, 2019;<sup>51</sup>AZ, 2020;<sup>59</sup>AZ, 2020)  
F=Bioäquivalenz;  $P_{app}$ =scheinbarer Permeabilitätskoeffizient;  $t_{1/2}$ =Halbwertszeit;  
 $V_d/F$ =Verteilungsvolumen

### Die zugelassenen Anwendungsgebiete der PARP-Inhibitoren (siehe Tabelle 2-4) und die aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinien für deren Einsatz als 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 (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Das Anwendungsgebiet von Niraparib, zur Erhaltungstherapie nach einem Platin-sensiblen Rezidiv (<sup>1</sup>GSK, 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 lagen bisher nur für Olaparib vor) (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2020).

**Das diesem Dossier zugrundeliegende Anwendungsgebiet von Zejula lautet:**

Zejula wurde 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, zugelassen.

**Zusammenfassung**

Mit dem Einsatz der PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie als Monotherapie in der Rezidivsituation, erhielten die Patientinnen neue und zielgerichtete Behandlungsoptionen zur Verlängerung der Krankheitskontrolle. Niraparib war der erste PARP-Inhibitor, der als Monotherapie unabhängig des Biomarkerstatus zugelassen wurde und konnte somit einem breiteren Patientinnenkollektiv die wichtige klinisch relevante Verlängerung der Krankheitskontrolle bieten. Die Zulassung erfolgte auf Basis der NOVA-Studie, welche vor dem Paradigmenwechsel durch die Zulassung von Olaparib als ersten PARP-Inhibitor startete und folglich noch den vorherigen Therapiestandard des beobachtenden Abwartens anstelle von Olaparib umfasste.

Insgesamt ist festzuhalten, dass basierend auf der zur Verfügung stehenden Evidenz der Einsatz der PARP-Inhibitoren im Rahmen der Erhaltungstherapie in Deutschland mittlerweile zu einem etablierten Standard herangewachsen ist.

Dies zeigt sich in den „sollte“ Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie (Version 4.0 – März 2020) zum Einsatz der PARP-Inhibitoren sowohl in der Rezidivsituation (im separaten Kapitel (9.4.) der S3-Leitlinie beschrieben) als auch in der Erstlinien-Therapie (derzeitige Empfehlung nur beim *BRCA*-mutierten Ovarialkarzinom, da zum Zeitpunkt der Überarbeitung der S3-Leitlinie nur Daten von Olaparib vorhanden waren). Im Unterschied zu Olaparib wurde Niraparib die biomarkerunabhängige Zulassung für Patientinnen zur Erhaltungstherapie als Monotherapie nach einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie erteilt.

Bereits in den präklinischen Studien konnte Niraparib neben seiner überlegenen Exposition im Tumorgewebe, Plasma und Gehirn, auch seine deutlich stärkere Hemmung des Wachstums von HRp Tumoren im Vergleich zu anderen Vertretern dieser Substanzklasse, wie Olaparib, deutlich zeigen (<sup>64</sup>Sun, et al., 2018). Anhand dieser Ergebnisse und Erfahrungen wurde die NOVA-Zulassungsstudie von Anfang an so konzipiert, eine entsprechende Wirkung unabhängig vom Biomarkerstatus in einer Phase-III-Studie nachweisen zu können (<sup>35</sup>Mirza, et al., 2016). So konnte sowohl in der Patientinnenpopulation mit als auch ohne einer *BRCA*-Keimbahnmutation ein signifikanter Vorteil im primären Endpunkt PFS durch die Erhaltungstherapie mit Niraparib gezeigt werden. Auch in den Subgruppen der Patientinnen mit HRd (*gBRCA*mut und non-*gBRCA*mut) wie auch bei den HRp-Patientinnen zeigte sich der Niraparib-Arm dem Kontroll-Arm signifikant überlegen. Neben den deutlichen pharmakokinetischen Vorteilen, welche in Tabelle 2-5 dargestellt sind, 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 (<sup>1</sup>GSK, 2020).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Zeजूla 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-basierten 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 2-6 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-6 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen (<sup>1</sup>GSK, 2020)

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Zeजूla in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten (<sup>66</sup>EMA, 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 2-7 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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Zeजूla wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialeм (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.	27.10.2020

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 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 2-7 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen (<sup>1</sup>GSK, 2020).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Zeजूla in Europa sind im EPAR enthalten (<sup>66</sup>EMA, 2020). Diese, sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der 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 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (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 von 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): 314-21.
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.2020;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 2015/2016. 2020. 20.09.2020. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile).
7. RKI, Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017. 29.07.2020. Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/3270>.
8. RKI, Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland - Eierstockkrebs 2019. 05.10.2020. Available from: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs.html>.
9. Hanahan D; Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5): 646-74.



