

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza™)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.05.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	24
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	24
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	25
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	25
2.4 Referenzliste für Modul 2	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	24
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Funktion der PARP Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen.	8
Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib.	9
Abbildung 3: Therapieschema eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>) 1, 2 (Protein)
<i>BRCA1, BRCA2</i>	<i>Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2 (Gen)</i>
CHO-Zellen	Ovarialzellen des chinesischen Hamsters
CPK	Creatinphosphokinase
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
dFdCDP	Gemcitabin Diphosphat-Nukleosid
dFdCTP	Gemcitabin Triphosphat-Nukleosid
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic acid</i>)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Olaparib
Handelsname:	LynparzaTM 50 mg Hartkapseln
ATC-Code:	L01XX46

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN-10941666	EU/1/14/959/001	50 mg	Packung mit 448 Kapseln (4 Flaschen mit je 112 Kapseln)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Olaparib ist ein neuartiger oraler Wirkstoff, der mit einer zielgerichteten Wirkweise eine neue Therapieoption für Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom eröffnet. Olaparib ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der Poly (ADP-ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren und wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch), *high-grade* serösen, epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) [1]. *High-grade* seröse Eileiter- und peritoneale Neoplasien werden aufgrund ihres gleichen epithelialen Ursprungs, vergleichbarer Molekularpathologie und klinischen Charakteristiken mit dem epithelialen Ovarialkarzinom als eine Tumorentität verstanden [2, 3]. Dies geht auch aus der aktualisierten FIGO-Klassifikation und den aktuell geltenden Leitlinien hervor, in denen *high-grade* seröse Karzinome dieser 3 anatomischen Regionen, als eine Erkrankung dargestellt werden [4-7].

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Eierstöcke und die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung bei Frauen [5]. Das Ovarialkarzinom zählt mit ungefähr 3,5% aller malignen Neubildungen bei Frauen zu den seltenen Krebserkrankungen, weist jedoch eine hohe Mortalitätsrate auf. Infolge eines Ovarialkarzinoms versterben in Deutschland 5,6% aller Frauen mit einer Krebserkrankung [8]. Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt lediglich etwa 40%. Da ein Ovarialkarzinom über einen langen Zeitraum keine oder nur unspezifische Symptome verursacht und bisher keine effektiven Früherkennungsmöglichkeiten etabliert sind, wird die Erkrankung bei etwa 75% aller Patientinnen erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn ein kurativer Therapieansatz oft nicht mehr möglich ist.

Erfolgt die Diagnose in einem bereits fortgeschrittenen Stadium, beginnt die Therapie in der Regel mit einer extensiven chirurgischen Tumoresektion (häufig Debulking), gefolgt von einer Platin-basierten zytotoxischen Chemotherapie. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel [5]. Auch bei hohen Ansprechraten auf die Erstlinienchemotherapie kommt es bei den meisten Patientinnen zu

einem Rezidiv und zur Einleitung einer erneuten Platin-basierten Chemotherapie [4]. Je nach Ansprechen der Erkrankung auf diese Therapie werden Platin-refraktäre, Platin-resistente und Platin-sensitive Rezidive unterschieden [5]. Eine rezidierte Erkrankung ist gegenwärtig unheilbar. Die zurzeit vorrangig verwendeten Chemotherapien sind aufgrund von Nebenwirkungen und Toxizitäten, sowie tumorbiologischer Resistenzbildungen nicht unbegrenzt einsetzbar. Daher besteht ein medizinischer Bedarf für neue gut verträgliche und zielgerichtete Therapieoptionen, die den Einsatz folgender zytotoxischer Therapien hinauszögern (vgl. auch Modul 3A des vorliegenden Dossiers).

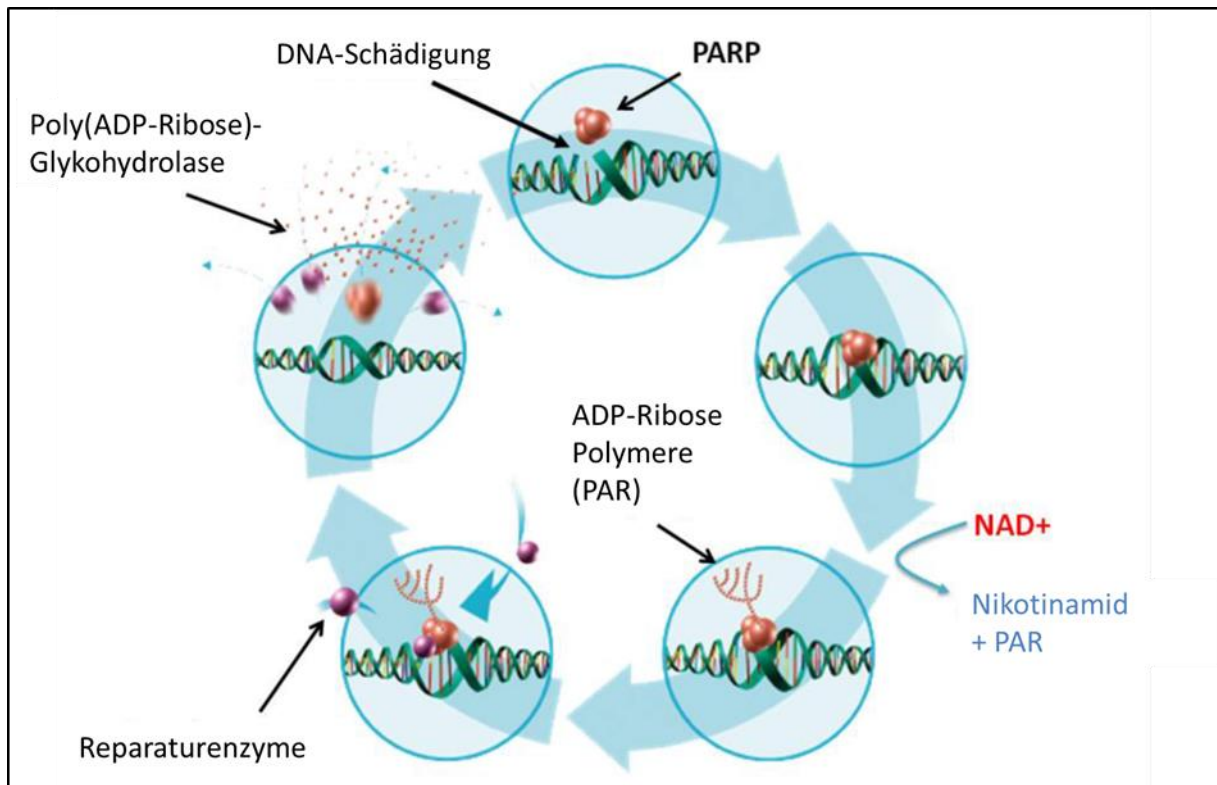
Wirkmechanismus

Die Entstehung von Krebs ist ein multifaktorieller Prozess. Hanahan und Weinberg identifizierten sechs Schlüsselveränderungen, die eine Tumorentstehung auslösen und fördern können. Diesen Veränderungen liegt unter anderem eine genetische Diversität zugrunde, die durch genomische Instabilität ausgelöst wird [9]. In gesunden Zellen wird die genomische Integrität durch eine Vielzahl von DNA-Reparaturmechanismen gewährleistet, darunter die Basen-Exzisions-Reparatur (*base excision repair*) und die homologe Rekombination.

Während der Mitose wird die gesamte DNA der Zelle repliziert. Aus nicht reparierten DNA-Einzelstrangbrüchen können während der Mitose DNA-Doppelstrangbrüche entstehen, die eine korrekte Replikation verhindern. In gesunden Zellen werden solche Fehler durch homologe Rekombination repariert. Sind Mechanismen der homologen Rekombination gestört, erfolgt die Aktivierung anderer, wesentlich fehleranfälligerer Reparaturmechanismen.

