

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Rucaparib (Rubraca<sup>®</sup>)*

pharmaand GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<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 .....	22
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	22
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	23
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	24

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	22
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	23

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Basen-Exzisions-Reparatur (BER) modifiziert nach Konecny und Kristeleit (11).....	9
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination modifiziert nach Konecny und Kristeleit (11) sowie Curtin 2013 (17). .....	10
Abbildung 2-3: Schematische Darstellung der Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels alternativer Reparaturmechanismen modifiziert nach Konecny und Kristeleit (11).....	12
Abbildung 2-4: Schematische Darstellung des therapeutischen Angriffspunkts von Rucaparib modifiziert nach Konecny und Kristeleit (11). .....	14
Abbildung 2-5: Schematische Darstellung der DNA-Reparaturmechanismen in Zellen ohne bzw. mit partieller HRD und mit vollständiger HRD modifiziert nach Konecny und Kristeleit (11). .....	15

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADP	Adenosindiphosphat
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AP	Apurin oder Apyrimidin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATM	Mutiertes Ataxia Telangectasia (engl. Ataxia Telangectasia Mutated)
ATR	Ataxia Telangiectasia und Rad3 verbunden (engl. Ataxia Telangiectasia and Rad3 related)
AURKA	Aurora Kinase A
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BER	Basen-Exzisions-Reparatur (engl. base excision repair)
BRCA1/2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (engl. breast cancer susceptibility gene) 1, 2
bspw.	beispielsweise
CHEK1	Checkpoint Kinase 1 - Gen
CHEK2	Checkpoint Kinase 2 - Gen
CYP3A	Cytochrom P450 3A
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid)
DNA-PKcs	DNA abhängige Proteinkinase
DSS1	Deleted in Split hand/Split foot Protein 1 - Gen
EMA	European Medicines Agency
EMSY	BRCA2 interacting transcriptional repressor
EPAR	European Public Assessment Report
FANCA	Fanconi anaemia, complementation group A
FEN1	Flap Endonuklease 1
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
LOH	Loss Of Heterozygosity
mg	Milligramm

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

MMEJ	Microhomology-Mediated-End-Joining
MRE11	Doppelstrang Reparaturprotein
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NBN	Nibirin
NBS1	Nijmegen Breakage Syndrome Protein 1 - Gen
NCT	National Clinical Trial Number
NHEJ	Non-Homologous-End-Joining
o.g.	oben genannt
P53	Transkriptionsfaktor P53
PALB2	Partner AND Ligand of BRCA2
PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase
PIM3	Provirus integrating site Moloney murine leukemia virus- Kinase 3
PLD	Pegyliertes Liposomales Doxorubicin
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on Chromosome 10
PZN	Pharmazentralnummer
RAD50	DNA-Reparaturprotein
RAD51	DNA-bindendes Protein
RAD52	Rekombinationsprotein
RNA	Ribonukleinsäure (engl. ribonucleic acid)
SmPC	Summary of Product Characterization
sog.	Sogenannte
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen (Klassifikation)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Rucaparib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Rubraca®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX55</b>

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

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel (gemäß der aktuellen Version des EPAR (1))

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

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Rucaparib (Rubraca<sup>®</sup>) ist ein oral verabreichter Wirkstoff aus der Klasse der Poly-(ADP-Ribose) Polymerase (PARP)-Inhibitoren. Rubraca<sup>®</sup> ist als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO Stadium III und -IV) *high-grade* epithelalem Eierstock-, Eileiter- oder primärem Peritonealkrebs, die auf eine platinhaltige Chemotherapie in der Erstlinie vollständig oder teilweise angesprochen haben, zugelassen. Rubraca<sup>®</sup> ist weiterhin zugelassen als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“

In beiden Indikationen ist die empfohlene Dosis die Einnahme von 600 mg Rucaparib zweimal täglich, was einer Gesamttagesdosis von 1.200 mg entspricht. Hierzu werden morgens und abends je zwei Rubraca<sup>®</sup> 300 mg Filmtabletten eingenommen.

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

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

Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke. Es stellt nach Brustkrebs die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (3), die insgesamt

3,1 % aller malignen Neoplasmen bei Frauen und 5,1 % aller Krebssterbefälle in Deutschland ausmacht (6). Durch den anfänglich symptomfreien bzw. nur unspezifisch symptomatischen Verlauf der Erkrankung wird die richtige Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Stadien (72 % bis 76 % im FIGO Stadium III/IV) gestellt (3, 6). Zu diesem Zeitpunkt ist eine kurative Therapie oft nicht mehr möglich. Nach Erstdiagnose erhalten die Patientinnen eine operative Tumorresektion und eine meist platinbasierte Erstlinientherapie, an welche sich eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor anschließen kann. Danach erleiden sie häufig lebenslang wiederkehrende Rezidive. Diese werden, angepasst an die Eigenschaften des Tumors und die Präferenz der Patientin, mit intensiven, platinbasierten oder nicht-platinbasierten (Kombinations-) Therapien behandelt. Dennoch zeigt das Ovarialkarzinom im Vergleich zu anderen gynäkologischen Krebserkrankungen eine schlechtere Prognose: Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate bei Ovarialkarzinomen liegt in Deutschland bei durchschnittlich 39 % (6), während beispielsweise das absolute 5-Jahres-Überleben bei Gebärmutterhalskrebs bei 62 % und bei Brustdrüsenkrebs bei 79 % liegt (6). Die Erkrankungsrate beim Ovarialkarzinom steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 69 Jahren (6).

Einem erhöhten Risiko zur Entstehung von Ovarialkarzinomen liegt häufig ein genetisch bedingter Ausfall von DNA-Reparaturmechanismen zugrunde, der mit einer verstärkten Metastasenbildung und erhöhten Aggressivität des Tumors assoziiert ist (7, 8). Die Relevanz von DNA-Reparaturmechanismen zur Erhaltung genomischer Integrität und die potenziellen Folgen ihres Ausfalls in Bezug auf Krebsentstehung werden im Folgenden näher erläutert.

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

Wie von Hanahan und Weinberg 2011 beschrieben, zeichnet sich Krebs durch folgende Kerneigenschaften aus: Eine verlängerte Aktivierung proliferativer Signalwege, das Umgehen von wachstumssupprimierenden Faktoren des Immunsystems, die Bildung von Metastasen und aktive Invasion umliegender Gewebe, sowie die Induktion von Angiogenese. Vor allem aber widersetzen sich Tumorzellen in ihrer replikativen Unsterblichkeit dem natürlichen Zelltod (9). Verschiedenste endo- und exogene Faktoren können die Akkumulation zufälliger Mutationen und eine chromosomale Reorganisation hervorrufen, welche zu genomischer Instabilität und Mutabilität und letztendlich zur Entwicklung der pathologischen Eigenschaften von Tumorzellen führen können (9). Körperzellen verfügen jedoch über eine Vielzahl von Mechanismen zur Erkennung und Reparatur veränderter oder geschädigter DNA, die dem Erhalt der genomischen Integrität dienen und damit der Entwicklung von Tumorzellen entgegenwirken. Zu den essenziellen Komponenten dieser Erhaltungsmaschinerie gehören DNA-Damage Response Systeme. Diese bestehen aus sensorischen Proteinen, die induzierte genetische Schäden erkennen, sowie verschiedenen Reparaturmechanismen, wie der Basen-Exzisions-Reparatur (BER) und der homologen Rekombination (HR) (10).

