

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

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: PARP-1 abhängige Schlüsselfunktionen bei der Entstehung von Krebs	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP-2	Activating Protein-2
AR	Androgenrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BER	Basenexzisionsreparatur
BRCA1/2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1/2
CXCL1	Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogenrezeptor
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinases
ESB	DNA-Einzelstrangbruch (DNA Single-Strand Break)
ETS	E26 transformation-specific or E-twenty-six
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
GIS	Genomische Instabilität
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NF κ B	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-cells
PARP (-1, -2, -3)	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (-1, -2, -3)
PR	Progesteronrezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (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

Wirkstoff:	Olaparib
Handelsname:	Lynparza® 100 mg bzw. 150 mg Filmtabletten
ATC-Code:	L01XX46
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
_ ^a	EU/1/14/959/002	100 mg	Packung mit 56 Filmtabletten (7 Blister)
_ ^a	EU/1/14/959/004	150 mg	Packung mit 56 Filmtabletten (7 Blister)
13704300	EU/1/14/959/003	100 mg	Bündelpackung mit 112 Filmtabletten (2 Packungen mit 56 Filmtabletten)
13704317	EU/1/14/959/005	150 mg	Bündelpackung mit 112 Filmtabletten (2 Packungen mit 56 Filmtabletten)
a: In Deutschland nicht vermarktet.			

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 war der erste zugelassene Vertreter einer neuartigen Wirkstoffklasse, der Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren. Olaparib ist bisher als Monotherapie für die folgenden Anwendungsgebiete zugelassen (genauer Wortlaut siehe Tabelle 2-4) [1]:

- Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten (BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1/2), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen haben
- Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem rezidierten, Platin-sensitiven high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie
- Behandlung von Patienten mit einem Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativen, Keimbahn BRCA1/2-mutierten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom
- Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes und nach Platinbehandlung nicht progredientes Adenokarzinom des Pankreas haben

- Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen

Das Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers ist Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovariakarzinom, 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 (genauer Wortlaut: siehe Tabelle 2-3) [1]. Die synergistischen Wirkeffekte der Kombination von Olaparib und Bevacizumab zeigen sich in einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei diesen Patientinnen [2].

Wirkmechanismus von Olaparib

Die Entstehung von Krebs ist ein multifaktorieller Prozess. Hanahan und Weinberg identifizierten zehn Schlüsselveränderungen, die eine Tumorentstehung auslösen und fördern können. Dazu gehören unter anderem die Aufrechterhaltung der Proliferationssignale, die Fähigkeit, Wachstumssuppressoren auszuweichen, Resistenz gegenüber Zelltodsignalen, die Fähigkeit zur unbegrenzten Replikation, die Induktion der Angiogenese, die Aktivierung der Invasion bzw. Metastasierung und die Vermeidung von immun-mediierter Zerstörung von Tumorzellen. Diesen Veränderungen liegt, neben vielfältigen Entzündungsprozessen, eine Instabilität des Genoms mit genetischen Abweichungen (z. B. Mutationen) zugrunde, welche für Schlüsselveränderungen verantwortlich sind [3].

Im Verlauf des Zellzyklus treten an Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Molekülen immer wieder Schäden auf. Ein erheblicher Anteil an DNA-Schäden ergibt sich aus intrazellulären Prozessen wie Fehlern bei der DNA-Replikation, Desaminierung von Nukleotiden oder der Bildung reaktiver chemischer Verbindungen wie Sauerstoffradikalen, die im Rahmen der Energiebereitstellung entstehen und die Erbinformation im Zellkern und in den Mitochondrien schädigen. Exogene Faktoren wie Strahlen, chemische Noxen oder Viren verursachen ebenfalls Störungen im Erbmateriale [4].

