

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
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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.....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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

	<b>Seite</b>
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**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AP-2	Aktivierendes Protein 2
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AR	Androgenrezeptor
ATP	Adenosintriphosphat
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
BER	Basenexzisionsreparatur
CXCL1	Chemokine (C-X-C Motif) Ligand 1
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinases
ESB	DNA-Einzelstrangbruch
ETS	E26 Transformation-specific
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation (Germline BRCA)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor) 2
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NFκB	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-cells
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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Olaparib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Lynparza® 100 mg bzw. 150 mg Filmtabletten</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX46</b>
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
_ <sup>a</sup>	EU/1/14/959/002	100 mg	Packung mit 56 Filmtabletten (7 Blister)
_ <sup>a</sup>	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 Prostatakarzinoms zugelassen (siehe Tabelle 2-4).

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Zulassungserweiterung um ein neues Anwendungsgebiet: Lynparza<sup>®</sup> wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA) 1/2-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.

Als oraler Wirkstoff mit einer zielgerichteten Wirkweise ist Olaparib für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erstmalig eine Option zur Erhaltungstherapie, die nach vorangegangener Platin-haltiger Erstlinien-Chemotherapie zur Verlängerung der Krankheitskontrolle beiträgt.

#### Wirkmechanismus von Olaparib (Lynparza<sup>®</sup>)

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 immunmediierter 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 [1].

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 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 [2].

In gesunden Zellen wird die genomische Integrität durch eine Vielzahl von DNA-Reparaturmechanismen gewährleistet, ohne die eine fehlerfreie Replikation der DNA nicht möglich wäre [2].

- **Reparatur eines DNA-Einzelstrangschadens:**
  - Korrekturlesen durch DNA-Polymerase (Basenfehlpaarungsreparatur, Mismatch-Reparatur)
  - Basenexzisionsreparatur (BER)
  - Nukleotidexzisionsreparatur
- **Reparatur von DNA-Doppelstrangschäden:**
  - Homologe Rekombination (HR)
  - Nicht-homologe Reparatur

An der BER, einem der Reparaturmechanismen für DNA-Einzelstrangschäden, sind PARP-Enzyme als eine große Proteinfamilie beteiligt [3]. 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 (siehe Abbildung 1) [4].

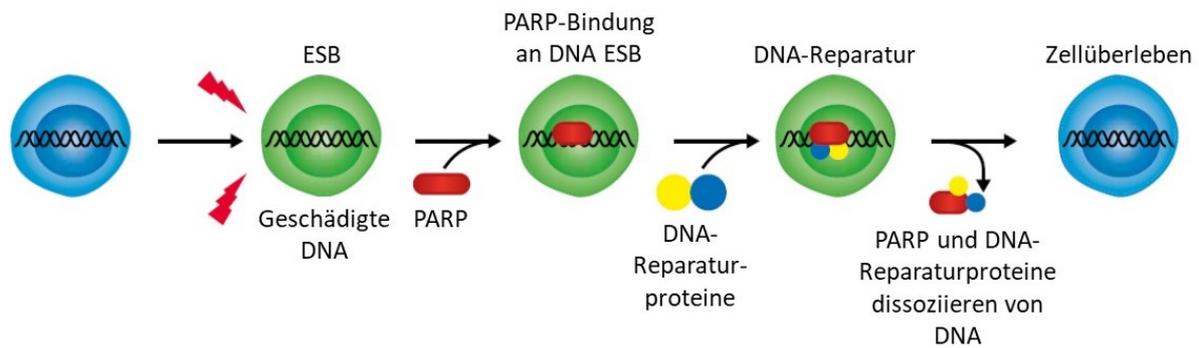


Abbildung 1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen

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 [3].

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, wodurch die Reparatur blockiert wird. Treffen bei replizierenden Zellen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies zu Doppelstrangbrüchen [5].