Bei der homologen Rekombination spielen die Breast Cancer (BRCA)-Proteine BRCA1 und BRCA2 eine entscheidende Rolle. Ein vollständiger Ausfall der BRCA-Funktionalität ist nicht kompensierbar und führt zum Verlust der Fähigkeit zur homologen Rekombination (homologe Rekombinationsdefizienz, HRD) [10]. Individuen mit einer *loss-of-function*-Keimbahnmutationen der zugehörigen Gene *BRCA1* und/oder *BRCA2* weisen ein erhöhtes Risiko auf, Brust- und Eierstockkrebs zu entwickeln (im Folgenden wird eine *loss-of-function*-Mutation in einem der *BRCA*-Gene vereinfachend als *BRCA*-Mutation bezeichnet). Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom in der *BRCA*-Keimbahnmutation sind häufig heterozygote Trägerinnen der Mutation und verfügen noch über eine funktionale Kopie des *BRCA*-Gens [11]. Man geht davon aus, dass eine zusätzliche somatische Mutation, die die *BRCA*-Funktionalität vollständig unterbindet, der Entstehung des Tumors zugrunde liegen kann [12]. Ein *BRCA*-mutiertes Ovarialkarzinom kann zudem auch ausschließlich als Resultat sporadischer somatischer Mutationen entstehen [13]. In beiden beschriebenen Szenarien ist der Verlust der *BRCA*-Aktivität auf die Tumorzellen beschränkt.

Diese molekularbiologische Charakteristik ist der Angriffspunkt des zielgerichteten Wirkmechanismus von Olaparib. Bei Vorliegen einer HRD wird durch Olaparib eine „synthetische Letalität“ ausgelöst und das Tumorgewebe geschädigt [14]. Das Prinzip der synthetischen Letalität basiert im Falle von Olaparib auf der Inhibition eines weiteren essenziellen Reparaturmechanismus – der Basen-Exzisions-Reparatur.



Quelle: Modifiziert nach [15]; ADP= Adenosindiphosphat, DNA= Desoxyribonucleinsäure, NAD⁺ = Nicotinamidadenindinukleotid, PAR=poly(ADP-Ribose), PARP= Poly (ADP-Ribose)-Polymerase

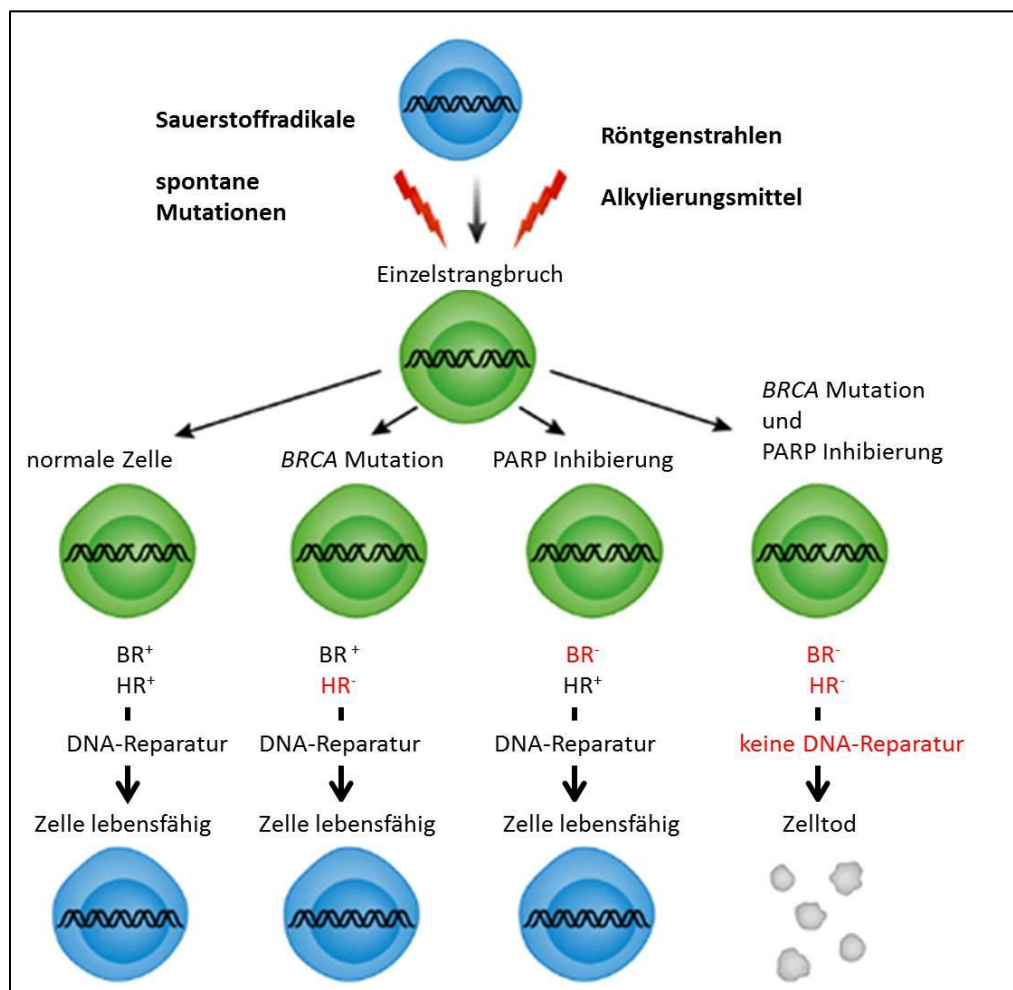
Abbildung 1: Funktion der PARP Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen.

Die PARP Enzyme binden an DNA-Einzelstrangbrüche und rekrutieren weitere Komponenten des Einzelstrangreparaturkomplexes. Nach abgeschlossener Reparatur dissoziieren die PARP Enzyme wieder von der DNA.

Mittels Basen-Exzisions-Reparatur werden DNA-Basenschäden repariert [15]. Die Basen-Exzisions-Reparatur wird von einem aus mehreren Proteinen bestehenden Komplex durchgeführt [15, 16]. PARP-Proteine spielen bei der Aggregation dieses Komplexes eine entscheidende Rolle, wobei PARP-1 in diesem Zusammenhang die größte funktionelle Bedeutung zugeschrieben wird [16, 17]. Nach der Exzision der geschädigten Base, kommt es zu einem DNA-Einzelstrangbruch. Die PARP-Proteine binden an DNA-Einzelstrangbrüche und rekrutieren weitere Komponenten des Reparaturkomplexes (Abbildung 1) [15].

Wenn Olaparib an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP gebunden wird, verhindert es die Dissoziation von PARP und hält dies so an der DNA fest, wodurch die Reparatur blockiert wird. Treffen Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies bei replizierenden Zellen zu Doppelstrangbrüchen [1]. Die Doppelstrangbrüche können bei Vorliegen einer HRD nicht durch homologe Rekombination repariert werden und alternative fehleranfällige Mechanismen werden aktiviert. Es kommt zu einer Akkumulation von Replikationsfehlern, was zu erhöhter genomischer Instabilität führt. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle

abstirbt, da Krebszellen im Verhältnis zu normalen Zellen ein höheres Vorkommen von DNA-Schäden aufweisen (Abbildung 2).



Quelle: Modifiziert nach [14]. BR = Basen Exzisions-Reparatur, BRCA = Breast Cancer Associated Gene; HR = homologe Rekombination, PARP = Poly (ADP-ribose)-Polymerase

Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib.

Sowohl Beeinträchtigungen der Basen Exzisions-Reparatur als auch ein Ausfall der homologen Rekombination im Fall eines DNA-Einzelstrangbruchs können durch den jeweils anderen, funktionsfähigen Mechanismus kompensiert werden. Ein Ausfall beider Mechanismen führt jedoch zu erhöhter genetischer Instabilität und zum Tod der Zelle.