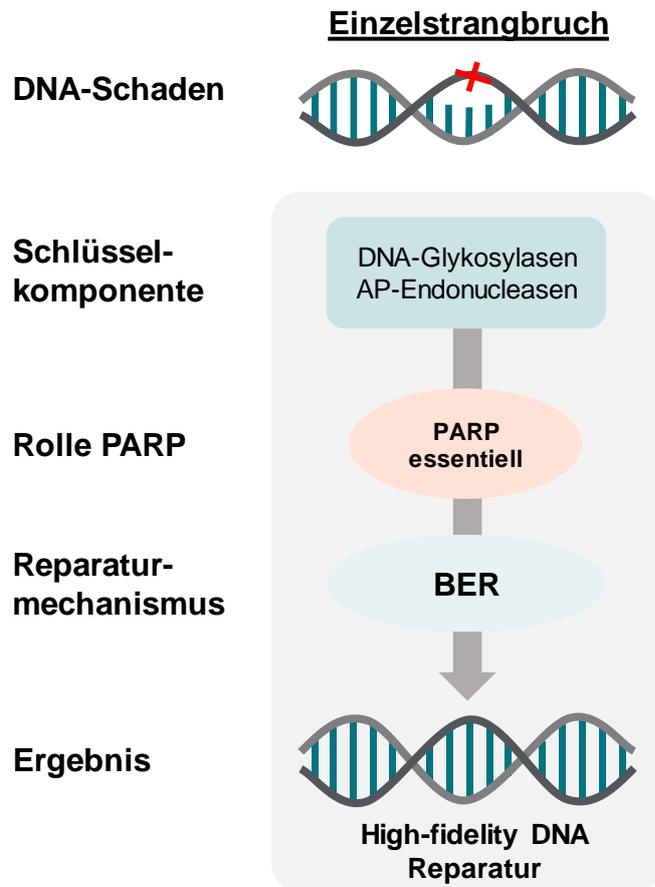


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Basen-Exzisions-Reparatur (BER) modifiziert nach Konecny und Kristeleit (11).

Täglich entstehen aufgrund reaktiver endogener Metabolite oder spontanem DNA-Zerfall tausende Läsionen in der DNA. Sind einzelne Basen mutiert oder beschädigt, kann dies zum Bruch eines der beiden DNA-Stränge führen (Einzelstrangbruch) (12). Solche Einzelstrangbrüche der DNA werden unter anderem mittels der BER repariert: Die geschädigte Base wird ausgeschnitten. Nachfolgend wird eine korrekte Base unter Vorlage des Schwesterstranges synthetisiert und eingesetzt (10, 13). Schlüsselkomponenten der BER sind DNA-Glykosylasen, welche die geschädigte Base ausschneiden, und AP-Endonucleasen, welche das Einfügen der neu synthetisierten, korrekten Base vorbereiten (Abbildung 2-1). Beim Austausch der geschädigten Basen während der BER spielen zudem Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARPs) eine tragende Rolle (10, 13). Sie erkennen den Einzelstrangbruch, werden dadurch aktiviert und binden an die DNA-Bruchstelle. Daraufhin aktivieren sie durch Poly-ADP-Ribosylierung weitere Proteine, die als Teil eines enzymatisch aktiven Multiproteinkomplexes (14) die korrekte Base einfügen und den Einzelstrangbruch fehlerfrei beheben (Abbildung 2-1). Die Familie der PARPs besteht aus insgesamt 18 Proteinen, von denen PARP-1 und PARP-2 aktiv an der Bildung des Reparaturkomplexes beteiligt sind.

Trifft während der Zellteilung die Replikationsgabel (DNA-Abschnitt, der nach dem Auftrennen des Doppelstrangs entsteht) auf einen Einzelstrangbruch und dieser wurde nicht repariert, können diese zu Doppelstrangbrüchen führen (15).

**Doppelstrangbrüche** können unter anderem durch homologe Rekombination (**HR**) repariert werden (13). Hierbei dient der Doppelstrang des unbeschädigten Schwester-Chromatids als Vorlage (16). Die HR gewährleistet eine vollständige, fehlerfreie Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (Abbildung 2-2).

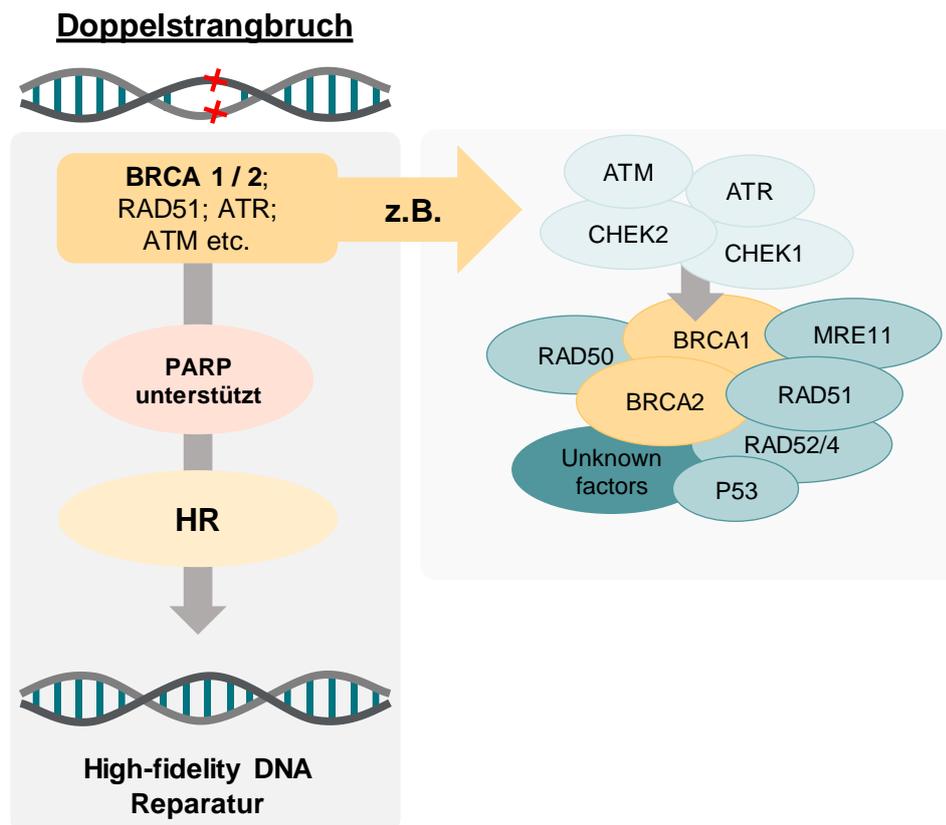


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination modifiziert nach Konecny und Kristeleit (11) sowie Curtin 2013 (17).

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

Tumore, deren HR aufgrund einer Mutation oder epigenetischen Veränderung eine Defizienz aufweisen, werden als HR-defiziente Tumore bezeichnet (18-20). Somatische Mutationen in Genen, die bei der HR von Bedeutung sind, konnten bereits in einer erheblichen Anzahl an Tumoren nachgewiesen werden. Dazu gehören neben den für die homologe Rekombination bedeutenden Breast Cancer Genen BRCA1 und BRCA2 auch viele weitere Gene, die ebenfalls

an der Regulation des Zellzyklus beziehungsweise der Replikationsregulation beteiligt sind, wie RAD51, *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), *Nijmegen Breakage Syndrome Protein 1* (NBS1) sowie die *Fanconi Anaemia Complementation Group* (FANC) Gen-Familie (13, 20, 21).