10. Toss A; Cortesi L. Molecular mechanisms of PARP inhibitors in BRCA-related ovarian cancer. *Journal of Cancer Science and Therapy*. 2013; 5(11): 409-16.
11. 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.
12. Kim Y-J; M Wilson III D. Overview of base excision repair biochemistry. *Current Molecular Pharmacology*. 2012; 5(1): 3-13.
13. Friedman JI; Stivers JT. Detection of damaged DNA bases by DNA glycosylase enzymes. *Biochemistry*. 2010; 49(24): 4957-67.
14. Ko HL; Ren EC. Functional aspects of PARP1 in DNA repair and transcription. *Biomolecules*. 2012; 2(4): 524-48.
15. 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).
16. Coyne GOS; Chen AP; Meehan R; Doroshow JH. PARP inhibitors in reproductive system cancers: current use and developments. *Drugs*. 2017; 77(2): 113-30.
17. Reinbolt RE; Hays JL. The role of PARP inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies. *Frontiers in Oncology*. 2013; 3: 237.
18. 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): 1912-24.
19. 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.
20. Khanna KK; Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nature Genetics*. 2001; 27(3): 247-54.
21. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001; 411(6835): 366-74.

22. van Gent DC; Hoeijmakers JH; Kanaar R. Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. *Nature Reviews Genetics*. 2001; 2(3): 196-206.
23. Symington LS; Gautier J. Double-strand break end resection and repair pathway choice. *Annual Review of Genetics*. 2011; 45: 247-71.
24. 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): 872-83.
25. Zimmermann M; de Lange T. 53BP1: pro choice in DNA repair. *Trends in Cell Biology*. 2014; 24(2): 108-17.
26. Kakarougkas A; Jeggo P. DNA DSB repair pathway choice: an orchestrated handover mechanism. *The British Journal of Radiology*. 2014; 87(1035): 20130685.
27. 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: 917-21.
28. 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): 2654-63.
29. Turner N; Tutt A; Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nature Reviews Cancer*. 2004; 4(10): 814-9.
30. Lord CJ; Ashworth A. BRCAness revisited. *Nature Reviews Cancer*. 2016; 16(2): 110-20.
31. 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.
32. Konstantinopoulos PA; Ceccaldi R; Shapiro GI; D'Andrea AD. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discovery*. 2015; 5(11): 1137-54.

33. 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): 3406-11.
34. 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): 2391-402.
35. 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): 2154-64.
36. 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): 284-96.
37. Sehouli J; Braicu E; Chekerov R. PARP inhibitors for recurrent ovarian carcinoma: current treatment options and future perspectives. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2016; 76(2): 164-9.
38. 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): 5588-99.
39. 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): 1157-73.
40. Shen Y; Aoyagi-Scharber M; Wang B. Trapping poly (ADP-ribose) polymerase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2015; 353(3): 446-57.
41. 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): 7170-85.
42. 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): 379-88.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

43. 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: S1160-1.

44. Pujade-Lauraine E; Ledermann JA; Selle F; GebSKI V; Penson RT; Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(9): 1274-84.

45. 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: 1949-61.

46. 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): 2495-505.

47. 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.

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

49. Braicu E. Erhaltungstherapien: für wen geeignet? Welteierstockkrebstag 2020. 2020.

50. 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>.

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

52. 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](https://www.journalonko.de/artikel/lesen/Systemische_Therapie_beim_Ovarialkarzinom_ein_Update).

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

54. 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>.

55. Onkovis, onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2019. 07.01.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022351>.

56. 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>.

57. Janssen, Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2019. 07.01.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000068>.

58. Pharma Mar S.A. Fachinformation Yondelis 0,25 mg/1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2020. 07.01.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020994>.

59. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Lynparza 50 mg Hartkapseln. 2020. 04.12.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020514>.

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

61. P. Harter; J. Pfisterer; Hilpert F; J. Sehouli; C. Lamparter; M. Kerkmann, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Der Frauenarzt. 2020; 61: 182-8.

62. Ledermann J; Harter P; Gourley C; Friedlander M; Vergote I; Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2012; 366(15): 1382-92.

63. Leitlinienprogramm Onkologie; DKG, Deutsche Krebshilfe; Deutsche Krebshilfe; AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0. 2016. 21.01.2021. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>.
64. 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): 37080-96.
65. Rudmann DG. On-target and off-target-based toxicologic effects. *Toxicologic Pathology*. 2013; 41(2): 310-4.
66. EMA, European Medicines Agency. European Public Assessment Report (Final). 2020. 17.09.2020.