In gesunden Zellen wird die genomische Integrität durch eine Vielzahl von DNA-Reparaturmechanismen gewährleistet, ohne die eine fehlerfreie Replikation der DNA nicht möglich wäre [5]:

- **Reparatur eines DNA-Einzelstrangschadens:**
 - Korrekturlesen durch DNA-Polymerase (Basenfehlpaarungsreparatur, Mismatch-Reparatur)
 - Basenexzisionsreparatur (BER)
 - Nukleotidexzisionsreparatur

- **Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen:**
 - Homologe Rekombination (HR)
 - Nicht-homologe Reparatur
- **Reparatur von Quervernetzungen**

An der BER sind PARP-Enzyme als eine große Proteinfamilie beteiligt [6]. Wird ein DNA-Einzelstrangbruch durch PARP-Proteine erkannt und lokalisiert, erfolgt die Bindung der PARP-Proteine an den DNA-Bruch und durch seine enzymatische Aktivität die Rekrutierung von DNA-Reparaturproteinen. Nach der daraus resultierenden Chromatinmodifikation automodifiziert sich das PARP-Protein und dissoziiert von der DNA, um den Zugang für die BER-Enzyme zu erleichtern. Im Verlauf wird eine neue korrekte Base im DNA-Strang verknüpft, womit der Einzelstrangschaden wieder behoben ist (Abbildung 1) [7].

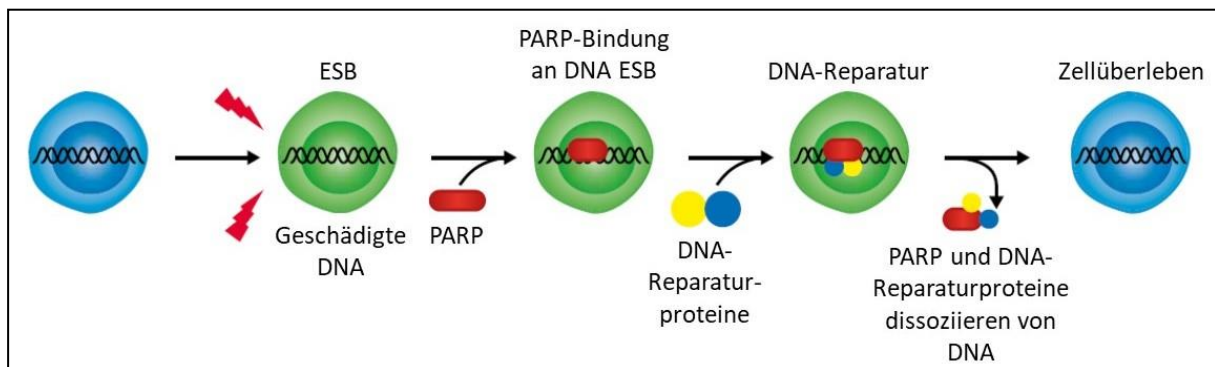


Abbildung 1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen

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

Quelle: Modifiziert nach [6].

ESB: DNA-Einzelstrangbruch, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase, DNA: Desoxyribonukleinsäure

Olaparib ist ein potenter Inhibitor der humanen PARP-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3). Wenn Olaparib an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP bindet, verhindert es die Dissoziation des PARP-Enzymkomplexes von der DNA, wodurch die Reparatur blockiert wird. Treffen bei replizierenden Zellen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies zu Doppelstrangbrüchen [1].

Bei gesunden Zellen werden solche DNA-Doppelstrangbrüche durch die HR repariert. Bei Krebszellen, denen häufig funktionelle Komponenten der HR fehlen, können DNA-Doppelstrangbrüche nicht exakt bzw. nicht wirksam repariert werden. Denn bei Verlust der homologen Rekombination (HRD), werden alternative, fehleranfällige Mechanismen aktiviert, 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 an DNA-Schäden aufweisen (Prinzip der synthetischen Letalität, siehe Abbildung 2) [8].