Tritt in einem dieser Gene eine „loss-of-function“ oder eine „gain-of-function“-Mutation auf, so kann die HR gestört sein. Ähnlich wie bei der durch eine BRCA-Mutation gestörten HR, können infolgedessen auch BRCA-unabhängige Mutationen zu einer fehlerhaften Doppelstrangreparatur beitragen, welche zu einer Ausprägung ähnlicher biologischer und klinischer Charakteristika führt (BRCAness-Phänomen) (20).

Das sogenannte BRCAness-Phänomen ist ebenso wie eine BRCA-Mutation mit einer erblichen Veranlagung und einem erhöhten Risiko der Entstehung von Ovarialkarzinomen verbunden (13, 18, 21-25). Verursacht wird das erhöhte Risiko eines Ovarialkarzinoms dadurch, dass bei einer HR-Defizienz (HRD), alternative, aber deutlich fehleranfälliger DNA-Reparaturmechanismen, wie das „Non-homologous end joining“ (NHEJ) (26) oder das „Microhomology-mediated end joining“ (MMEJ), die Reparatur von Doppelstrangbrüchen übernehmen (26) (Abbildung 2-3). Entstehen während der Doppelstrangbruchreparatur Fehler, kann daraus eine erhöhte genomische Instabilität und die Akkumulation kanzerogener Mutationen resultieren, mit der möglichen Folge einer malignen Zellentartung (13, 27).

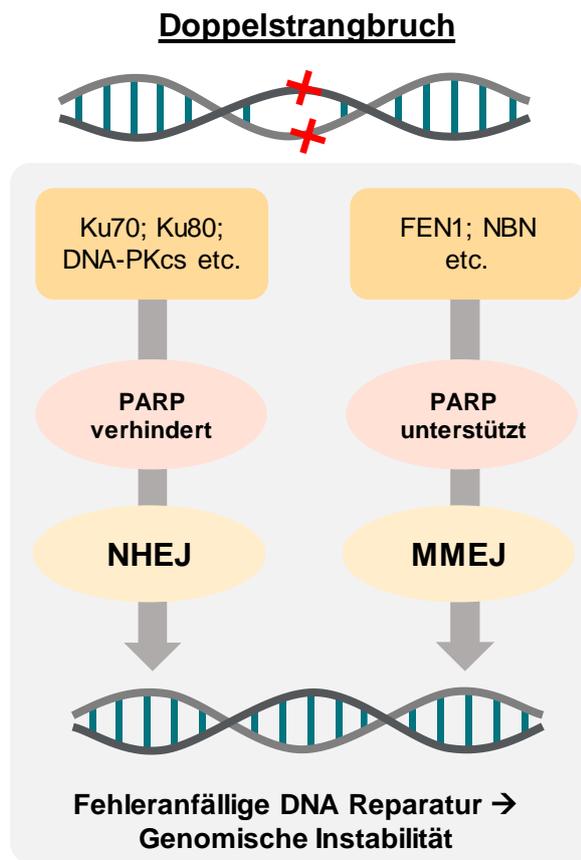


Abbildung 2-3: Schematische Darstellung der Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels alternativer Reparaturmechanismen modifiziert nach Konecny und Kristeleit (11).

Eine HRD kann sowohl durch somatische (22, 28) als auch durch Keimbahnmutationen bedingt sein (29). Beruht die HRD auf einer homozygoten Keimbahnmutation, so tritt die HRD in jeder Körperzelle auf. Jedoch sind Träger einer Keimbahnmutation meist und im Falle von BRCA-Mutationen anfänglich immer heterozygot, da sich eine homozygote Mutation des BRCA1 und / oder BRCA2 Gens embryonal letal auswirkt (30, 31). Dies bedeutet, dass neben der mutierten Genkopie eine funktionelle Genkopie verbleibt, mittels derer eine hinreichende Genfunktion aufrechterhalten werden kann (partielle HRD). Neben genetischen Mutationen kann eine HRD aber auch durch epigenetisches Silencing (Reduktion der Genexpression z. B. aufgrund einer Promotermethylierung) von bspw. BRCA1 verursacht werden. Auch die Hochregulation transkriptioneller Suppressoren oder bestimmter microRNAs kann zu einem Silencing von HR-assoziierten Genen führen und somit eine HRD bedingen (13). Tritt zusätzlich zu einer heterozygoten Keimbahn-Mutation eine somatische Mutation oder eine durch (z.B. epigenetische) Silencing-Mechanismen hervorgerufene Inaktivierung der funktionellen Kopie („*second hit*“) auf, führt dies zu einem vollständigen Verlust der HR-Gen-Funktion und damit zu einem vollständigen Ausfall der HR (vollständige HRD). Dies kann entsprechend der „Two-Hit-Hypothese“ die Entstehung von Tumoren induzieren (32), da in diesem Fall ausschließlich

fehleranfällige Reparaturmechanismen wie das NHEJ in Kraft treten. Diese Hypothese bestätigend weisen viele Tumore einen lokus-spezifischen Verlust der Heterozygotie („Loss of heterozygosity“ (LOH)) in BRCA-Genen oder anderen HR-assoziierten Genen auf, der durch den Verlust der zweiten, intakten Gen-Kopie eine vollständige HRD hervorruft. Das Vorliegen einer heterozygoten Keimbahnmutation eines HR-assoziierten Gens stellt somit einen deutlichen Risikofaktor für das spätere Auftreten einer vollständigen HRD durch einen „second hit“ und somit für die Entstehung eines HRD-positiven Tumors dar (33).

Auf das Vorliegen solcher spezifischer, bekannter HR-assoziiierter Gendefekte, kann getestet werden, um eine informierte Therapieentscheidung treffen zu können. Außerdem kann die durch die vollständige HRD bedingte genomische Instabilität eines Tumors aufgrund des geschädigten chromosomalen Reparaturmechanismus zu ausgedehnten, nicht-lokusspezifischen, genomweiten Verlusten der Heterozygotie führen. In diesem Fall spricht man von einer genomischen LOH, deren Ausprägung Rückschlüsse auf eine vorliegende HRD erlaubt, ohne die involvierten Gene kennen zu müssen. In modernen molekularbiologischen Tests wird daher die Messung der genomischen LOH zur Bestimmung der genomischen Instabilität des vorliegenden Tumorgewebes herangezogen (34-36). So können auch Tumoren mit derzeit unbekanntem HR-relevanten genetischen Faktoren als HRD-positiv identifiziert werden (34-36).