Das Vorliegen einer HRD ist wahrscheinlich Voraussetzung für die antineoplastische Wirksamkeit von Olaparib. Ein Test auf bekannte BRCA-Mutationen kann verwendet werden, um Patientinnen mit einem HRD-Tumor zu identifizieren [13]. Ebenso ist bekannt, dass Defekte des homologen Rekombinationsmechanismus mit einem besseren Ansprechen bzw. einer besseren Sensitivität auf eine Platin-basierte Chemotherapie einhergehen [18-21].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlung des primären Ovarialkarzinoms besteht in der Regel aus einer Operation mit dem Ziel der vollständigen Entfernung des Tumors und einer nachfolgenden Chemotherapie. Bei einem Rezidiv ist überwiegend eine Chemotherapie indiziert. In Deutschland angewandte Arzneimittel zur Behandlung des Ovarialkarzinoms sind Carboplatin, Cisplatin, Gemcitabin, pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD), Trabectedin, Topotecan, Paclitaxel, Treosulfan, Cyclophosphamid, Epirubicin, Etoposid, Melfalan, Methotrexat und Bevacizumab. Im Folgenden werden diese Wirkstoffe unter Bezugnahme auf ihre Wirkmechanismen und den Stellenwert entsprechend der gegenwärtigen Therapieempfehlungen beschrieben.

Den verfügbaren medikamentösen Behandlungsoptionen für das Ovarialkarzinom ist gemein, dass sie mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert sind. Die Patientenleitlinie zum Ovarialkarzinom führt hierzu aus: „Eine Chemotherapie greift in viele Vorgänge im Körper ein. Auch wenn die Behandlung dabei so individuell und schonend wie möglich gestaltet wird, kann sie verschiedene, teils erhebliche Nebenwirkungen verursachen. [...] Nebenwirkungen einer Chemotherapie können sein: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Haarausfall, Infektionen, Erschöpfung, Schädigung des Knochenmarks, der Leber, der Nieren, der Nerven und des Gehörs.“ [22]. Im Folgenden werden die zugelassenen Wirkstoffe nach ihrem Einsatz in der Primärtherapie bzw. Therapie eines Tumorrezidivs dargestellt, siehe Abbildung 3. Wirkstoffe die in beiden Therapiegebieten eine Zulassung besitzen, werden hier vereinfacht im Abschnitt der Primärtherapie beschrieben.

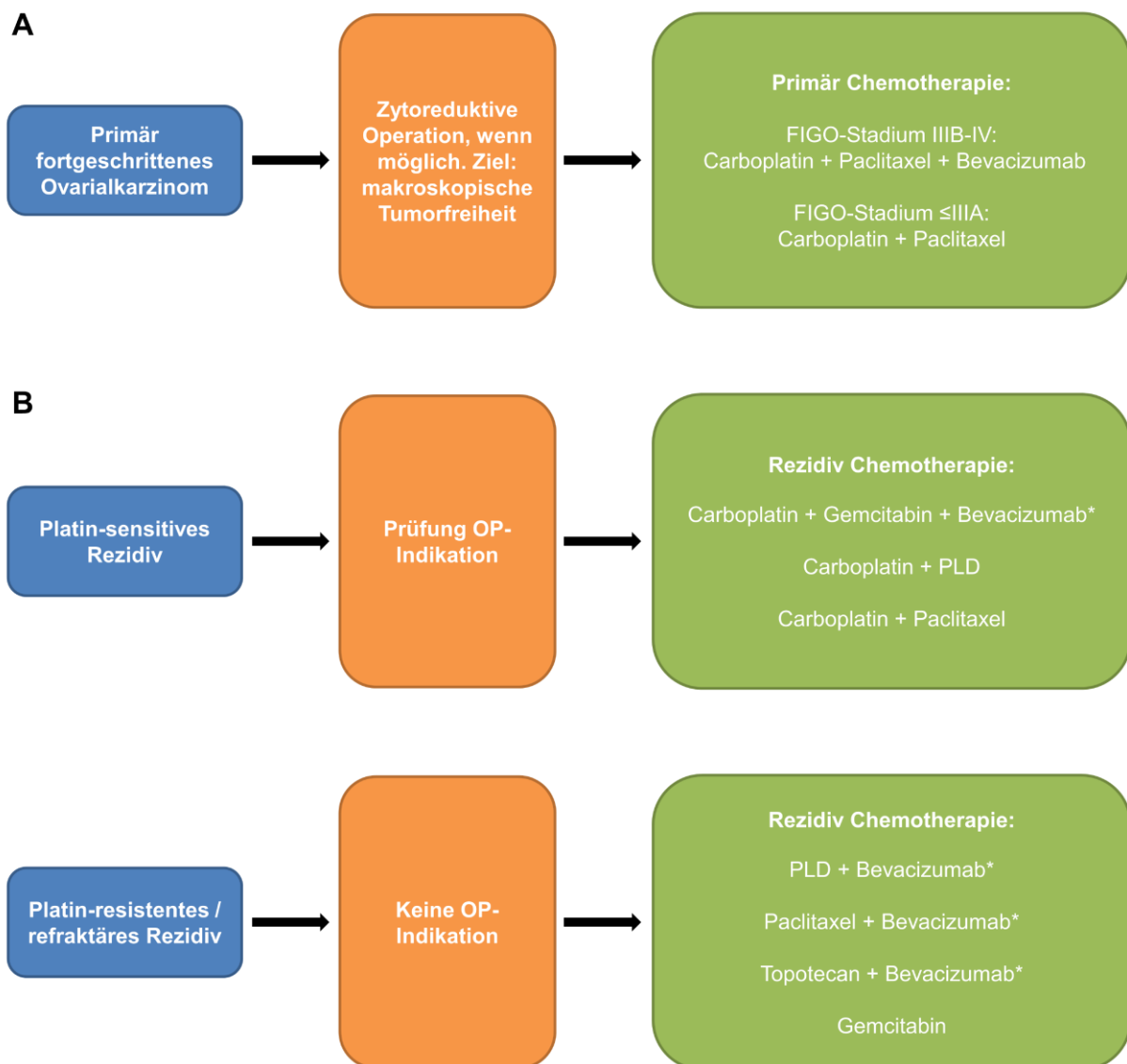


Abbildung 3: Therapieschema eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Behandlung bei Erstdiagnose (A) und bei einem Rezidiv (B) (modifiziert nach [23]). *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.

Wirkstoffe für die postoperative Primärtherapie

Die postoperative Primärtherapie eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms wird meist mit einer Platin-basierten Chemotherapie begonnen. Empfohlen wird eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel, zu der Bevacizumab gegeben werden kann, siehe Abbildung 3 [5, 23]. Platin-basierte Chemotherapien werden in der Regel in dreiwöchigen Behandlungszyklen verabreicht und jeweils am ersten Tag eines Zyklus als Infusion gegeben. Die Toxizitäten limitieren die Anwendung in der Praxis auf etwa sechs Zyklen [4, 24].

Carboplatin

Carboplatin ist ein Cisplatin-Abkömmling und enthält ein komplexgebundenes Platin-Atom. Carboplatin ist für die Behandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms als Erst- und Zweitlinientherapie zugelassen [25].

Wirkmechanismus

Carboplatin ist ein antineoplastischer Wirkstoff [25]. Man geht davon aus, dass Carboplatin seine zytotoxische Aktivität über eine DNA-Quervernetzungsreaktion entfaltet [26], die zum Funktionsverlust der DNA und zum Absterben der betroffenen Zellen führen kann. Carboplatin wird intravenös unter ärztlicher Aufsicht verabreicht. Eine Behandlung wird von erheblichen Nebenwirkungen begleitet: Carboplatin wirkt myelosuppressiv. Nach Verabreichung treten Thrombozytopenie, Leukopenie und Anämie auf, was eine regelmäßige Überwachung des peripheren Blutbildes notwendig macht. Die Myelotoxizität ist eng verbunden mit der renalen Clearance, weshalb eine Überwachung der Nierenfunktionsparameter vor, während und nach einer Carboplatinbehandlung empfohlen wird [25]. Übelkeit und Erbrechen treten häufig auf. Eine Carboplatinbehandlung kann zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion führen; bei mäßigen bis schweren Veränderungen muss die Therapie abgebrochen werden. Allergische Reaktionen, wie z. B. erythematöser Ausschlag, Fieber ohne offensichtliche Ursache oder Pruritus werden gelegentlich beobachtet. Seltener können Anaphylaxie, Angioödem und anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Urtikaria und Gesichtssödeme auftreten. Eine Carboplatinbehandlung kann neurotoxisch wirken, weshalb neurologische Bewertungen und Prüfungen des Hörvermögens regelmäßig durchgeführt werden sollten [25, 27-30]. Über das karzinogene Potenzial von Carboplatin liegen keine Untersuchungen vor, für Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität wurden jedoch karzinogene Wirkungen berichtet [25, 31]. Die maximale Dauer einer Carboplatinbehandlung wird häufig durch die Tolerierbarkeit bzw. die Intensität der toxischen Nebeneffekte bestimmt.