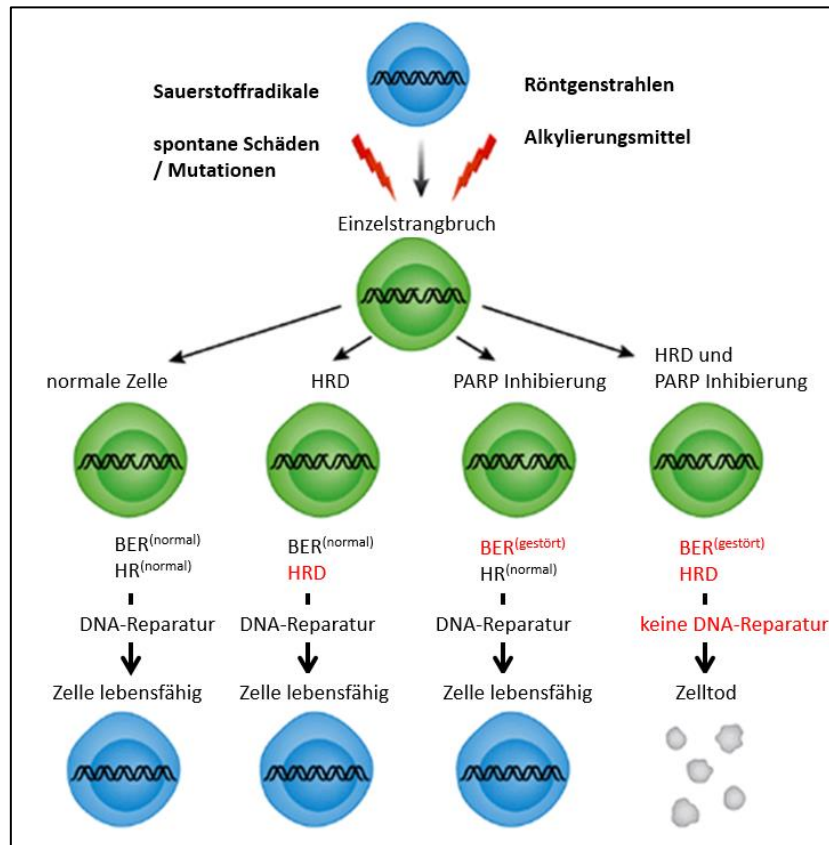


Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib

Sowohl Beeinträchtigungen der Basenexzisionsreparatur 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.

Quelle: Modifiziert nach [8].

BER: Basenexzisionsreparatur, DNA: Desoxyribonukleinsäure, HR: Homologe Rekombination, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase

Bei Ovarialkarzinomen liegt oft eine HRD vor, da der Defekt dieses essentiellen DNA-Reparaturmechanismus die Tumorentstehung begünstigt [9]. Wichtige funktionelle Komponenten der HR sind die BRCA-Proteine BRCA1 und BRCA2 [10]. Das Vorliegen einer HRD kann zudem nicht nur allein durch den BRCA 1/2-Mutationsstatus, sondern auch mittels genomischer Instabilität (GIS) nachgewiesen werden (vgl. Abschnitt 3.2.1, Modul 3 des vorliegenden Dossiers).

Die Rolle von PARP in den zellphysiologischen Prozessen (siehe Abbildung 3) deutet darauf hin, dass PARP-Inhibitoren nicht nur in Tumoren mit BRCA-Mutation wirksam sind. Dies wird

dadurch bestätigt, dass auch Tumoren mit funktionaler HR auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren ansprechen [1, 11, 12].

