

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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

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	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

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	Aktivierendes Protein 2
AR	Androgenrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BER	Basenexzisionsreparatur
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
CXCL1	Chemokine (C-X-C Motif) Ligand 1
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinases
ESB	Einzelstrangbruch
ETS	E26 Transformation-specific
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor) 2
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer)
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NFκB	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-cells
NHA	Neue hormonelle Substanz (New Hormonal Agent)
NHEJ	Nicht-homologe Reparatur (Non-homologous End-joining)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PR	Progesteronrezeptor
PZN	Pharmazentralnummer

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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. PZN: Pharmazentralnummer			

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 in der Wirkstoffklasse der Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren und ist bisher für die Behandlung des Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms, Peritonealkarzinoms, Mammakarzinoms und Pankreaskarzinoms zugelassen (siehe Tabelle 2-4).

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Zulassungserweiterung um ein neues Anwendungsgebiet: Lynparza[®] wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (NHA) umfasste, progredient ist [1].

Olaparib bietet Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zielgerichtete orale Therapieoption, die bei Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, zur Verlängerung des Gesamtüberlebens beiträgt.

Wirkmechanismus von Olaparib (Lynparza[®])

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 Verhinderung von immunvermittelter Zerstörung von

Tumorzellen. Diesen Veränderungen liegt, neben vielfältigen Entzündungsprozessen, eine Instabilität des Genoms mit genetischen Abweichungen (z. B. Mutationen) zugrunde, welche für diese Schlüsselveränderungen verantwortlich sind [2].

Im Verlauf des Zellzyklus treten an Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Molekülen immer wieder Schäden bzw. Fehler 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 Sauerstoffradikale, die im Rahmen der zellulären Energiebereitstellung entstehen und die Erbinformation im Zellkern und in den Mitochondrien schädigen. Exogene Faktoren wie Strahlen, chemische Noxen oder Viren können ebenfalls Störungen im Erbmaterial verursachen [3]. Neben direkten Veränderungen der Nukleotidsequenz sind hier Brüche im DNA-Strang kritische Ereignisse, ein einzelner Strang des (Phosphat-Desoxyribose-)Rückgrates der DNA-Doppelhelix oder gar beide Stränge können hierbei betroffen sein [3].

In gesunden Zellen wird die genomische Integrität durch eine Vielzahl von DNA-Reparaturmechanismen gewährleistet, ohne die eine fehlerfreie Replikation der DNA nicht möglich wäre [3].

- **Reparatur eines DNA-Einzelstrangschadens:**
 - Korrekturlesen durch DNA-Polymerase (Basenfehlpaarungsreparatur, mismatch repair)
 - Basenexzisionsreparatur (BER)
 - Nukleotidexzisionsreparatur
- **Reparatur von DNA-Doppelstrangschäden:**
 - Homologe Rekombination (HR)
 - Nicht-homologe Reparatur (non-homologous end joining, NHEJ)

An der Erkennung von Einzelstrangbrüchen und der BER, einem der Reparaturmechanismen für DNA-Einzelstrangschäden, ist die große Proteinfamilie der PARP-Enzyme beteiligt [4]. Wird ein DNA-Einzelstrangbruch unter anderem durch PARP-Proteine erkannt und lokalisiert, binden diese an den DNA-Bruch, werden enzymatisch aktiv und initiieren damit die Rekrutierung von DNA-Reparaturproteinen. Nach der daraus resultierenden Chromatinmodifikation automodifiziert sich das PARP-Protein und dissoziiert schließlich von der DNA, um den Zugang für weitere Reparaturenzyme zu erleichtern. Im Verlauf wird eine neue korrekte Base im DNA-Strang verknüpft, womit der Einzelstrangschaden wieder behoben ist (siehe Abbildung 1) [4, 5].