Paclitaxel

Paclitaxel ist ein Taxan, das aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) extrahiert wird [32]. Paclitaxel ist als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom oder einem Resttumor (>1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin zugelassen sowie als Zweitlinientherapie für die Behandlung von metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln [33].

Wirkmechanismus

Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff. Die zytostatische Wirkung von Paclitaxel beruht auf einer Stabilisierung von Mikrotubuli durch Förderung der Bildung von Tubulindimeren und der Hemmung der Dimer-Dissoziation. Die für die Mitose essenzielle Tubulindynamik wird dadurch gehemmt [33]. Paclitaxel wird intravenös unter ärztlicher Aufsicht verabreicht. Bei allen Patientinnen hat eine Prämedikation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten zu erfolgen. Da es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann, sollte eine Ausrüstung für die

Notfallbehandlung vorhanden sein. Diese Überempfindlichkeitsreaktionen sind behandlungsbedürftige Dyspnoe und Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria. Weitere Nebenwirkungen umfassen Knochenmarksuppression, Thrombozytopenie und Anämie, welche häufige Blutbildkontrollen notwendig machen, sowie Alopezie, Herzüberleitungsstörungen (Tachykardie, Arrhythmie, Bradykardie, Herzstillstand, atrioventrikulärer Block), periphere Neuropathien, sowie Arthralgie oder Myalgie [33-36].

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®) ist ein Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), der für die Behandlung des Ovarialkarzinoms in der Primär- und Rezidivtherapie zugelassen ist.

Bevacizumab kann in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom angewendet werden. Nach Beendigung der zytotoxischen Therapie (6 Zyklen) kann Bevacizumab bis zum Progress der Erkrankung, oder für einen maximalen Zeitraum von 15 Monaten, oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerabler Nebenwirkungen weiter als Monotherapie angewendet werden.

Bevacizumab kann in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem ersten Platin-sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet werden, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. Nach Beendigung der zytotoxischen Behandlung kann Bevacizumab als Monotherapie bis zum Progress der Erkrankung gegeben werden.

Bevacizumab kann in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-resistenten Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet werden, 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. Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgesetzt werden [37].

Wirkmechanismus

Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler, Antikörper, der aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. VEGF ist ein Schlüsselfaktor für die Vaskulo- und Angiogenese. Bevacizumab bindet an die VEGF-Rezeptoren 1 und 2 und neutralisiert dadurch die biologische Aktivität von VEGF. Hierdurch werden die Vaskularisierung von Tumoren reduziert, das vorhandene Tumorgefäßsystem normalisiert und die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme gehemmt, was zu einer Reduktion des Tumorstwachstums führt [37]. Eine Behandlung mit Bevacizumab ist mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. So wurden Magen-Darm-Perforationen,

Hypertonie, Blutungen, einschließlich Lungeneinblutungen/Bluthusten, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, arterielle und venöse Thromboembolie, kongestive Herzinsuffizienz, Proteinurie, Ovarialinsuffizienz sowie Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen beobachtet [37-39].

Primärtherapie in klinischen Studien

Kombinationstherapien stellen gegenwärtig den Behandlungsstandard bei einem primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinom und einem Platin-sensitiven Rezidiv dar (Abbildung 3) [5].

Carboplatin+Paclitaxel

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel wurde in einer Vielzahl von klinischen Studien untersucht [40-47]. Die Therapie mit dieser Wirkstoffkombination geht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einher. Hämatologische Toxizitäten wurden regelhaft bei der Mehrheit der Patientinnen beobachtet. Berichtete Häufigkeiten für das Auftreten einer Anämie schwanken zwischen 91% und 62% der Patientinnen. Weiterhin wurden Leukozytopenien für 91% bis 63% und Thrombozytopenien für 57% bis 29% der Patientinnen berichtet. Die nicht hämatologischen Nebenwirkungen der Kombinationsbehandlung umfassten unter anderem Schmerzen (u. a. Arthralgie, Myalgie, abdominale Schmerzen) mit Häufigkeiten zwischen 72% und 30%, Neurotoxizität (inkl. periphere motorische und sensorische Neuropathien) bei 84% bis 46%, gastrointestinale Beschwerden (u. a. Durchfall, Ileus) mit Häufigkeiten zwischen 50% bis 22%, Erbrechen/Übelkeit bei 77% bis 31% der Patientinnen, Alopezie bei ca. 97% bis 90% der Patientinnen und allergische Reaktionen bei etwa 35% der Patientinnen [40-47].

Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab

In der ICON7 Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms untersucht [46, 48]. In der Bevacizumab-Gruppe wurde für insgesamt 66% der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE Grad von ≥ 3 berichtet [46]. Neben den für eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel bekannten Nebenwirkungen wurde in dieser Studie ein Anstieg von Blutungen, Hypertonien, thrombolischen Ereignissen, und gastrointestinalen Perforationen beobachtet und mit einer Bevacizumab-Behandlung in Verbindung gebracht. Im Einzelnen wurden während der ICON7 Studie thrombolische Ereignisse mit einem CTCAE Grad 3 und höher bei 7% der Bevacizumab-Gruppe, jedoch nur bei 3% der Kontroll-Gruppe beobachtet. Hypertonien mit einem CTCAE Grad von 2 und höher wurden bei 18% der Patientinnen im Bevacizumab-Arm und bei 2% der Patientinnen der Kontroll-Gruppe berichtet. Blutungen mit einem CTCAE Grad von 1 oder 2 wurden bei 38% der Bevacizumab-Gruppe, jedoch nur bei 11% der Kontroll-Gruppe beobachtet. Blutungen mit einem CTCAE Grad von 3 oder höher traten bei 9 Patientinnen der Bevacizumab-Gruppe im Vergleich zu 2 Patientinnen der Kontroll-Gruppe auf. Gastrointestinale Perforationen mit einem CTCAE Grad von 3 und höher wurden bei 10 Patientinnen im Bevacizumab-Arm und bei 3 Patientinnen der Kontroll-Gruppe beobachtet [46].

Wirkstoffe für die Therapie eines Platin-sensitiven Rezidivs

Die Art und die Ziele der Therapie bei einem rezidierten Ovarialkarzinom hängen maßgeblich von der Platin-Sensitivität des Tumors ab. Bei Platin-sensitiven Rezidiven werden verschiedene platinbasierte Kombinationschemotherapien eingesetzt: Carboplatin und Gemcitabin ggf. zusammen mit Bevacizumab (bei einem ersten Rezidiv und ohne vorherige VEGF-gerichtete Therapie), Carboplatin+PLD oder Carboplatin+Paclitaxel.

Gemcitabin

Gemcitabin ist ein Pyrimidin-Antimetabolit und ist in Kombination mit Carboplatin für die Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen [49].

Wirkmechanismus

Gemcitabin wird intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf einer Hemmung der DNA-Synthese durch Inhibition der Ribonukleotidreduktase, welche die Reaktion katalysiert, die Desoxynukleosidtriphosphate (dNTP) für die DNA-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms bewirkt eine allgemeine Verminderung der verfügbaren Desoxynukleoside. Zusätzlich konkurriert dFdCTP mit Desoxycytidintriphosphat (dCTP) um den Einbau in die DNA. In geringem Ausmaß kann Gemcitabin außerdem in die RNA eingebaut werden. Nach Einbau von Gemcitabin in die DNA erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den DNA-Strang und infolge dessen kommt es zu einer vollständigen Hemmung der weiteren DNA-Synthese. Gemcitabin scheint nach Einbau in die DNA den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren [49].