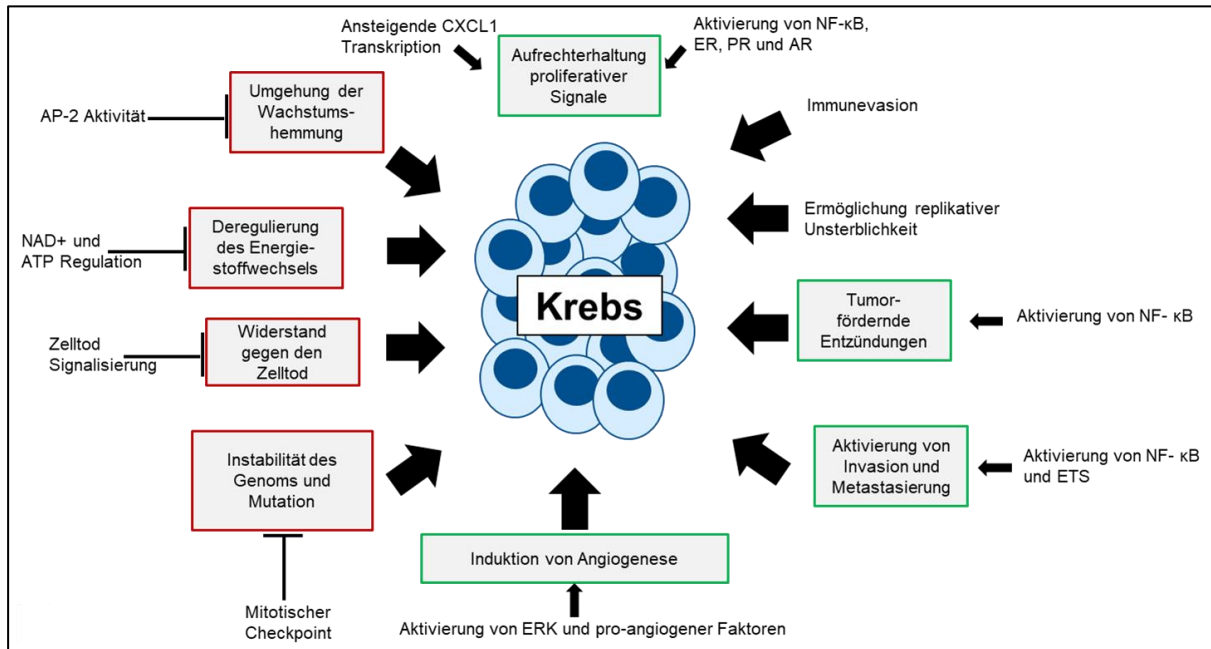


Abbildung 3: PARP-1 abhängige Schlüsselfunktionen bei der Entstehung von Krebs

Inhibierende Prozesse sind rot, stimulierende Prozesse sind grün eingrahmt.

Quelle: [11].

AP-2: Activating Protein-2, AR: Androgenrezeptor, ATP: Adenosintriphosphat, CXCL1: Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1, ER: Estrogenrezeptor, ERK: Extracellular-signal Regulated Kinases, ETS: E26 transformation-specific or E-twenty-six, NAD: Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, NFκB: Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-cells, PR: Progesteronrezeptor

Wirkmechanismus von Bevacizumab

Bevacizumab wird bisher in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe; Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet [13]. Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) inhibiert. 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 Tumorwachstums führt [13].

Laut aktueller S3-Leitlinie konnte bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom durch die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und anschließend als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate das progressionsfreie Überleben in zwei Studien signifikant

verlängert werden [14-17]. Bevacizumab wird initial in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegeben und nachfolgend als Monotherapie in der Erhaltungstherapie fortgeführt [13].

Kombination von Olaparib und Bevacizumab

Die Kombination von Olaparib und Bevacizumab begründet sich in möglichen synergistischen Wirkeffekten. Antiangiogenetische Wirkstoffe wie Bevacizumab induzieren Gewebshypoxie, die wiederum eine Herunterregulation von Genen der homologen DNA-Rekombination zur Folge hat [18-20]. Die daraus resultierende HRD macht Zellen wiederum sensitiv gegenüber Wirkstoffen, die in die DNA-Reparatur eingreifen – so wie PARP-Inhibitoren [21, 22]. Die Ergebnisse einer Phase-II-Studie [NCT01116648], in welcher die Kombination des Antiangiogenese-Wirkstoffs Cediranib mit Olaparib im Vergleich zu Olaparib allein bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms verglichen wurde, bestätigen klinisch dieses Kombinationswirkprinzip [23, 24]. Anhand der Studie PAOLA-1 [NCT02477644] konnte auch für die Kombination aus dem Antiangiogenese-Wirkstoff Bevacizumab und dem PARP-Inhibitor Olaparib die synergistische Wirkung der Kombination dieser beiden Wirkstoffklassen bestätigt werden [2].