In gesunden Zellen werden DNA-Doppelstrangbrüche mittels HR repariert. In Krebszellen, denen die Proteine BRCA1 und BRCA2 als wichtige funktionelle Komponenten der HR [6, 7] fehlen, können DNA-Doppelstrangbrüche hingegen nicht exakt bzw. nicht wirksam repariert werden. Der vollständige Funktionsausfall der BRCA1- und BRCA2-Proteine ist nicht kompensierbar [8]. Es kommt zu einem Verlust der homologen Rekombination (homologe Rekombinationsdefizienz (HRD)).

Der Wirkmechanismus des PARP-Inhibitors Olaparib (Lynparza®) nutzt gezielt die HRD von Krebszellen mit einer in der Keimbahn vorliegenden pathogenen BRCA (gBRCA)-Mutation bzw. einer somatischen BRCA-Mutation aus, um diese zu eliminieren. Der Mutationstyp (somatisch vs. Keimbahn) ist für die Wirkung von Olaparib nicht ausschlaggebend, da der Unterschied lediglich im Vorkommen der BRCA-Mutation besteht: Im Gegensatz zu somatischen Mutationen, die sporadisch im Laufe des Zellzyklus in verschiedenen Organen oder Geweben auftreten können, liegen Keimbahnmutationen bereits in der befruchteten Eizelle vor und sind somit später in jeder Zelle des Körpers nachweisbar [9]. Ist es durch die Wirkung von Olaparib in HR-defizienten Krebszellen zur Entstehung von DNA-Doppelstrangbrüchen gekommen, aktivieren diese während der Zellteilung alternative, fehleranfällige DNA-Reparaturmechanismen, 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) [10].

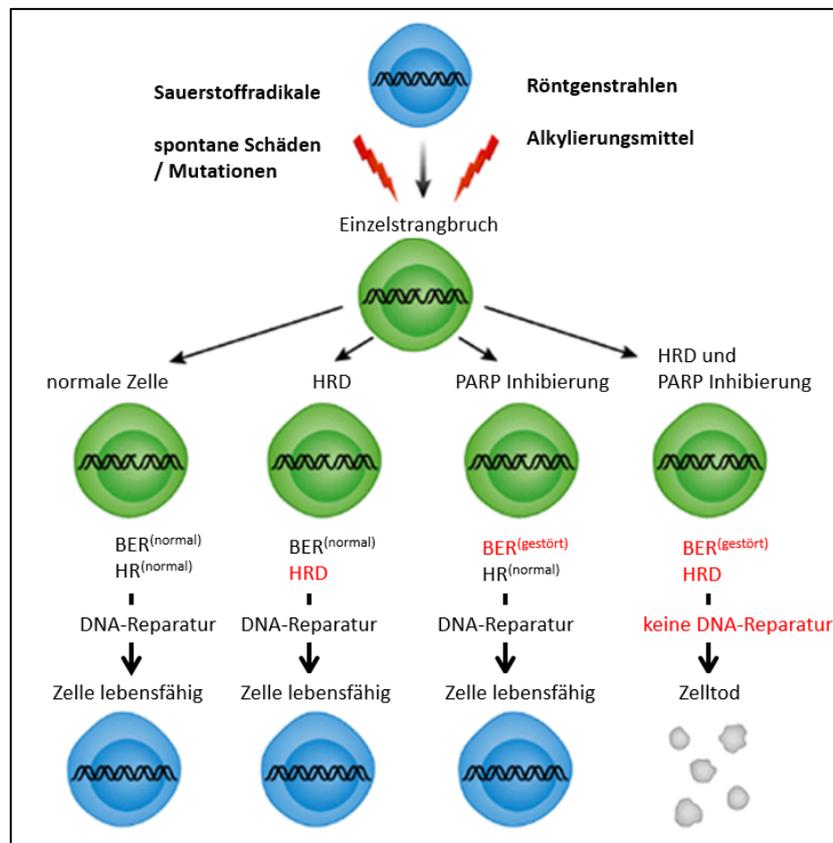


Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib

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 [10].