### **Das Konzept der synthetischen Letalität kann beim HR-defizienten Ovarialkarzinom therapeutisch genutzt werden**

Denn eine HRD ist nicht nur mit einem erhöhten Risiko der Entstehung von Ovarialkarzinomen assoziiert, sondern auch mit einer erhöhten Sensitivität gegenüber zielgerichteten Therapien, wie PARP-Inhibitoren, verbunden. Das Vorliegen eines genetisch bedingten HR-Defekts (ausgelöst durch BRCA-Gene oder andere auch derzeit unbekannte HR-assoziierte Gene) bietet nach dem Konzept der synthetischen Letalität einen therapeutischen Ansatzpunkt, an dem durch Kombination zweier, individuell nicht letaler Defekte eine Zelle gezielt in den Zelltod gelenkt werden kann (13). Liegt bereits ein Gendefekt vor, kann die synthetische Inhibition eines funktional kompensierenden Gens oder Proteins einen letalen Phänotyp generieren. Im Falle des Ovarialkarzinoms findet dieses Konzept therapeutische Anwendung, indem zusätzlich zu einer genetisch bedingten HRD (Defekt in der Reparatur von Doppelstrangbrüchen) die Einzelstrangbruch-Reparatur mittels BER durch Einsatz eines PARP-Inhibitors, wie Rucaparib, synthetisch, das heißt medikamentös inhibiert wird. Dies resultiert in einer solch starken Beeinträchtigung der DNA-Reparatur, dass die (Tumor-) Zelle durch die Akkumulation von DNA-Schäden stirbt.

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

Rucaparib stellt als PARP-Inhibitor somit eine zielgerichtete Therapie für Patientinnen mit *high-grade* epithelalem Ovarialkarzinom dar. Der Wirkstoff führt zu einer kompetitiven, katalytischen Inhibition von PARPs durch Bindung an deren Nicotinamidadeninindinukleotid (NAD)-Bindedomäne (37, 38). Dies verhindert die Rekrutierung weiterer Komponenten des

Reparaturkomplexes. Ebenso bewirkt Rucaparib eine Fixierung der PARPs und des angelagerten Multiproteinkomplexes an die Bindungsstelle der DNA (sog. „PARP trapping“, sterische Hemmung) (37, 39). Die für die Vollendung der DNA-Reparatur notwendige Dissoziation der PARPs und des Reparaturkomplexes vom DNA-Strang wird so verhindert und der Einzelstrangbruch bleibt bestehen (40, 41).

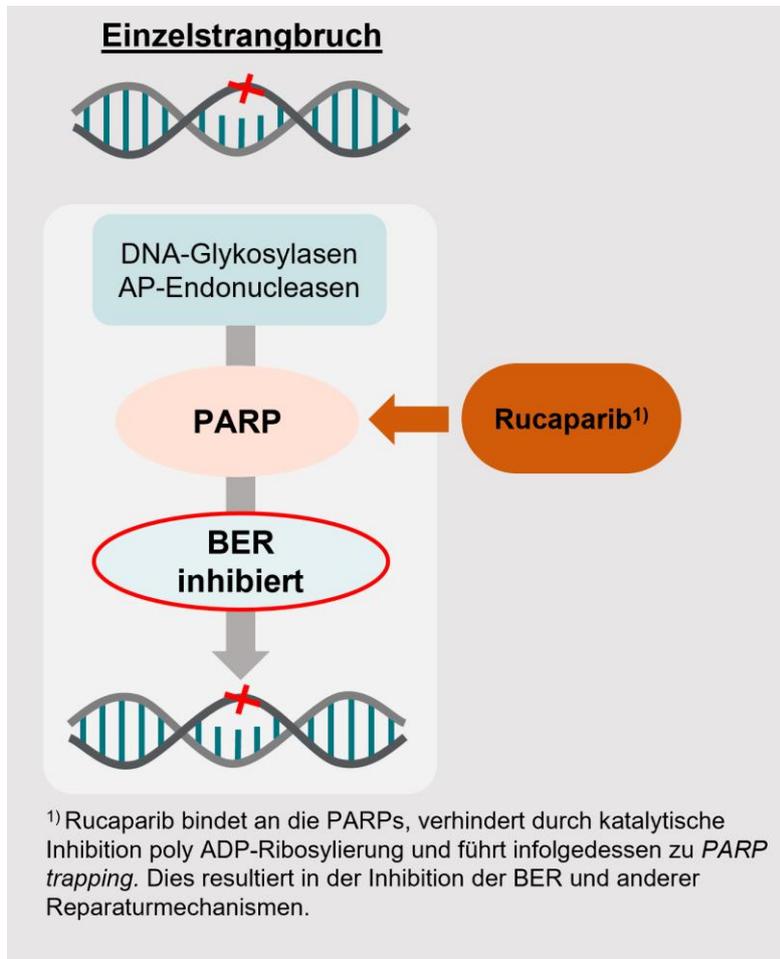


Abbildung 2-4: Schematische Darstellung des therapeutischen Angriffspunkts von Rucaparib modifiziert nach Konecny und Kristeleit (11).

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

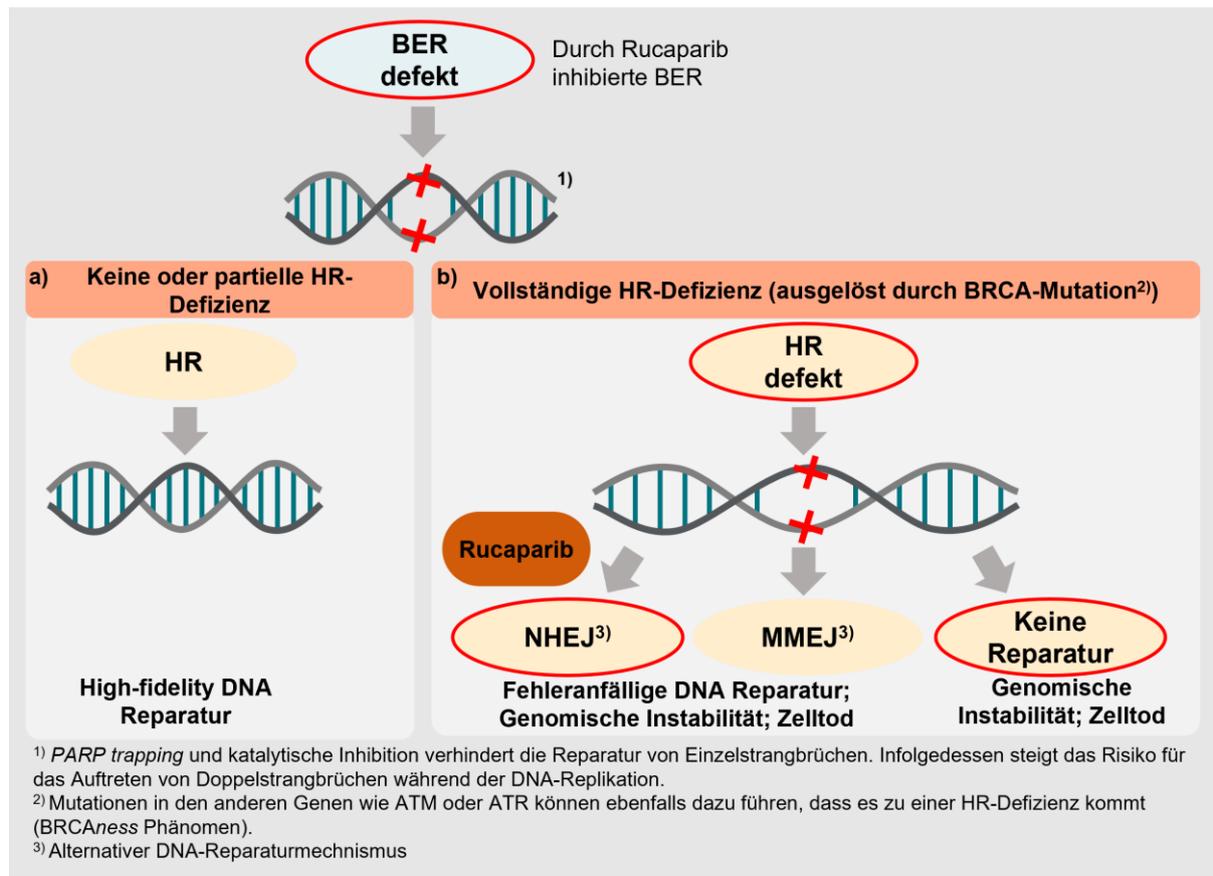


Abbildung 2-5: Schematische Darstellung der DNA-Reparaturmechanismen in Zellen ohne bzw. mit partieller HRD und mit vollständiger HRD modifiziert nach Konecny und Kristeleit (11).