Eine Behandlung mit Gemcitabin wird häufig von erheblicher hämatologischer Toxizität mit Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie begleitet. Weiterhin muss die Nieren- und die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, Proteinurie, Hämaturie, Atemnot, Hautausschlag und Pruritus [49-52].

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)

PLD ist ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum, das aus *Streptomyces peucetius var. caesius* gewonnen wird. PLD (Caelyx[®]) ist zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Versagen einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie zugelassen [53].

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von PLD ist nicht bekannt. Man nimmt an, dass eine Hemmung von DNA-, Ribonukleinsäure (RNA)- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Effekte verantwortlich ist [53]. Eine PLD-Behandlung kann mit Myelosuppression, sekundären hämatologischen Malignomen und schweren, manchmal lebensbedrohlichen Reaktionen auf die Infusion einhergehen [53-55].

Therapien zur Behandlung Platin-sensitiver Rezidive in klinischen Studien

Zur Behandlung Platin-sensitiver Ovarialkarzinomrezidive werden ebenso mehrheitlich Kombinationstherapien eingesetzt.

Carboplatin+Paclitaxel

In der CALYPSO-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Carboplatin+Paclitaxel mit einer Kombination aus Carboplatin+PLD zur Behandlung des rezidivierten Ovarialkarzinoms verglichen [56, 57].

Unter einer Carboplatin+Paclitaxel Behandlung wurde für die meisten Patientinnen eine hämatologische Toxizität berichtet. Bei 64% der Patientinnen lag eine Anämie vor, 76% erlitten eine Neutropenie und 21% eine Thrombozytopenie [56]. Insgesamt wurden schwerwiegende nicht hämatologische Toxizitäten bei 37% der Patientinnen im Carboplatin+Paclitaxel-Arm berichtet [57]. Unabhängig vom Schweregrad wurde am häufigsten das Auftreten von Alopezie (90% der Patientinnen), Übelkeit (71%), Erbrechen (36%), Verstopfung (58%), Durchfall (38%), Fatigue (82%), Mukositis (26%), Neuropathie (sensorisch 73%, motorisch 13%), kardiovaskuläre Toxizität (11%), allergische Reaktionen (33%), Hand-Fuß-Syndrom (10%) und Arthralgie/Myalgie (50%) berichtet.

Carboplatin+PLD

Für die Kombinationstherapie aus Carboplatin+PLD wurden in der CALYPSO Studie für die Mehrheit der Patientinnen hämatologische Toxizitäten berichtet [56]. Eine Anämie wurde bei 66%, Neutropenien bei 80% und Thrombozytopenien bei 38% der Patientinnen beobachtet. Schwerwiegende nicht-hämatologische Toxizitäten traten bei 28% der Patientinnen auf [57]. Unabhängig vom Schweregrad wurden im Verlauf der Studie am häufigsten Alopezie (34%), Übelkeit (78%), Erbrechen (49%), Verstopfung (55%), Durchfall (23%), Fatigue (78%), Mukositis (39%), Neuropathie (sensorisch 40%, motorisch 7%), kardiovaskuläre Toxizität (11%), allergische Reaktionen (16%), Hand-Fuß-Syndrom (39%) und Arthralgie/Myalgie (22%) für die Kombination von Carboplatin+PLD beobachtet [56].

Carboplatin+Gemcitabin

Für eine Phase III Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit der Carboplatin+Gemcitabin Kombinationstherapie wurden hämatologische Toxizitäten als häufigste Nebenwirkung beschrieben [58]. Etwa 87% der Patientinnen litten an Anämie; Neutropenie bzw. Thrombozytopenien wurde bei 90% bzw. 77% der Patientinnen berichtet. Weiterhin wurden verschiedene, nicht hämatologische Toxizitäten beobachtet, unter anderem Alopezie (50% der Patientinnen), Durchfall (bei 15% der Patientinnen), Fatigue (für 38% der Patientinnen), sensorische Neuropathie (bei 30% der Patientinnen) und Erbrechen (für 42% der Patientinnen) [58].

Carboplatin+Gemcitabin+Bevacizumab

In der OCEANS-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Carboplatin+Gemcitabin+Bevacizumab im Vergleich zu einer Behandlung mit Carboplatin+Gemcitabin bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven rezidivierten

Ovarialkarzinom untersucht [59]. Im Carboplatin+Gemcitabin+Bevacizumab-Arm erlitten insgesamt 35% der Patientinnen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Insbesondere wurden Hypertonien mit einem CTCAE Grad ≥ 3 bei 17,4% der Patientinnen des Bevacizumab-Armes, jedoch nur bei 0,4% der Patientinnen des Placebo-Armes berichtet. Proteinurie mit CTCAE Grad ≥ 3 trat bei 8,5% der Patientinnen des Bevacizumab-Armes auf, im Vergleich zu 0,9% der Patientinnen des Placebo-Armes. Dementsprechend wurden sowohl das Auftreten von Hypertonien als auch das Auftreten von Proteinurie mit Bevacizumab in Verbindung gebracht [59].

Wirkstoffe für die Therapie eines Platin-resistenten oder Platin-refraktären Rezidivs

Platin-resistente oder Platin-refraktäre Rezidive sprechen auf eine Platin-basierte Therapie gar nicht oder nur sehr kurz an (< 6 Monate). Für betroffene Patientinnen werden Monotherapien mit PLD, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel empfohlen [5]. Bevacizumab kann zusätzlich zur Behandlung mit PLD, Topotecan oder Paclitaxel eingesetzt werden, allerdings nur, wenn zuvor höchstens zwei Chemotherapien durchlaufen wurden und bislang keine Behandlung mit einem VEGF-Inhibitor stattgefunden hat [37]. Patientinnen mit einer Platin-refraktären oder –resistenten Erkrankung haben in der Regel eine schlechte Prognose, dementsprechend sind die Kontrolle der Tumorsymptomatik und der Erhalt der Lebensqualität die primären Therapieziele [5].

Topotecan

Topotecan ist ein Derivat des Pflanzeninhaltsstoffes Camptothecin und damit ein halbsynthetisch hergestelltes Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Zytostatika. Es ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie [60].

Wirkmechanismus

Topotecan hemmt das Enzym Topoisomerase I, das für die DNA-Replikation notwendig ist. Die Topoisomerase I löst die Torsionsspannung der sich vorwärtsbewegenden Replikationsgabel. Topotecan stabilisiert diesen Komplex aus Enzym und der in beide Stränge aufgespaltenen DNA und hemmt dadurch die Topoisomerase I. Als Folge entstehen in der Zelle proteinassoziierte Brüche der DNA-Einzelstränge [60].

Sehr häufige Nebenwirkungen einer Topotecan-Monotherapie sind (Febrile) Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Leukopenie. Auch Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen und Mukositis treten sehr häufig auf, ebenso Haarausfall, Anorexie und Infektionen [60-62].

Weitere zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassene Arzneimittel

Neben den empfohlenen Therapieoptionen sind weitere Substanzen zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen, spielen jedoch in der klinischen Praxis nur eine untergeordnete

Rolle [63]. Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um Cisplatin, Trabectedin, Treosulfan, Cyclophosphamid, Epirubicin, Etoposid, Methotrexat und Melphalan.

Cisplatin

Cisplatin ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe, FIGO-Stadien IIB-IV) [31]. Cisplatin war der erste als Zytostatikum eingesetzte Platin-Komplex. Es hat einen ähnlichen Wirkmechanismus und eine ähnliche Effektivität wie Carboplatin, eine Behandlung mit Cisplatin wird jedoch von stärkeren Nebenwirkungen begleitet [30, 31]. Aufgrund dessen wird der Einsatz bei einem Ovarialkarzinom durch die aktuelle Therapieleitlinie explizit nicht empfohlen [5].