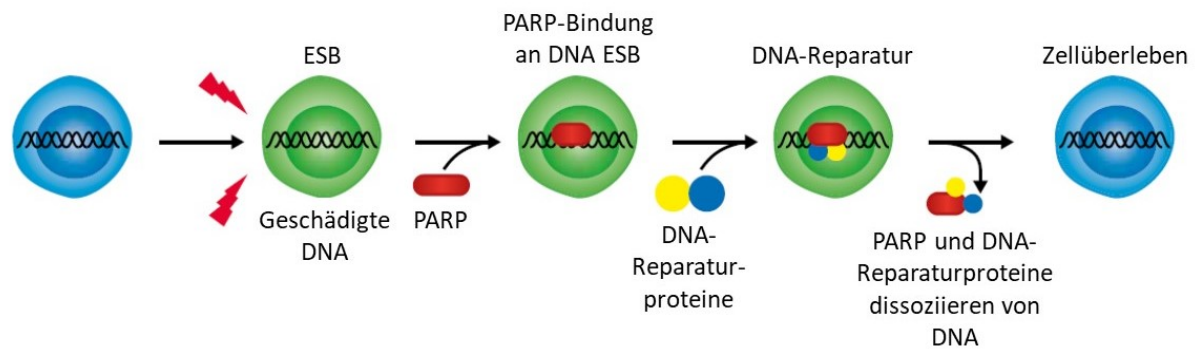


Abbildung 1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen

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

Quelle: Modifiziert nach [4].

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

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 (PARP trapping), wodurch die Reparatur blockiert wird. Treffen bei replizierenden Zellen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies zu Doppelstrangbrüchen [1].

In gesunden Zellen werden DNA-Doppelstrangbrüche mittels HR repariert. In Krebszellen, denen funktionelle Komponenten der HR, z. B. BRCA1 oder BRCA2, fehlen, können DNA-Doppelstrangbrüche hingegen nicht exakt bzw. nicht wirksam repariert werden. Es kommt zu einem Verlust der homologen Rekombination (homologe Rekombinationsdefizienz (HRD)).

Die beiden wichtigsten Vertreter der BRCA-Genfamilie, BRCA1 und BRCA2, die für gleichnamige Proteine kodieren, sichern die genomische Integrität, jedoch mit unterschiedlicher Aufgabenbreite und -verteilung [6]. BRCA1 übernimmt vielfältige Aufgaben. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Identifizierung von DNA-Schäden, der Signalweiterleitung und der Reparatur über HR, Nukleotidexzisionsreparatur und wahrscheinlich auch NHEJ sowie bei der Checkpoint-Aktivierung. Im Gegensatz dazu agiert BRCA2 vorrangig in der HR, wo es die Rekrutierung von RAD51 zu Doppelstrangbrüchen reguliert [6, 7]. Der vollständige Funktionsausfall der BRCA1- und BRCA2-Proteine ist nicht kompensierbar [8].

Der Wirkmechanismus des PARP-Inhibitors Olaparib (Lynparza®) nutzt gezielt die HRD von Krebszellen mit Keimbahn- und/oder somatischen Mutationen der BRCA-Gene aus, um deren Zelltod durch Apoptose einzuleiten. Der Mutationstyp (somatisch vs. Keimbahn) ist für die Wirkung von Olaparib nicht ausschlaggebend, da der Unterschied lediglich im Vorkommen der Mutation besteht: Im Gegensatz zu somatischen Mutationen, die sporadisch im Laufe des Zellzyklus in verschiedenen Organen oder Geweben auftreten können, liegen Keimbahnmutationen heterozygot bereits in der befruchteten Eizelle vor und sind somit später in jeder Zelle des Organismus nachweisbar, die Erbinformation in einem Zellkern enthält [9]. Etliche Studien zeigen, dass ein hoher Prozentsatz von mCRPC-Patienten von Keimbahn- oder

erworbenen Mutationen in DNA-Reparatur-Genen betroffen ist. Darunter sind insbesondere BRCA-Mutationen klinisch relevant, und BRCA2 ist das am häufigsten beim mCRPC mutierte HR-Gen [10, 11].

Ist es durch die Wirkung von Olaparib in HR-defizienten Krebszellen zur Entstehung von DNA-Doppelstrangbrüchen gekommen, werden während der Zellteilung alternative, fehleranfällige DNA-Reparaturmechanismen aktiviert, was zu einer erhöhten genomischen Instabilität führt. Bedingt durch die erhöhte Replikationsrate von Krebszellen im Vergleich zu normalen Zellen kommt es somit zu einer schnellen Akkumulation zusätzlicher DNA-Schäden in Form von Doppelstrangbrüchen. Nach mehreren Replikationsrunden kann infolge dessen die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszellen absterben, da sie im Verhältnis zu normalen Zellen ein höheres Vorkommen an DNA-Schäden aufweisen (Prinzip der synthetischen Letalität, siehe Abbildung 2) [12].