Liegt in Zellen aber eine vollständige HRD vor, wie in den Tumorzellen von Patientinnen mit heterozygoter HR-Keimbahnmutation und LOH, sind allein fehleranfällige Reparaturmechanismen wie das NHEJ oder das MMEJ aktiv oder es kommt zu keiner Reparatur. In diesem Fall wirkt Rucaparib potenziert zytotoxisch und leitet den Zelltod ein (13, 42, 43) (Abbildung 2-5b). PARPs sind allerdings nicht nur an der Bildung des DNA-Reparaturkomplexes während der BER beteiligt, sondern haben auch direkten Einfluss auf andere, weitreichende Funktionen in der Erhaltung chromosomaler Integrität, wie der Erkennung von DNA-Doppelstrangbrüchen, der HR oder auch dem NHEJ (40, 41). Durch die PARP-Inhibition nimmt Rucaparib somit auch unmittelbaren inhibitorischen Einfluss auf weitere DNA-Reparaturmechanismen, wodurch anzunehmen ist, dass sich dessen zytotoxische Wirksamkeit bei Vorliegen akkumulierter DNA-Schäden in Krebszellen noch weiter verstärkt.

### **Rucaparib ist sowohl bei Vorliegen einer BRCA-bedingten HRD, einer BRCA-unabhängigen HRD, als auch bei negativem HRD-Status wirksam**

Eine erhöhte Rucaparib-induzierte Zytotoxizität bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation wurde zunächst *in vitro* bei Tumorzelllinien (44) nachgewiesen und später in klinischen Studien

bestätigt (45, 46). Aufgrund dieses mechanistischen Zusammenhangs wird das Vorliegen einer BRCA-Mutation in der Keimbahn als prädiktiver Biomarker für die Sensitivität gegenüber PARP-Inhibitoren gewertet (47).

Die Wirksamkeit von Rucaparib ist aber auch im Fall einer BRCA-unabhängigen HRD nachgewiesen. So wurde beispielsweise in murinen Xenograft-Modellen gezeigt, dass Rucaparib das Tumorwachstum humaner Krebsarten mit und ohne BRCA-Mutation verlangsamt (1). Nachfolgend wurde bspw. in der klinischen Studie ARIEL3 die Wirksamkeit von Rucaparib als Erhaltungstherapie zur Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus, belegt (48). Bei den Patientinnen wurde neben dem Vorliegen einer BRCA1 oder BRCA2-Mutation auch das Vorliegen von Mutationen in 28 weiteren, HR-assoziierten Genen (z.B. RAD52, ATM, FANCA, etc.) getestet. Rucaparib Patientinnen ohne Mutation in einem der bekannten HR-assoziierten Gene wurden als Biomarker-negativ bezeichnet. Bei allen Patientinnen, auch den Biomarker-negativen, konnte die Wirksamkeit von Rucaparib anhand eines signifikanten verlängerten progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Placebo-Behandlung nachgewiesen werden. Dies bestätigt eine Wirksamkeit von Rucaparib bei Patientinnen mit und ohne bekannten HR-Defekt (48).

Trotz der guten Wirksamkeit der PARP-Inhibition bei Patientinnen mit einer vorliegenden HRD, beschränkt sich der Einsatz und die Wirksamkeit von Rucaparib somit nicht auf Ovarialkarzinom-Patientinnen mit positivem HRD-Status und/oder einer nachgewiesenen tBRCA-Mutation.

Kommerziell verfügbare HRD-Tests analysieren den Effekt des Ausfalls, den an der DNA-Reparatur beteiligten Genen. Bei Bestimmung einer HRD mittels der o.g. Tests, kann der dabei verwendete feste artifizielle Cut-Off Wert zur Definition eines HRD-negativen Status führen, obwohl eine HRD von geringerem Ausmaß vorliegen könnte. Bei Werten um den Grenzbereich des Cut-Off Wertes ist die Einstufung als HRD-negativ somit nicht gleichbedeutend mit einer gesicherten Abwesenheit einer HRD. Gleichwohl ist die klinische Wirksamkeit von Rucaparib auch bei HRD-negativen Status klinisch bestätigt (48).

Zum anderen konnte gezeigt werden, dass PARP-Inhibitoren auch unabhängig von ihrem Einfluss auf DNA-Reparaturmechanismen in der Lage sind, Krebszellen zu töten. Die Wirksamkeit der PARP-Inhibition beruht somit nicht ausschließlich auf dem Vorliegen einer HRD (49, 50): Eine Eigenschaft vieler Krebszellen ist es, die Biogenese von Ribosomen zu verstärken und so das unkontrollierte Wachstum sowie die Proliferation der Krebszellen zu begünstigen. In diesem Prozess konnte für PARP-1 eine wichtige Rolle nachgewiesen werden (49, 51). Eine PARP-Inhibition reduziert folglich die in der Tumorzelle übersteigerte Ribosomen-Biogenese und das unkontrollierte Zellwachstum (49-51). Dieser mechanistische Zusammenhang stärkt einen Einsatz von PARP-Inhibitoren unabhängig des BRCA- und/oder HRD-Status (49, 50) und unterstreicht die in der Klinik belegte Wirksamkeit von Rucaparib in der Erhaltungstherapie von HRD-positiven als auch HRD-negativen Ovarialkarzinom-Patientinnen.

*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.*

Sowohl bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem platinsensitivem Ovarialkarzinom als auch bei Patientinnen mit platinsensitivem rezidiertem Ovarialkarzinom bietet Rucaparib die Option einer wirkungsvollen Erhaltungstherapie:

Rucaparib ist zugelassen als: „**Monotherapie für die Erhaltungstherapie** bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“

Rucaparib ist weiterhin zugelassen als: „**Monotherapie für die Erhaltungstherapie** bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, **rezidiertem**, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“

Eine Erhaltungstherapie kann zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen sowie die Zeitspanne bis zu einer Krankheitsprogression verlängern (52-57). Auf diese Weise ist es möglich, eine weitere, der Erstlinien-Chemotherapie folgende, belastende Zweitlinien-Therapie hinauszuzögern. Die Dauer des progressionsfreien Intervalls nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung hat dabei maßgeblichen Einfluss auf die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Folgetherapie (5). Dementsprechend erscheint es sinnvoll, das Chemotherapie-freie Intervall durch Einsatz einer Erhaltungstherapie zu verlängern und damit einen Progress und die damit verbundene weitere erneute Chemotherapie hinauszuzögern. Laut der aktuellen S3-Leitlinie von Mai 2022 sollte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, anschließend an eine Erstlinien platinbasierte Chemotherapie, eine solche Erhaltungstherapie erfolgen. Dafür können PARP-Inhibitoren und / oder Bevacizumab eingesetzt werden (3). Auch internationale Leitlinien empfehlen den Einsatz von PARP-Inhibitoren als Erhaltungstherapie nach einem partiellen oder vollständigen Ansprechen einer Chemotherapie (58).