Wirkmechanismus

Cisplatin ist ein anorganischer Schwermetallkomplex mit zytostatischer Wirkung. Cisplatin bindet an alle DNA-Basen, bevorzugt an die N-7-Position von Guanin und Adenin. Von besonderer Bedeutung für die zytostatische Wirkung ist die Ausbildung von Quervernetzungen (crosslinks) in der DNA [31].

Entsprechend der Fachinformation ist bei der Anwendung von Cisplatin eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, die auch Überlegungen zur Anwendung gleich wirksamer, aber nebenwirkungsärmerer Zytostatika einschließen muss [31]. Während der Therapie ist eine gute Funktion der Harnwege und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor und nach der Behandlung Voraussetzung. Weiterhin müssen vor jedem Behandlungszyklus Nieren- und Leberfunktion, Magnesium-, Natrium-, Kalium-, Calcium-Ionen-Spiegel, Blutbild, Gehör und neurologische Funktionen untersucht werden. Zusätzlich sollte während der Therapie das Blutbild in wöchentlichen Abständen überwacht werden. Ein weiterer Behandlungszyklus sollte erst begonnen werden, wenn alle oben genannten Parameter im Normalbereich sind. Cisplatin ist mutagen, potenziell karzinogen und kann irreversible Infertilität hervorrufen. Weitere häufige Nebenwirkungen schließen eine Einschränkung der Knochenmarksfunktion, Neutropenie, Anämie, Hyperurikämie, Hypercholesterinämie, periphere Polyneuropathien mit Parästhesien, eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe, Muskelschwäche, Krämpfe, Verlust der Bewegungsfunktion, Verlust des Tast- und Geschmackssinns, Hörverlust und Sehstörungen infolge von Nervenschädigungen, thromboembolische Ereignisse, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Flüssigkeitsverlust, Nierenschädigung mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion, akute Einschränkung der Urinproduktion und Entzündungen, Hautulzerationen, sowie Ödeme und Erytheme an der Injektionsstelle ein [27-31].

Trabectedin

Trabectedin ist ein synthetischer Wirkstoff, der ursprünglich aus einem Extrakt der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* stammt [64]. Trabectedin ist in Kombinationstherapie mit PLD zur Behandlung von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv zugelassen [65].

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Trabectedin ist weitgehend ungeklärt, man nimmt jedoch an, dass die Substanz über eine Interaktion mit der DNA zu einer Störung des Zellzyklus führt. Trabectedin bindet an die kleine Furche (*minor groove*) der DNA, so dass die Helix der größeren Furche (*major groove*) nachgibt. Durch diese DNA-Bindung wird eine Kaskade von Ereignissen ausgelöst, die verschiedene Transkriptionsfaktoren, DNA-Bindungsproteine und DNA-Reparatur-Reaktionswege betreffen [65].

Eine Trabectedin-Behandlung kann mit Neutropenie, Thrombozytopenie, Übelkeit und Erbrechen, Rhabdomyolyse und schwerer Creatinphosphokinase (CPK)-Erhöhung einhergehen [65, 66].

Treosulfan

Treosulfan ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylsulfonate. Es ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Substanzen zur palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II-IV zugelassen. Eine Treosulfan-Monotherapie ist bei Kontraindikation gegen Cisplatin angezeigt; in allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden [67].

Wirkmechanismus

Treosulfan wird unter physiologischen Bedingungen über ein Monoepoxid zum Diepoxid umgebaut. Die Epoxide reagieren mit nukleophilen Zentren der DNA und sind über sekundäre biologische Mechanismen für die antineoplastische Wirkung verantwortlich. Durch das zunächst entstehende Monoepoxid wird ein nukleophiles Zentrum der DNA alkyliert. Dadurch wird die Verbindung durch chemische Reaktion an dieses Zentrum fixiert, bevor der zweite Epoxidring gebildet wird [67].

Die dosisbegrenzende Nebenwirkung bei Anwendung von Treosulfan ist die im Allgemeinen reversible Myelosuppression (Neutropenie, Thrombopenie, Anämie). Sehr häufige Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt (Emesis, Nausea), sowie die Haut und das Unterhautzellgewebe (Alopezie, bronzefarbene Pigmentierung der Haut). Infektionen und parasitärer Befall zählen zu den häufigen Nebenwirkungen [67].

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln zur Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zugelassen [68].

Wirkmechanismus

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es wird *in vivo* in der Leber zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinen Tautomeren Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer Konversion in aktive und inaktive Metaboliten, insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein. Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid basiert auf der Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNA. Strangbrüche und Vernetzungen der DNA-Stränge bzw. DNA-

Proteinvernetzungen sind die Folge. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid wird diskutiert. Nicht auszuschließen ist eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika wie Ifosfamid, aber auch anderen Alkylantien.

Sehr häufige Nebenwirkungen von Cyclophosphamid sind Fieber, Alopezie, Zystitis und Mikrohämaturie. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen unter anderem hämorrhagische Zystitis (in Einzelfällen mit Todesfolge), Stomatitis, Diarrhoe, Leberfunktionsstörungen, Makrohämaturie und Entzündungen der Schleimhaut. Für Cyclophosphamid konnte *in vitro* und *in vivo* ein mutagenes Potenzial nachgewiesen werden. Beim Menschen wurden chromosomale Aberrationen nach Gabe von Cyclophosphamid beobachtet. Cyclophosphamid hat Auswirkungen auf die Oogenese und kann in Abhängigkeit von Dosis und Dauer der Therapie zur Sterilität führen. Die Cyclophosphamid-bedingte Sterilität kann bei manchen Patientinnen irreversibel sein. Bei einem beträchtlichen Anteil der Frauen, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, kommt es zu vorübergehender oder bleibender Amenorrhoe in Verbindung mit einer verringerten Östrogen- und einer erhöhten Gonadotropin-Sekretion. Vor allem bei älteren Frauen kann die Amenorrhoe von Dauer sein [68].

Epirubicin

Epirubicin ist in Mono- oder Kombinationsschemata zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zugelassen [69].

Wirkmechanismus

Epirubicin ist ein 4-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin. Epirubicin ist in allen Phasen des Zellzyklus aktiv, maximale zytotoxische Effekte zeigen sich in der S-G2-Phase. Der exakte antineoplastische Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Höchstwahrscheinlich basiert er auf der Fähigkeit, durch Interkalation zwischen den DNA-Basenpaaren Komplexe mit der DNA zu bilden. Es kommt zur sterischen Behinderung der DNA- und RNA-Synthese. Auch die Bildung freier Radikale, eine direkte Membranwirkung, sowie die Chelatbildung mit Metall-Ionen werden als weitere Wirkmechanismen diskutiert.

Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie) zählt zu den sehr häufigen Nebenwirkungen von Epirubicin. Häufige Nebenwirkungen sind unter anderem Infektionen, Appetitlosigkeit, Dehydratation, Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und chemische Zystitis. Insbesondere die dosisintensivierte Behandlung erfordert eine engmaschige Überwachung der Patientinnen wegen möglicher Komplikationen aufgrund der starken Myelosuppression.

Etoposid

Etoposid ist ein antineoplastisch wirkendes Arzneimittel, das allein oder in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Substanzen angewendet werden kann. Etoposid wird täglich intravenös über fünf aufeinander folgende Tage verabreicht. Da Etoposid eine

Myelosuppression verursacht, dürfen die Behandlungszyklen nicht häufiger als in Abständen von 21 Tagen wiederholt werden. Etoposid sollte abgesetzt werden, wenn der Tumor nicht auf die Behandlung anspricht bzw. fortschreitet, oder bei Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen [70].