Im Unterschied zur jüngsten Zulassungserweiterung basierend auf der Studie SOLO1, ist die aktuelle Zulassungserweiterung auf Basis der Studie PAOLA-1 nicht auf BRCA-mutierte Patientinnen beschränkt. Mit der aktuellen Zulassungserweiterung wird daher ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf adressiert (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2).

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® (Filmtabletten) in Kombination mit Bevacizumab wird 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 (siehe Abschnitt 5.1).	nein	03.11.2020	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz</p>			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen [1].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Lynparza® 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.

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
Lynparza® (Filmtabletten) 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). ^a	08.05.2018
Lynparza® (Filmtabletten) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.	08.04.2019

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lynparza® (Filmtabletten) 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, oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	12.06.2019
Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.	03.07.2020
Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.	03.11.2020
<p>a: Darüber hinaus gibt es als weitere Darreichungsform Lynparza® 50 mg Hartkapseln mit folgendem Anwendungsgebiet: „Olaparib 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).“ [25]</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, HR: Hormonrezeptor</p>	

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.

Die Informationen in Tabelle 2-4 zu weiteren Anwendungsgebieten von Lynparza® entsprechen den Angaben der deutschen Fachinformation von Olaparib mit Stand November 2020 [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 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 identifizierten Publikationen.

Informationen zum Wirkmechanismus von Bevacizumab stammen aus der Fachinformation 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. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
2. 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.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
4. Bartram C. 4.8 DNA-Reparatur. In: Hiddemann W, Bartram CR, Huber H, (Hrsg.). *Die Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
5. Toss A, Cortesi L. Molecular Mechanisms of PARP Inhibitors in BRCA-related Ovarian Cancer. *Journal of Cancer Science and Therapy*. 2013;5:409-16.
6. Dziadkowiec KN, Gasiorowska E, Nowak-Markwitz E, Jankowska A. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. *Prz Menopauzalny*. 2016;15(4):215-9.
7. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. PARP inhibitors: the race is on. *Br J Cancer*. 2016;114(7):713-5.
8. Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol*. 2011;29(5):373-4.
9. Bowtell DD, Bohm S, Ahmed AA, Aspuria PJ, Bast RC, Jr., Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(11):668-79.
10. Bowtell DD. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(11):803-8.
11. Weaver AN, Yang ES. Beyond DNA Repair: Additional Functions of PARP-1 in Cancer. *Front Oncol*. 2013;3:290.
12. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1382-92.
13. Roche Registration GmbH. Fachinformation. Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020.
14. 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.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. März 2020.
16. Oza A, Cook A, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann J, 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. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):928-36.
17. 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.

18. Chan N, Pires IM, Bencokova Z, Coackley C, Luoto KR, Bhogal N, et al. Contextual synthetic lethality of cancer cell kill based on the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2010;70(20):8045-54.
19. Bindra RS, Schaffer PJ, Meng A, Woo J, Maseide K, Roth ME, et al. Down-regulation of Rad51 and decreased homologous recombination in hypoxic cancer cells. *Mol Cell Biol.* 2004;24(19):8504-18.
20. Bindra RS, Gibson SL, Meng A, Westermarck U, Jasin M, Pierce AJ, et al. Hypoxia-induced down-regulation of BRCA1 expression by E2Fs. *Cancer Res.* 2005;65(24):11597-604.
21. Ivy SP, de Bono J, Kohn EC. The 'Pushmi-Pullyu' of DNA REPAIR: Clinical Synthetic Lethality. *Trends Cancer.* 2016;2(11):646-56.
22. Hegan DC, Lu Y, Stachelek GC, Crosby ME, Bindra RS, Glazer PM. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase down-regulates BRCA1 and RAD51 in a pathway mediated by E2F4 and p130. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(5):2201-6.
23. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):551-7.
24. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1207-14.
25. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 50 mg Hartkapseln. Stand: November 2020.