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

Eine gBRCA-Mutation und die damit einhergehende HRD erhöhen laut aktuellem Kenntnisstand das Risiko für die Entstehung von Tumoren wie dem Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom und Mammakarzinom [7]. Bei Patienten mit einer gBRCA1-Mutation ist von einem 2,3-fach erhöhtem Risiko für die Erkrankung an einem Pankreaskarzinom auszugehen [11], während bei Vorliegen einer gBRCA2-Mutation von einem 3,2- bis 10-fach erhöhten Risiko ausgegangen werden kann [12, 13].

Die Prävalenz von gBRCA-Mutationen bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom wird unterschiedlich beziffert, liegt allerdings bei 4-7% [14-17]. Schätzungsweise kommen gBRCA2-Mutationen ungefähr dreimal so häufig vor wie gBRCA1-Mutationen [16]. Im Rahmen des Patienten-Screenings für die POLO-Studie lag die Prävalenz von neu identifizierten gBRCA1- und gBRCA2-Mutationen unter den deutschen Patienten bei 6,4% (25 von 391 in Deutschland gescreenten Patienten). In einer prospektiven Analyse der

Prävalenz von gBRCA1/2-Mutationen in einer Kohorte aus 306 Patienten einer kanadischen Klinik mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas wurde bei 4,6% aller Patienten eine gBRCA-Mutation festgestellt [16]. Eine weitere Studie an einer Klinik in den USA bestimmte einen Anteil von ca. 1,8% in einer Kohorte aus 854 Patienten [18]. In bestimmten Populationen ist die Assoziation zwischen dem Pankreaskarzinom und einer gBRCA-Mutation jedoch deutlich ausgeprägter. So beträgt die Prävalenz von gBRCA-Mutationen bei ashkenasischen Juden 6-10% bezogen auf alle Patienten mit Pankreaskarzinom bzw. 15% bezogen auf diejenigen Patienten mit weiteren Erkrankungsfällen in der Familie [19-21]. In dieser letzten Gruppe ist vor allem die Prävalenz der gBRCA2-Mutation mit 17-19% ausgesprochen hoch [22, 23].

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 [24]. Eine Hemmung von PARP kann daher auch tumorfördernde Entzündungsreaktionen reduzieren, wodurch Tumorwachstum und Metastasierung ebenfalls gehemmt werden.

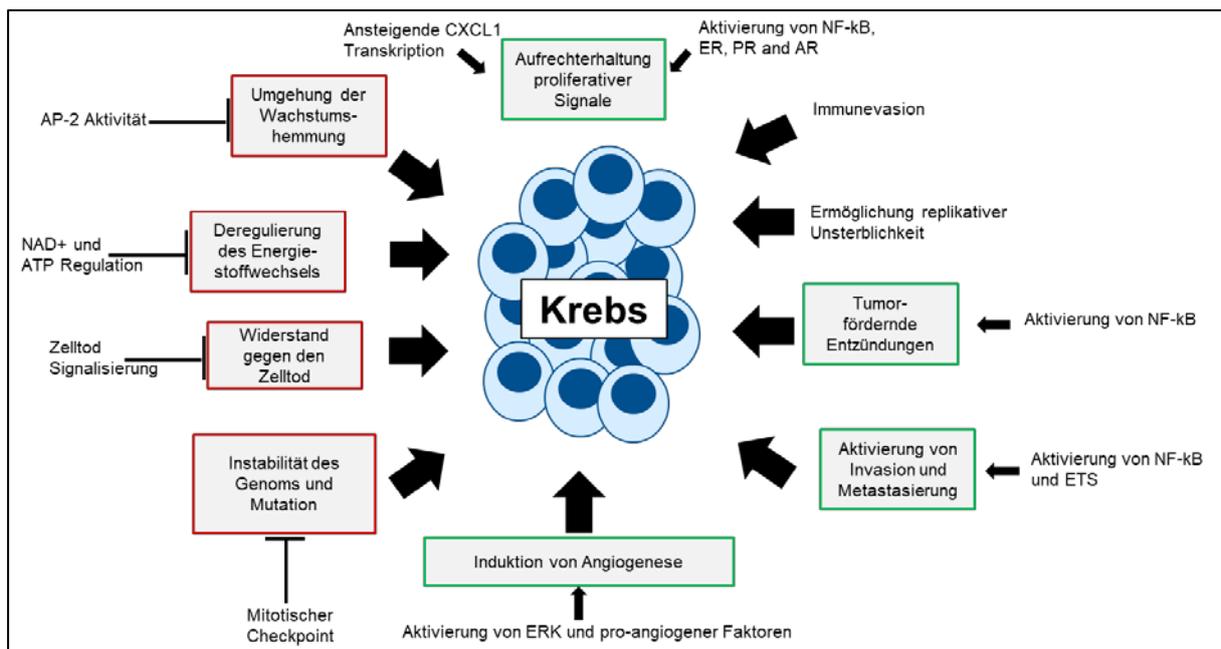


Abbildung 3: PARP-1 abhängige Schlüsselfunktionen bei der Entstehung von Krebs

Inhibierende Prozesse sind rot, stimulierende Prozesse sind grün eingrahmt.

Quelle: Modifiziert nach [24].

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

## 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 <sup>a</sup>
<u>Adenokarzinom des Pankreas</u> Lynparza <sup>®</sup> 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 Platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	nein	03.07.2020	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 [5].

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Lynparza<sup>®</sup> 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

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Lynparza® (Filmtabletten) in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen 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).</li> </ul>	03.11.2020
<p><u>Mammakarzinom</u></p> <p>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</p> <p>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.</p> <p>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</p>	08.04.2019
<p><u>Prostatakarzinom</u></p> <p>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</p>	03.11.2020
<p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HRD: Homologe Rekombinationsdefizienz</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 Angaben in Tabelle 2-4 wurden der aktuellen Fachinformation von Olaparib entnommen [5].

### **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. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
2. Bartram CR. 4.8 DNA-Reparatur. In: Hiddemann W, Bartram C, Huber H, (Hrsg.). Die Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
3. 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.
4. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. PARP inhibitors: the race is on. Br J Cancer. 2016;114(7):713-5.
5. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
6. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell. 2002;108(2):171-82.
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.* 2008;105(41):706-14.
10. Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol.* 2011;29(5):373-4.
11. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(18):1358-65.
12. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(15):1310-6.
13. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet.* 2005;42(9):711-9.
14. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed.* 2005;7(2):60.
15. Ghiorzo P. Genetic predisposition to pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10778-89.
16. Holter S, Borgida A, Dodd A, Grant R, Semotiuk K, Hedley D, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3124-9.
17. AstraZeneca. Zusatzauswertungen zur POLO-Studie. 2020.
18. Shindo K, Yu J, Suenaga M, Fesharakizadeh S, Cho C, Macgregor-Das A, et al. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3382-90.
19. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, Allen PJ, Jarnagin W, Brennan MF, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):433-8.
20. Kim R, Byer J, Saif MW. BRCA and pancreatic cancer: selection of chemotherapy. *JOP.* 2012;13(2):180-1.
21. Ozelik H, Schmocker B, Di Nicola N, Shi XH, Langer B, Moore M, et al. Germline BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish pancreatic cancer patients. *Nat Genet.* 1997;16(1):17-8.
22. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(3):214-21.
23. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res.* 2002;62(13):3789-93.
24. Weaver AN, Yang ES. Beyond DNA Repair: Additional Functions of PARP-1 in Cancer. *Front Oncol.* 2013;3:290.