Für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem platinsensitivem Ovarialkarzinom sind in Deutschland zwei weitere Arzneimittel aus der Klasse der PARP-Inhibitoren zugelassen, sowie der Angiogeneseinhibitor Bevacizumab.

### **Weitere zugelassene Arzneimittel für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach erfolgter Erstlinien-Chemotherapie**

Niraparib 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 (59).

Olaparib wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben (60).

Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel angewendet zur Primärbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom in den FIGO Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet. Bevacizumab 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 (61).

Olaparib wird in Kombination mit Bevacizumab angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO Stadien III und IV) *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten 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 BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität (60).

#### **Weitere zugelassene Arzneimittel für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit platin sensitivem rezidiertem Ovarialkarzinom**

Niraparib wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, *high-grade* serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden (59).

Olaparib wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) (60).

Bevacizumab wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platin sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. Bevacizumab 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 (61).

### **Rucaparib ist ein wirksamer PARP-Inhibitor mit spezifischen Behandlungsvorteilen**

Aufgrund seines Wirkmechanismus stellt Rucaparib eine zielgerichtete Therapie dar. Wie zuvor beschrieben, hemmt Rucaparib durch die katalytische Inhibierung und das PARP Trapping spezifisch den PARP-vermittelten DNA-Reparaturmechanismus BER sowie weitere Reparaturmechanismen. Das PARP Trapping und die katalytische Inhibition führen infolgedessen zu einem erhöhten Risiko der Entstehung von DNA-Strangbrüchen und weisen dadurch eine besonders große Wirkung in HR-defizienten Tumorzellen auf, während nicht tumoröse Zellen regelhaft unversehrt bleiben. Durch eine Hemmung der in Krebszellen regelmäßig gesteigerten Ribosomen-Biogenese ergibt sich zudem auch eine Wirksamkeit der PARP-Inhibition unabhängig einer vorliegenden HRD. Wie auch Rucaparib führen Niraparib und Olaparib als weitere PARP-Inhibitoren durch die Inhibierung der enzymatischen Aktivität der PARPs und eine verstärkte Bildung an PARP-DNA-Komplexen zur Abnahme der genomischen Stabilität innerhalb der Tumorzellen. Die zunehmende genomische Instabilität geht primär mit der Akkumulation von DNA-Schäden, der beginnenden Apoptose und dem daraus resultierenden Zelltod der Tumorzellen einher.

PARP-Inhibitoren unterscheiden sich in unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften, darunter ihrer PARP-Spezifität, der Stärke ihrer Bindungsaffinität, ihrer zum Teil allosterischen Wirkung mit Einfluss auf das PARP-Trapping, als auch der Fähigkeit weitere Moleküle, wie unterschiedliche Kinasen, zu binden und teils zu inhibieren (62, 63). So zeigt Niraparib eine vorwiegende Bindung von PARP-1 und PARP-2 innerhalb der PARP-Familie, während Rucaparib eine weitreichendere PARP-Bindungsaktivität aufweist (62). Während weiterhin in einer Untersuchung von klinisch bereits im Einsatz befindlicher PARP-Inhibitoren keine Kinase-Interaktionen für Olaparib gezeigt werden konnten, sind diese sowohl für Niraparib als auch Rucaparib belegt(62). Dabei werden jedoch jeweils andere Kinasen mit der stärksten Affinität gebunden und zum Teil auch inhibiert (62). So wurde für Rucaparib, nicht aber für Olaparib oder Niraparib ein inhibitorischer Einfluss auf die Kinase PIM3 gezeigt, welche wiederum als Proto-Onkogen beschrieben ist und die übersteigerte Zellproliferation in Tumorzellen fördern kann (62, 64). Es wird davon ausgegangen, dass nicht eine einzelne, sondern vielmehr das Zusammenspiel aller abweichenden pharmakologischen Eigenschaften zwischen den PARP-Inhibitoren zu Unterschieden in deren Wirksamkeit und des jeweils abweichenden, spezifischen Sicherheitsprofils führt (62, 63). Eine Erweiterung der beiden bereits verfügbaren PARP-Inhibitoren durch Rucaparib verbessert somit in der vorliegenden Indikation die Möglichkeit der patientenindividuell bestmöglichen Auswahl des im Einzelfall bestgeeigneten PARP-Inhibitors. Dabei weist Rucaparib die im Nachfolgenden beschriebenen Eigenschaften auf.

Gegenüber dem Anwendungsgebiet von Olaparib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem platinsensitivem Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen neuasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben (nur bei Vorliegen einer

BRCA1/2-Mutation zugelassen), ist Rucaparib unabhängig vom BRCA-Status zugelassen., Für Rucaparib konnte die Wirksamkeit unabhängig vom BRCA-Status und/oder der HR-Defizienz nachgewiesen werden (59, 60, 65). Dies bedeutet, dass sowohl Patientinnen mit Defekten in BRCA1/2 sowie anderen HRD-assoziierten Genen als auch Patientinnen ohne nachweisbare Defekte in der HR durch die Anwendung von Rucaparib profitieren können, sofern sie ein Ansprechen auf eine zuvor erfolgte platinhaltige Chemotherapie zeigten. Das bedeutet, dass eine Behandlung mit Rucaparib ohne zusätzliche notwendig werdende Tests (z. B. bezüglich HRD-Status) eingenommen werden kann (1).

Des Weiteren ist eine Therapie mit Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig von der zugrundeliegenden Histologie der Erkrankung möglich: Es dürfen Tumore aller Histologieklassen mit Rucaparib behandelt werden, ausgenommen sind lediglich nicht epitheliale Tumore (reine Sarkome) oder Ovarialtumore mit geringem Malignitätspotenzial (d. h. Borderline-Tumore) oder muzinöse Tumore (65). Zudem dürfen auch Patientinnen mit FIGO-Stadium III, die vor Beginn der platinbasierten Chemotherapie keine messbare Erkrankung (R0) zeigen, mit Rucaparib behandelt werden (65).

Eine Behandlung der Patientinnen mit Rucaparib kann außerdem unabhängig der Art (beidseitige Salpingo-Oophorektomie oder partiellen Omentektomie, vor Primäreingriff oder nach Intervall-Debulking) und des Ergebnisses der zytoreduktiven Operation durchgeführt werden (65).