Wirkmechanismus

Etoposid ist ein halbsynthetisches Podophyllotoxin-Derivat, dessen Hauptwirkung wahrscheinlich in der G2-Phase des Zellzyklus zum Tragen kommt. Zwei dosisabhängige Reaktionen treten auf. Bei hohen Konzentrationen ($\geq 10 \mu\text{g/ml}$) erkennt man eine Lyse der in die Mitose eintretenden Zellen. Bei niedrigen Konzentrationen ($0,3-10 \mu\text{g/ml}$) werden die Zellen daran gehindert, in die Prophase überzugehen. Eine Hemmung der DNA-Synthese scheint der hauptsächliche makromolekulare Effekt zu sein. Die dosislimitierende Nebenwirkung von Etoposid ist die Myelosuppression, vor allem Leukopenie und Thrombozytopenie. Zu einer Anämie kommt es bei ungefähr 40% der Patientinnen. Bei Patientinnen mit schwerer Myelosuppression gibt es Berichte über Hämorrhagie. Häufige Nebenwirkungen sind außerdem anaphylaktoide Reaktionen in Verbindung mit Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe und Hypotonie sowie Störungen des zentralen Nervensystems (Müdigkeit, Somnolenz), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe), Leberfunktionsstörungen und Hypotonie [70].

Methotrexat

Methotrexat ist ein Analogon der Folsäure (Vitamin B₉). Es inhibiert als Folsäure-Antagonist kompetitiv und reversibel das Enzym Dihydrofolat-Reduktase (DHFR). Der Wirkstoff wird als Zytostatikum (Antimetabolit) in der Chemotherapie vor allem bei schweren Erkrankungen eingesetzt. Der Einsatz von Methotrexat bei Krebserkrankungen erfolgt fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika. Zumeist wird Methotrexat dabei hochdosierte als intravenöse Infusion verabreicht.

Wirkmechanismus

Die Affinität von Methotrexat zur DHFR ist etwa 105-mal höher als deren physiologisches Substrat Dihydrofolsäure. Durch die Hemmung der Bildung des Produktes Tetrahydrofolsäure wird die Synthese von Thymidin und Purin beeinträchtigt. Methotrexat inhibiert somit die Synthese von DNA, RNA, Thymidylaten und, ultimativ, Proteinen [71]. Insbesondere rasch proliferierende Zellen, wie sie in Tumoren zu finden sind, werden dadurch abgetötet.

Die am häufigsten in Verbindung mit der Verabreichung von Methotrexat beobachteten Nebenwirkungen umfassen: Hepatotoxizität, ulzerative Stomatitis, verminderte Konzentrationen an weißen Blutkörperchen und damit einhergehende erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, Übelkeit, Unterleibsschmerzen, Fatigue, Fieber, Schwindelanfälle, akute Pneumonitis, seltene pulmonare Fibrose und Nierenversagen [72]. Weitere in der Fachinformation aufgeführte Nebenwirkungen sind unter anderem Haarausfall, Erytheme, Exantheme, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhäute, Diarrhoe und Neurotoxizität. Bei einer Methotrexat-Dosierung etwa ab $100-500 \text{ mg/m}^2$

Körperoberfläche, wie bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen gebräuchlich, muss dieser Behandlung die Gabe von Calciumfolinat als Methotrexat-Antidot folgen [72].

Methotrexat ist für die (mittel-)hochdosierte bzw. hochdosierte Behandlung des Ovarialkarzinoms in Deutschland zugelassen [72]. Der Einsatz wird jedoch von keiner aktuellen nationalen oder internationalen Leitlinie empfohlen [4, 5, 7, 73, 74].

Melphalan

Melphalan oder 4-[bis(2-Chloroethyl)amino]-L-Phenylalanin (ATC-Code: L01AA03) ist ein Phenylalaninderivat von Mechlorethamin (Stickstoff-Lost), das wie die chemisch verwandte Substanz Cyclophosphamid Zytotoxizität über seine stark alkylierende Wirkung verübt.

Wirkmechanismus

Melphalan verändert durch Alkylierung die Struktur der DNA, genauer gesagt werden durch Addition von Alkylresten jeweils an Stickstoffatom 7 des Imidazolrings der Guaninbasen Quervernetzungen zwischen den DNA-Strängen ausgebildet. Diese chemische Modifizierung inhibiert die Synthese sowohl von DNA als auch von RNA, ohne die eine Zelle nicht überleben kann. Die Alkylierung führt somit zu starker Cytotoxizität sowohl in sich teilenden als auch in ruhenden Tumorzellen.

Melphalan ist ein stark myelosuppressives Mittel; bei seiner Anwendung besteht das Risiko einer irreversiblen Knochenmarksaplasie. Sehr häufig äußert sich die Myelosuppression als Leukozytopenie, Thrombozytopenie oder Anämie, seltener als hämolytische Anämie. Weitere sehr häufig berichtete Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen sowie, vor allem bei hoher Dosierung, Stomatitis. Bei hoher Dosierung sind auch Haarausfall und eine Einschränkung der Ovarialfunktion, die zu Amenorrhoe führen kann, sehr häufige Nebenwirkungen einer Behandlung mit Melphalan. Als häufige Nebenwirkungen gelten akute Leukämien (vor allem bei älteren Patientinnen nach längerer Kombinationstherapie und Radiotherapie) und Haarausfall bei konventioneller Dosierung [75].

Melphalan ist in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Versagen der Standardtherapie zugelassen [75]. Die Anwendung wird durch aktuelle deutsche und europäische Leitlinien [4, 5, 7] nicht unterstützt; außerhalb Europas bestehen Empfehlungen für den Einsatz sowohl in der Erstlinientherapie [74] als auch in der Rezidivtherapie [73] des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.

PARP-Inhibitoren

Die aktuell zugelassenen und damit für Patientinnen verfügbaren Wirkstoffe für die Behandlung des Ovarialkarzinoms sind überwiegend zytotoxische Agenzien (Carboplatin, Cisplatin, Gemcitabin, PLD, Trabectedin, Paclitaxel). Der humanisierte monoklonale Antikörper Bevacizumab ist das bisher einzige zugelassene zielgerichtete Therapeutikum, das über eine Hemmung des VEGF-Signalwegs die Vaskularisierung im Tumorgewebe inhibiert.

Olaparib ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der PARP-Inhibitoren. Olaparib bietet als Erhaltungstherapie eine neue und gezielte Behandlungsoption für das Platin-sensitive Ovarialkarzinomrezidiv bei Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation. Olaparib wird bei Patientinnen, die auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben (partielles oder vollständiges Ansprechen), als Erhaltungstherapie im Anschluss gegeben werden. Die Behandlung mit Olaparib sollte bis zum erneuten Auftreten eines Rezidivs fortgeführt werden. Ziel der Therapie ist es, die Tumorremission möglichst lang zu erhalten und damit die Zeit bis zu einem erneuten Progress und einer daraus resultierenden Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung zu verlängern.

Die Eröffnung einer neuartigen Behandlungsoption zur Verlängerung der Krankheitskontrolle ist besonders bei einer unheilbaren, rekurrenten Erkrankung wie dem Ovarialkarzinom von hohem therapeutischem Wert. Olaparib schädigt selektiv mitotische Zellen mit einem defekten homologen Rekombinationsmechanismus [14]. Bei einem besonders im Tumor vorkommenden Verlust dieses Reparaturmechanismus, wie er bei einem Platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv und einer *BRCA*-Mutation häufig zu beobachten ist, führt dies zu einer gezielten Schädigung von malignem Gewebe.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>BRCA</i> -mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) <i>high-grade</i> serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).	ja	16.12.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

LynparzaTM wurde im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens in Europa zugelassen. Am 16.12.2014 erteilte die Europäische Kommission dem Antragsteller, der AstraZeneca AB, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von LynparzaTM in der Europäischen Union (<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm>).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von LynparzaTM in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten. Diese, sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der European Medicines Agency (EMA) veröffentlicht (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [76].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus stammen aus Zulassungsunterlagen der AstraZeneca GmbH sowie der Internetseite der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen der AstraZeneca GmbH und aus während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierte 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] AstraZeneca AB. Lynparza™ 50 mg Hartkapseln. Fachinformation. Stand: Dezember 2014. 2014.
- [2] Darb-Esfahani S, Denkert C, Dietel M. Aktuelle Aspekte zur Tumorigenese und Ätiologie. *Onkologe*. 2014;20:642-9. Epub 25. Juni 2014.
- [3] Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009;374(9698):1371-82. Epub 2009/10/02.
- [4] 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. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Epub 2013/10/23.
- [5] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OL1_Maligne_Ovarialtumoren_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-06_1.pdf.
- [6] Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2014;124(1):1-5.
- [7] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]; (135). Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign135.pdf>.
- [8] Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]; 9. Ausgabe. Verfügbar unter: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=523002EAA7FE399F9CF7504915AC488C.2_cid290?_blob=publicationFile.
- [9] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
- [10] Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*. 2006;25(43):5864-74. Epub 2006/09/26.
- [11] 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. Epub 2005/04/15.
- [12] Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 2002;108(2):171-82.
- [13] 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: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2654-63. Epub 2012/06/20.
- [14] Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol*. 2011;29(5):373-4.