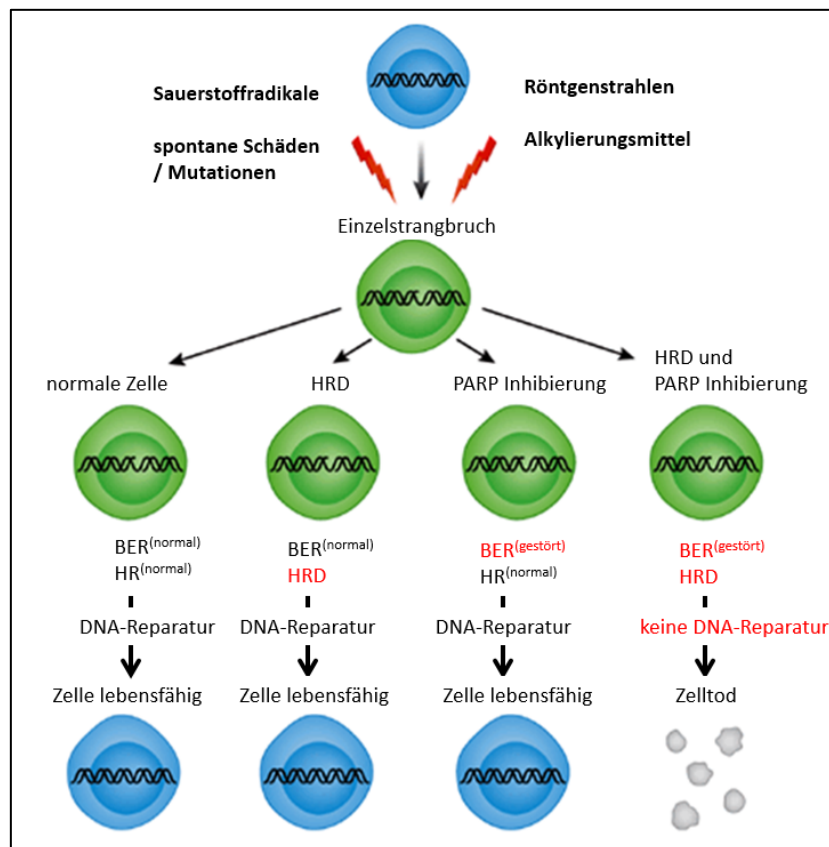


Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib

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 [12].

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

Neben seiner Funktion bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen spielt PARP bei verschiedenen zellphysiologischen Prozessen eine Rolle, welche eine Tumorentstehung

auslösen und fördern können (siehe Abbildung 3). Hierzu zählen unter anderem verschiedene Transkriptionsprozesse, Prozesse der Angiogenese, Hormonsignalwege, Mitose, Apoptose oder Entzündungsprozesse. So aktiviert PARP-1 beispielsweise den Transkriptionsfaktor NFκB, welcher für die Aktivierung entzündlicher Reaktionen verantwortlich ist [13]. Eine Hemmung von PARP kann daher auch tumorfördernde Entzündungsreaktionen reduzieren, wodurch Tumorwachstum und Metastasierung ebenfalls gehemmt werden.

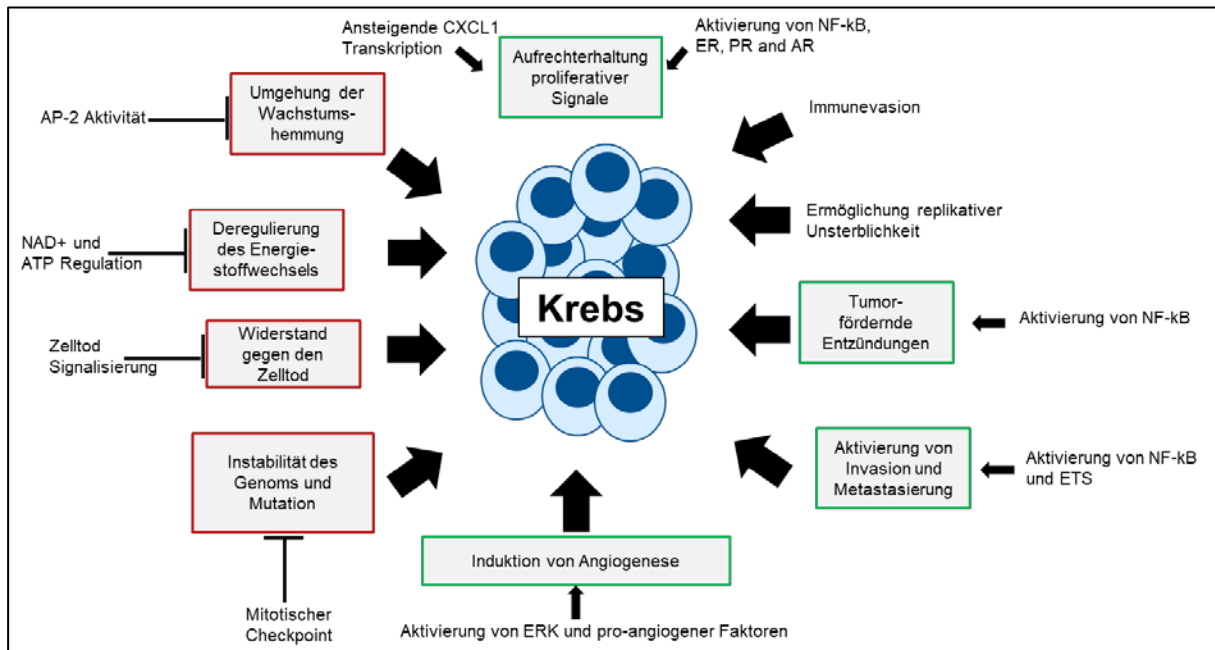


Abbildung 3: PARP-1 abhängige Schlüsselfunktionen bei der Entstehung von Krebs

Inhibierende Prozesse sind rot, stimulierende Prozesse sind grün eingrahmt.

Quelle: Modifiziert nach [13].

AP-2: Aktivierendes Protein 2, AR: Androgenrezeptor, ATP: Adenosintriphosphat, CXCL1: Chemokine (C-X-C Motif) Ligand 1, ER: Östrogenrezeptor, ERK: Extracellular-signal Regulated Kinases, ETS: E26 Transformation-specific, NAD: Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, NFκB: Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-cells, PR: Progesteronrezeptor

Olaparib kann somit das Tumorwachstum insbesondere in Zellen mit einer HRD, die eine intrinsische Sensitivität gegenüber einer PARP-Inhibition aufweisen, wirksam verhindern. Mit der Zulassung von Olaparib liegt den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nun erstmalig eine zielgerichtete, orale Therapieoption vor, die spezifisch für Patienten mit somatischen und/oder Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen zugelassen ist. Unter Olaparib profitieren die Patienten bei insgesamt guter Verträglichkeit und Erhalt der Lebensqualität insbesondere von einer besseren Schmerzkontrolle, einem Herauszögern der Zeit bis zur Rückenmarkskompression durch Knochenmetastasen sowie einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.

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
<u>Prostatakarzinom</u> Lynparza [®] wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (<i>new hormonal agent</i>) umfasste, progredient ist	nein	03.11.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen			

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

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

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 Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) veröffentlicht.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
<p><u>Ovarialkarzinom</u></p> <p>Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i>-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). <p>Lynparza® (Filmtabletten) in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet als Monotherapie für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen 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 <i>BRCA1/2</i>-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1). 	<p>12.06.2019</p> <p>08.05.2018</p> <p>03.11.2020</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Mammakarzinom</u> Lynparza® (Filmtabletten) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen 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 <i>Setting</i> 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
<u>Adenokarzinom des Pankreas</u> Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn- <i>BRCA1/2</i> -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
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, HRD: Homologe Rekombinationsdefizienz	

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 Angaben in Tabelle 2-4 wurden der aktuellen Fachinformation von Olaparib entnommen [1].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Administrative Angaben 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.

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. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 09.11.2020]
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
3. Bartram C. 4.8 DNA-Reparatur. In: Hiddemann W, Bartram C, Huber H, (Hrsg.). *Die Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
4. 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.
5. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. PARP inhibitors: the race is on. *Br J Cancer*. 2016;114(7):713-5.
6. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(1):68-78.
7. Tutt A, Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition. *Trends Mol Med*. 2002;8(12):571-6.
8. Incorvaia L, Passiglia F, Rizzo S, Galvano A, Listi A, Barraco N, et al. "Back to a false normality": new intriguing mechanisms of resistance to PARP inhibitors. *Oncotarget*. 2017;8(14):23891-904.
9. Rahner N, Steinke V. Hereditary cancer syndromes. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(41):706-14.
10. de Bono JS, Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S.K., et al., . Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. 2019. S. v328-9.
11. Messina C, Cattrini C, Soldato D, Vallome G, Caffo O, Castro E, et al. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Prognostic and Predictive Implications. *J Oncol*. 2020;2020:4986365.
12. Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol*. 2011;29(5):373-4.
13. Weaver AN, Yang ES. Beyond DNA Repair: Additional Functions of PARP-1 in Cancer. *Front Oncol*. 2013;3:290.