Da das Erkrankungsalter des Ovarialkarzinoms im Median bei 69 Jahren liegt, ist altersbedingt das Risiko für Komorbiditäten wie Leber- oder Nierenstoffwechselstörungen erhöht, die gegebenenfalls medikamentös behandelt werden müssen (66). So liegt laut der Studie QS-OVAR, einer freiwilligen Qualitätssicherungsmaßnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), bei etwa einem Drittel der Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Deutschland eine therapierelevante Komorbidität vor (67). Da Olaparib primär über CYP3A Isoenzyme verstoffwechselt wird, welche mit einer Vielzahl weiterer Medikamente wechselwirken, die als moderate bzw. starke CYP3A-Inhibitoren oder moderate bzw. starke CYP3A-Induktoren fungieren, ist die Gabe von Olaparib in Kombination mit Arzneimitteln dieser Art nicht empfohlen (60). Dazu zählen beispielsweise Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol und Verapamil (60, 68). Rucaparib wird *in vivo* nur in geringem Ausmaß über CYP3A verstoffwechselt, wodurch eine Wechselwirkung mit CYP3A interferierenden Medikamenten nahezu ausgeschlossen ist (66, 69) und Rucaparib im Gegensatz zu Olaparib auch bei besonders vulnerablen Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ohne Reduktion der Startdosis eingesetzt werden kann (66, 68-70). Ähnlich verhält es sich bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, für die unter der Behandlung von Niraparib eine Startdosis-Reduktion auf 200 mg pro Tag empfohlen wird (59, 71, 72). Eine solche Dosisanpassung (200 mg statt 300 mg Niraparib) schon zu Beginn der Therapie zeigte in klinischen Studien allerdings bei Patientinnen mit HR-Profizienz einen geringeren Behandlungseffekt (59). Rucaparib kann in der Regel auch bei

besonderen Patientinnengruppen ohne Anpassung der empfohlenen Startdosis verabreicht werden (1).

In der ATHENA-MONO Studie erhielten mehr als 70 % der Patientinnen auch nach 12 Monaten unter Behandlung mit Rucaparib noch über 80 % der initialen Startdosis, was das günstige Sicherheitsprofil von Rucaparib unterstreicht (73). Die mediane Dosisintensität von Rucaparib betrug 88 % (73). Beim Einsatz von Rucaparib ist keine Anpassung der Startdosis bei besonderen Patientinnen-Gruppen notwendig, wodurch ein hoher Wirkspiegel erreicht werden kann. Beim Einsatz von Niraparib muss die Startdosis bei Patientinnen mit geringem Körpergewicht unter 77 kg sowie bei Patientinnen mit eingeschränkten Thrombozytenausgangswerten von 300 mg pro Tag (drei 100 mg Tabletten) auf 200 mg pro Tag (zwei 100 mg Tabletten) reduziert werden, was ebenfalls bei Patientinnen mit HR-Profil zu einem verringerten Therapieeffekt führen kann (59, 72). Rucaparib muss nicht in Abhängigkeit von Gewicht oder Thrombozytenzahl dosiert werden, wodurch vom Anfang der Behandlung ein stets hoher Wirkspiegel erreicht werden kann und darüber hinaus das Therapieschema vereinfacht ist. Das Dosierungsregime und unterschiedliche Wirkstärken der zugelassenen Rucaparib-Tabletten ermöglichen darüber hinaus abgestimmte Dosisanpassungen in bis zu drei Stufen, wie sie bei dem Auftreten unerwünschter Ereignisse notwendig werden können (66). Im Fall von Niraparib wird bei auftretenden Nebenwirkungen zunächst eine vollständige Unterbrechung der Therapie empfohlen und nach Wiederaufnahme erfolgt nach Auftreten erneuter unerwünschter Ereignisse eine Dosisreduktion um mindestens 33 % (von 300mg auf 200mg) bis 66 % (von 300 mg auf 100 mg) (59, 72).

Im Vergleich zu dem Angiogeneseinhibitor Bevacizumab unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Rucaparib deutlich. Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der an die VEGF-Rezeptoren 1 und 2 bindet und diese somit neutralisiert. VEGF ist ein bedeutsamer Faktor für die Vaskulo- und Angiogenese und Bevacizumab unterbindet somit dessen biologische Aktivität. Da Tumore über 1 mm Größe auf Blutgefäßneubildung angewiesen sind, kommt es zu einer Reduktion des Tumorwachstums durch eine reduzierte bzw. normalisierte Ausbildung des Gefäßsystems innerhalb des Tumors. Eine Behandlung mit Bevacizumab ist aufgrund seines Wirkmechanismus mit einigen schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert (74). Dazu zählen laut Fachinformation unter anderem Magen-Darm-Perforationen, Blutungen, inklusive Einblutungen der Lunge, blutigem Husten und arterielle Thromboembolien (74). Da Rucaparib einen anderen Wirkmechanismus aufweist, sind unter dessen Einsatz auch keine derartigen, gehäuften, vaskulären Nebenwirkungen zu erwarten. Rucaparib zeigte in der Studie ATHENA-MONO ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches konsistent zu Studien mit Rucaparib in anderen Indikationen ist (1, 45, 48, 73, 75).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Rubraca <sup>®</sup> ist indiziert als: „Monotherapie für die Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) hochgradigem epitheliale Eierstock-, Eileiter- oder primärem Peritonealkrebs indiziert, die auf eine platinhaltige Chemotherapie in der Erstlinie vollständig oder teilweise angesprochen haben.“.	nein	15.11.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Das Anwendungsgebiet für Rucaparib wurde der Produktinformation entnommen (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Rubraca® ist indiziert als: „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“	23.01.2019

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Das Anwendungsgebiet für Rucaparib wurde der Produktinformation entnommen (1).

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Administrative Angaben und Informationen zum Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus Zulassungsunterlagen der pharmaand GmbH, der Zulassungsinhaberin von Rucaparib und der Internetseite der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>). Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus den Zulassungsunterlagen der Zulassungsinhaberin von Rucaparib, der pharmaand GmbH, sowie aus in einer Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Rubraca® EMEA/H/-20/1518/C/4272/0033 (Stand 11/2023). 2023.
2. Diebold J. Seröse Tumoren des Ovars. *Pathologe*. 2014;35(4):314-21.
3. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1. 2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-035OL.html>.
4. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
5. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
6. RKI (Robert Koch-Institut). Krebs in Deutschland für 2017/2018, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2021. 2021.
7. Gourley C, Michie CO, Roxburgh P, Yap TA, Harden S, Paul J, et al. Increased incidence of visceral metastases in scottish patients with BRCA1/2-defective ovarian cancer: an extension of the ovarian BRCAness phenotype. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2505-11.
8. Sekine M, Yoshihara K, Komata D, Haino K, Nishino K, Tanaka K. Increased incidence of brain metastases in BRCA1-related ovarian cancers. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):292-6.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
10. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009;461(7267):1071-8.
11. Konecny GE, Kristeleit RS. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Br J Cancer*. 2016;115(10):1157-73.
12. Caldecott KW. Single-strand break repair and genetic disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9(8):619-31.
13. Dedes KJ, Wilkerson PM, Wetterskog D, Weigelt B, Ashworth A, Reis-Filho JS. Synthetic lethality of PARP inhibition in cancers lacking BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cell Cycle*. 2011;10(8):1192-9.
14. 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. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2014;24(1):15-28.
15. Mehta A, Haber JE. Sources of DNA double-strand breaks and models of recombinational DNA repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(9):a016428.
16. Szostak JW, Orr-Weaver TL, Rothstein RJ, Stahl FW. The double-strand-break repair model for recombination. *Cell*. 1983;33(1):25-35.
17. Curtin NJ. Inhibiting the DNA damage response as a therapeutic manoeuvre in cancer. *Br J Pharmacol*. 2013;169(8):1745-65.

18. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):814-9.
19. 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? *Oncol Res Treat*. 2016;39 Suppl 2:2-23.
20. Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(2):110-20.
21. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005;434(7035):917-21.
22. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654-63.
23. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolnii F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 2000;283(17):2260-5.
24. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92.
25. Minion LE, Dolinsky JS, Chase DM, Dunlop CL, Chao EC, Monk BJ. Hereditary predisposition to ovarian cancer, looking beyond BRCA1/BRCA2. *Gynecol Oncol*. 2015;137(1):86-92.
26. Davis AJ, Chen DJ. DNA double strand break repair via non-homologous end-joining. *Transl Cancer Res*. 2013;2(3):130-43.
27. Ceccaldi R, Liu JC, Amunugama R, Hajdu I, Primack B, Petalcorin MI, et al. Homologous-recombination-deficient tumours are dependent on Poltheta-mediated repair. *Nature*. 2015;518(7538):258-62.
28. Koczkowska M, Zuk M, Gorczynski A, Ratajska M, Lewandowska M, Biernat W, et al. Detection of somatic BRCA1/2 mutations in ovarian cancer - next-generation sequencing analysis of 100 cases. *Cancer Med*. 2016;5(7):1640-6.
29. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov*. 2015;5(11):1137-54.
30. Hakem R, de la Pompa JL, Sirard C, Mo R, Woo M, Hakem A, et al. The tumor suppressor gene *Brcal* is required for embryonic cellular proliferation in the mouse. *Cell*. 1996;85(7):1009-23.
31. Ludwig T, Chapman DL, Papaioannou VE, Efstratiadis A. Targeted mutations of breast cancer susceptibility gene homologs in mice: lethal phenotypes of *Brcal*, *Brc2*, *Brcal/Brc2*, *Brcal/p53*, and *Brc2/p53* nullizygous embryos. *Genes Dev*. 1997;11(10):1226-41.
32. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 2002;108(2):171-82.
33. Maxwell KN, Wubbenhorst B, Wenz BM, De Sloover D, Pluta J, Emery L, et al. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers. *Nat Commun*. 2017;8(1):319.
34. Sokol ES, Pavlick D, Khiabani H, Frampton GM, Ross JS, Gregg JP, et al. Pan-Cancer Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genomic Alterations and Their Association With Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity. *JCO Precision Oncology*. 2020(4):442-65.

35. Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, Tutt AN. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. *Breast Cancer Res.* 2014;16(3):211.
36. Zhang X, Sjöblom T. Targeting Loss of Heterozygosity: A Novel Paradigm for Cancer Therapy. *Pharmaceuticals.* 2021;14(1).
37. Shen Y, Aoyagi-Scharber M, Wang B. Trapping Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;353(3):446-57.
38. Antolin AA, Mestres J. Linking off-target kinase pharmacology to the differential cellular effects observed among PARP inhibitors. *Oncotarget.* 2014;5(10):3023-8.
39. Murai J, Huang SY, Renaud A, Zhang Y, Ji J, Takeda S, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(2):433-43.
40. Ame JC, Spenlehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. *Bioessays.* 2004;26(8):882-93.
41. Ray Chaudhuri A, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(10):610-21.
42. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(3):193-204.
43. Her J, Bunting SF. How cells ensure correct repair of DNA double-strand breaks. *J Biol Chem.* 2018.
44. Drew Y, Mulligan EA, Vong WT, Thomas HD, Kahn S, Kyle S, et al. Therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor AG014699 in human cancers with mutated or methylated BRCA1 or BRCA2. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(4):334-46.
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. *Lancet.* 2017;390(10106):1949-61.
46. Drew Y, Ledermann J, Hall G, Rea D, Glasspool R, Highley M, et al. Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Br J Cancer.* 2016;114(7):723-30.
47. George A, Kaye S, Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(5):284-96.
48. Clovis Oncology Inc. Addendum Clinical Study Report CO-338-014 (ARIEL3). 2022.
49. Kim D-S, Camacho CV, Kraus WL. Alternate therapeutic pathways for PARP inhibitors and potential mechanisms of resistance. *Experimental & Molecular Medicine.* 2021;53(1):42-51.
50. Kim DS, Camacho CV, Nagari A, Malladi VS, Challa S, Kraus WL. Activation of PARP-1 by snoRNAs Controls Ribosome Biogenesis and Cell Growth via the RNA Helicase DDX21. *Mol Cell.* 2019;75(6):1270-85.e14.
51. Ruggero D, Pandolfi PP. Does the ribosome translate cancer? *Nat Rev Cancer.* 2003;3(3):179-92.
52. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-83.
53. 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. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-402.

54. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-505.
55. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):928-36.
56. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484-96.
57. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-28.
58. Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC, Panel PlitMoOCGE. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(33):3878-81.
59. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Zejula - EMEA/H/C/004249 - R/0034 (Stand 11/2023). 2023.
60. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Lynparza® - EMEA/H/C/003726 - IA/0052 (Stand 09/2023). 2023.
61. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Avastin® EMEA/H/C/000582-IB/0129/G (Stand 03/2023). 2023.
62. Antolin AA, Ameratunga M, Banerji U, Clarke PA, Workman P, Al-Lazikani B. The kinase polypharmacology landscape of clinical PARP inhibitors. *Sci Rep.* 2020;10(1):2585.
63. Zandarashvili L, Langelier MF, Velagapudi UK, Hancock MA, Steffen JD, Billur R, et al. Structural basis for allosteric PARP-1 retention on DNA breaks. *Science.* 2020;368(6486).
64. Mukaida N, Wang YY, Li YY. Roles of Pim-3, a novel survival kinase, in tumorigenesis. *Cancer Sci.* 2011;102(8):1437-42.
65. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3952-64.
66. Diessner JB, S; Fenchel, K; Schröder, J; Sieg, K; Thill, M. Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Welcher PARP-Inhibitor für welche Patientin? – Eine Orientierungshilfe für die Praxis. *Journal Onkologie / Gynäkoonkologie.* 2022;5.
67. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Shouli J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt.* 2020;61(3):182-8.
68. AstraZeneca. Olaparib. Fachinformation Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten (Stand März 2023). 2023.
69. Xiao JJ, Nowak D, Ramlau R, Tomaszewska-Kiecana M, Wysocki PJ, Isaacson J, et al. Evaluation of Drug-Drug Interactions of Rucaparib and CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, and P-gp Substrates in Patients With an Advanced Solid Tumor. *Clin Transl Sci.* 2019;12(1):58-65.
70. Konecny GE, Oza AM, Tinker AV, Oaknin A, Shapira-Frommer R, Ray-Coquard I, et al. Population exposure-efficacy and exposure-safety analyses for rucaparib in patients with recurrent ovarian carcinoma from Study 10 and ARIEL2. *Gynecol Oncol.* 2021;161(3):668-75.

71. Grechko N, Skarbova V, Tomaszewska-Kiecana M, Ramlau R, Centkowski P, Drew Y, et al. Pharmacokinetics and safety of rucaparib in patients with advanced solid tumors and hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(2):259-70.
72. GSK (GlaxoSmithKline). Niraparib. Fachinformation Zejula 100 mg Filmtabletten (Stand Dezember 2022). 2022.
73. Monk BJ et al. ASCO ANNUAL Meeting: ATHENA–MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45): A Randomized, Double-blind, Phase 3 Trial Evaluating Rucaparib Monotherapy Vs Placebo As Maintenance Treatment Following Response To First-line Platinum-based Chemotherapy In Ovarian Cancer. 2022.
74. Roche Registration L. Bevacizumab. Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Juni 2017). 2005.
75. Clovis Oncology Inc. Interim Clinical Study Report (ATHENA-MONO) 2022.