- [15] Toss A, Cortesi L. Molecular Mechanisms of PARP Inhibitors in BRCA-related Ovarian Cancer. *Journal of Cancer Science and Therapy*. 2013;5:409-16.
- [16] Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol*. 2011;5(4):387-93. Epub 2011/08/09.
- [17] Sousa FG, Matuo R, Soares DG, Escargueil AE, Henriques JA, Larsen AK, et al. PARPs and the DNA damage response. *Carcinogenesis*. 2012;33(8):1433-40.
- [18] Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, Zorn KK, Potter J, Flake DD, 2nd, et al. BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):677-82. Epub 2012/03/13.
- [19] Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, 2nd, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(22):3570-6. Epub 2010/07/08.
- [20] Lafarge S, Sylvain V, Ferrara M, Bignon YJ. Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway. *Oncogene*. 2001;20(45):6597-606. Epub 2001/10/20.
- [21] Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, Gilmore PM, Carty M, Johnston PG, et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res*. 2003;63(19):6221-8. Epub 2003/10/16.
- [22] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. 2014 [Zugriffsdatum: 02.01.2015]. Verfügbar unter: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/Patientenleitlinie_Eierstockkrebs.pdf.
- [23] Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. 2013 [Zugriffsdatum: 08.01.2015]. Verfügbar unter: http://cme.medlearning.de/onkologie_heute/ovarialkarzinom/pdf/CME_gesamt.pdf.
- [24] Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v23-30. Epub 2010/06/29.
- [25] Hospira. Carboplatin Hospira 10 mg/ml. Fachinformation. Stand: März 2014. 2014.
- [26] Sun Pharma Global FZE. Carboplatin - FDA prescribing information, side effects and uses. 2014 [12.05.2014]; Verfügbar unter: <http://www.drugs.com/pro/carboplatin.html>.
- [27] McGuire Wr, Markman M. Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care. *British journal of cancer*. 2003;89:S3-S8.
- [28] McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug safety*. 1995;13(4):228-44.
- [29] McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(1):10-6. Epub 2009/01/14.
- [30] Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer treatment reviews*. 2007;33(1):9-23.
- [31] medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac. Fachinformation. Stand: Januar 2014. 2014.

- [32] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*. 1971;93(9):2325-7.
- [33] Haemato Pharm AG. Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation. Stand: März 2013. 2013.
- [34] Guastalla J, Pujade-Lauraine E, Weber B, Cure H, Orfeuvre H, Mousseau M, et al. Efficacy and safety of the paclitaxel and carboplatin combination in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma A multicenter GINECO (Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens) phase II study. *Annals of oncology*. 1998;9(1):37-43.
- [35] Pitakkarnkul S, Tangjitgamol S, Srijaipracharoen S, Manusirivithaya S, Pataradool K, Prutthiphongsit W, et al. Treatment Outcomes of Paclitaxel for Refractory or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer Patients in Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(4):2421-7.
- [36] Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel–carboplatin versus paclitaxel–carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(22):1682-91.
- [37] Roche Registration Limited. Avastin®. Fachinformation. Stand: März 2015. 2015.
- [38] Eskander RN, Randall LM. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Biologics: targets & therapy*. 2011;5:1-5.
- [39] Randall LM, Monk BJ. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2010;117(3):497-504.
- [40] Aravantinos G, Fountzilas G, Kosmidis P, Dimopoulos M, Stathopoulos G, Pavlidis N, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Annals of oncology*. 2005;16(7):1116-22.
- [41] du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard A-C, Müller H-H, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4162-9.
- [42] du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(17):1320-9.
- [43] Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin–topotecan and carboplatin–paclitaxel vs carboplatin–paclitaxel. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(20):1547-56.
- [44] Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9698):1331-8.
- [45] Möbus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimmig R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(27):4187-93.

- [46] 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. Epub 2011/12/30.
- [47] Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, Du Bois A, Wagner U, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(15):1036-45.
- [48] Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *The lancet oncology*. 2013;14(3):236-43.
- [49] Hospira Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Gemcitabin Hospira 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2014. 2014.
- [50] Chanpanitkitchot S, Tangjitgamol S, Khunnarong J, Thavaramara T, Pataradool K, Srijaipracharoen S. Treatment outcomes of gemcitabine in refractory or recurrent epithelial ovarian cancer patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2014;15(13):5215-21.
- [51] Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(6):890-6.
- [52] Lorusso D, Di Stefano A, Fanfani F, Scambia G. Role of gemcitabine in ovarian cancer treatment. *Annals of Oncology*. 2006;17(suppl 5):v188-v94.
- [53] Janssen-Cilag International NV. Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation. Stand: September 2013. 2013.
- [54] Main C, Bojke L, Griffin S, Norman G, Barbieri M, Mather L, et al. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. 2006.
- [55] Morotti M, Valenzano Menada M, Venturini PL, Ferrero S. Pharmacokinetic and toxicity considerations for the use of anthracyclines in ovarian cancer treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7(6):707-20.
- [56] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(20):3323-9.
- [57] Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *British journal of cancer*. 2012;107(4):588-91.
- [58] Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(29):4699-707.
- [59] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(17):2039-45. Epub 2012/04/25.
- [60] medac. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Topotecan medac 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2014. 2014.
- [61] Armstrong DK, Spriggs D, Levin J, Poulin R, Lane S. Hematologic safety and tolerability of topotecan in recurrent ovarian cancer and small cell lung cancer: an integrated analysis. *The oncologist*. 2005;10(9):686-94.
- [62] Garst J. Safety of topotecan in the treatment of recurrent small-cell lung cancer and ovarian cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(1):53-62.
- [63] Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at German Cancer Conference 2014. 2014.
- [64] European Medicines Agency. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Yondelis Trabectedin. 2012 [Zugriffsdatum: 07.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000773/WC500045833.pdf.
- [65] Pharma Mar SA. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Yondelis 1 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand: April 2014. 2014.
- [66] Martín AG. Safety profile of trabectedin in combination with liposomal pegylated doxorubicin in relapsed ovarian carcinoma: considerations for optimal management. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(10):S6-S8.
- [67] medac. Fachinformation. Ovostat® 1000/5000 mg. Stand: Juni 2014. 2014.
- [68] Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan. Stand: Januar 2015. 2015.
- [69] onkovis GmbH. Fachinformation. Epirubicin onkovis 2 mg/ml. Injektionslösung. Stand: Mai 2014. 2014.
- [70] TEVA GmbH. Fachinformation. Eto-GRY® 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2011. 2011.
- [71] Goodsell DS. The molecular perspective: methotrexate. *Oncologist*. 1999;4(4):340-1. Epub 1999/09/07.
- [72] Hexal AG. Fachinformation MTX 500 Hexal® PI. Stand: Oktober 2009. 2009.
- [73] Alberta Health Services. Clinical practice guideline GYNE-005: Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, and primary peritoneal Cancer. 2013 [Zugriffsdatum: 07.01.2015]. Verfügbar unter: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gyne005-epithelialovarian.pdf>.
- [74] Australian Cancer Network and the National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer. 2004 [Zugriffsdatum: 07.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/cp98.pdf.
- [75] Aspen Pharma Trading Limited. Alkeran® 2 mg Filmtabletten. Fachinformation. Stand: Juli 2014. 2014.
- [76] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: EPAR-Produktinformationen. 2015 [Zugriffsdatum: 09.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf.