

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit gBRCA1/2-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	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	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	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 (Modifiziert nach [7]).....	9
Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib (Modifiziert nach [11]).....	10
Abbildung 3: PARP-1 abhängige Schlüsselfunktionen bei der Entstehung von Krebs (Modifiziert nach [17]).....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP-2	Aktivierendes Protein 2
AR	Androgenrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BER	Basenexzisionsreparatur
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>) 1, 2
CXCL1	Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ER	Estrogenrezeptor
ERK	<i>Extracellular-signal Regulated Kinases</i>
ESB	DNA-Einzelstrangbruch (<i>DNA Single-Strand Break</i>)
ETS	<i>E26 transformation-specific or E-twenty-six</i>
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation (<i>Germline BRCA</i>)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR	Homologe Rekombination
HR+	Hormonrezeptor positiv
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NF-κB	<i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-cells</i>
NHEJ	nicht-homologe Endverknüpfung (<i>non-homologous end joining</i>)
PARP (-1, -2, -3)	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (-1, -2, -3)
PR	Progesteronrezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
<i>sBRCA</i>	Somatische <i>BRCA</i> -Mutation (<i>somatic BRCA</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (<i>Triple-Negative Breast Cancer</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:	Lynparza® 100 mg bzw. 150 mg Filmtabletten
ATC-Code:	L01XK01
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.			

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 für die Behandlung des Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms, Peritonealkarzinoms, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms, Adenokarzinoms des Pankreas und des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen (genaue Indikationswortlaute siehe Tabelle 2-4) [1].

Als erste zielgerichtete Therapie ist Olaparib jetzt auch als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-*BRCAl/2*-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, zugelassen. Auf dieses neue Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Dossier.

Wirkmechanismus von Olaparib

Die Entstehung von Krebs ist ein multifaktorieller Prozess. Hanahan und Weinberg identifizierten zehn Schlüsseleränderungen, 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 [2].

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 [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*-Reparatur)
 - Basenexzisionsreparatur (BER)
 - Nukleotidexzisionsreparatur
- **Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen:**
 - Homologe Rekombination (HR)
 - Nicht-homologe Endverknüpfung (NHEJ)
- **Reparatur von Quervernetzungen**

An der BER, einem der Reparaturmechanismen für DNA-Einzelstrangschäden, sind PARP-Enzyme als eine große Proteinfamilie beteiligt [4, 5]. 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) [6].

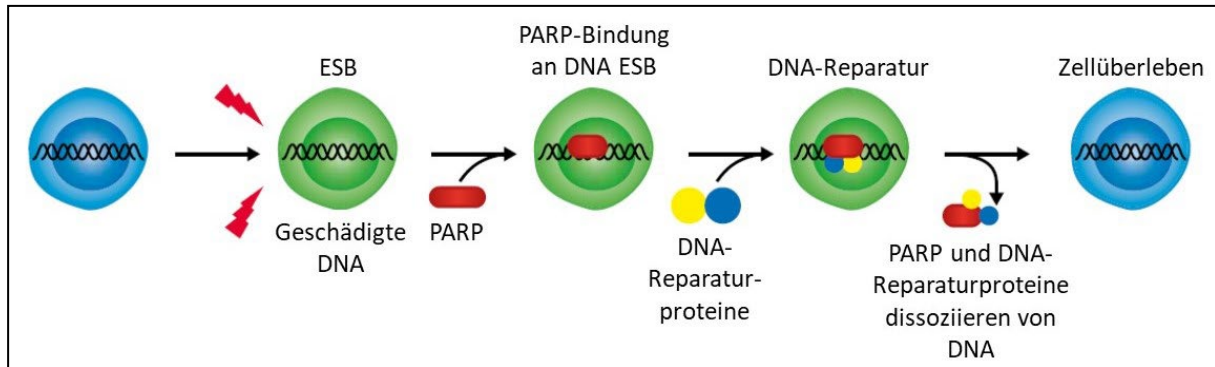


Abbildung 1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen (Modifiziert nach [7])

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Olaparib ist ein potenter selektiver Inhibitor bestimmter 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].

In gesunden Zellen werden solche DNA-Doppelstrangbrüche durch die HR fehlerfrei repariert. In Krebszellen, denen die Proteine *BRCA1* und/oder *BRCA2* als wichtige funktionelle Komponenten der HR fehlen, können DNA-Doppelstrangbrüche hingegen nicht exakt bzw. nicht wirksam repariert werden [8, 9]. Der Funktionalitätsausfall der *BRCA1*- und *BRCA2*-Proteine ist nicht kompensierbar [10]. Es kommt zu einem Verlust der homologen Rekombination.

Der Wirkmechanismus des PARP-Inhibitors Olaparib (Lynparza[®]) nutzt gezielt den Verlust der homologen Rekombination von Krebszellen mit einer in der Keimbahn vorliegenden pathogenen *BRCA* (*gBRCA*)-Mutation bzw. einer somatischen *BRCA*-Mutation (*somatic BRCA*, *sBRCA*) aus, um diese zu eliminieren. 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 gesunden Körperzellen 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 gesunden Zellen ein höheres Vorkommen an DNA-Schäden aufweisen (Prinzip der synthetischen Letalität, siehe Abbildung 2) [11].

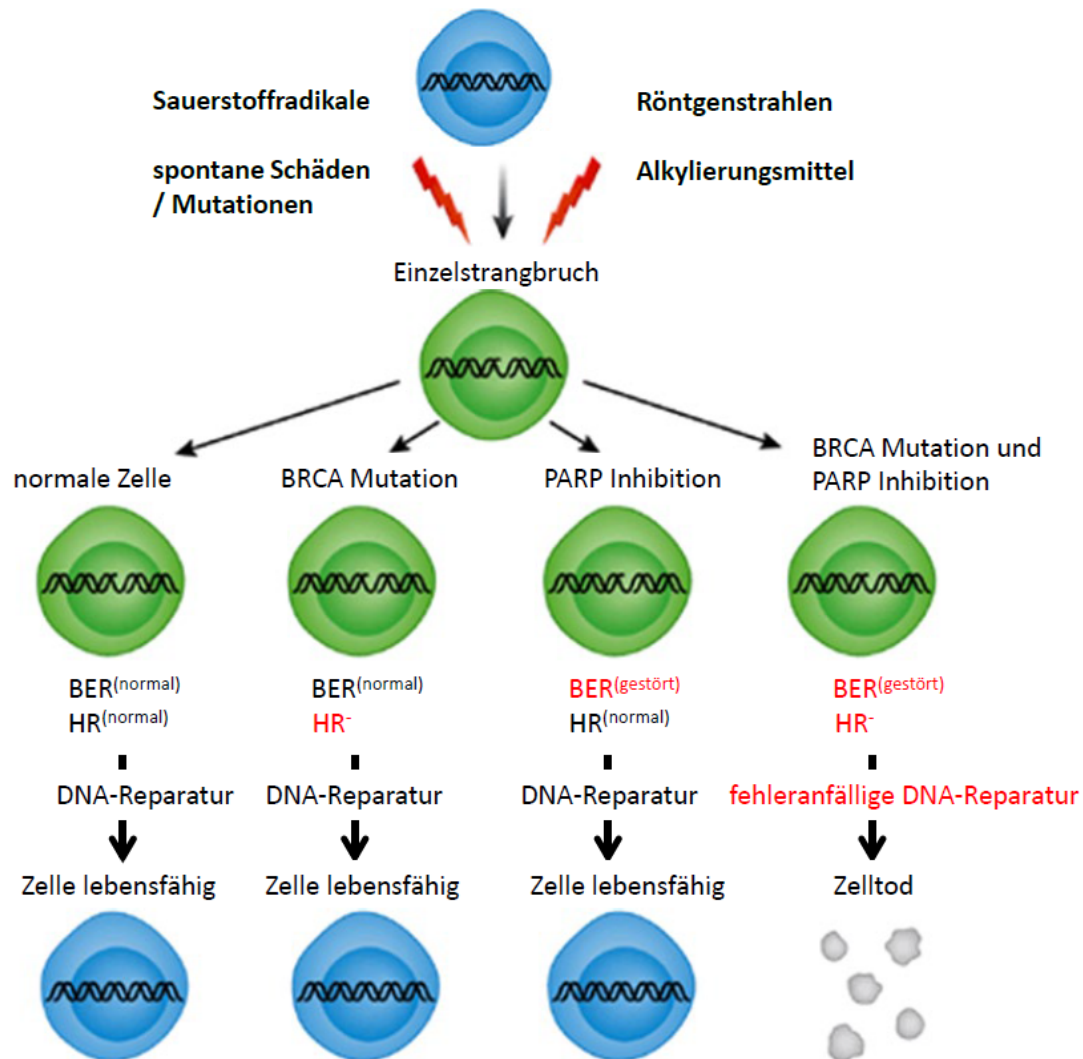


Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib (Modifiziert nach [11])

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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei ca. 5-7% aller Mammakarzinome kann eine Keimbahnmutation in einem der bekannten prädisponierenden Hochrisikogene *BRCA1* oder *BRCA2* nachgewiesen werden [12, 13]. Frauen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation erkranken rund 20 Jahre früher und haben zudem ein erhöhtes lebenslanges Risiko an einem (kontralateralen) Mammakarzinom und/oder Ovarialkarzinom zu erkranken als Frauen ohne familiäres Risiko [14] (vgl. Abschnitt 3.2., Modul 3 des vorliegenden Dossiers).

Die klinische Wirksamkeit des PARP-Inhibitors Olaparib wurde bereits beim Keimbahnmutierten Brustkrebs sowohl im fortgeschrittenen/metastasierten Therapiesetting, als auch bei der Behandlung des frühen Brustkrebs gezeigt [15, 16].

Neben seiner Funktion bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen spielt PARP-1 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 NF- κ B, welcher für die Aktivierung entzündlicher Reaktionen verantwortlich ist [17]. Eine Hemmung von PARP kann daher auch tumorfördernde Entzündungsreaktionen reduzieren, wodurch Tumorwachstum und Metastasierung ebenfalls gehemmt werden.

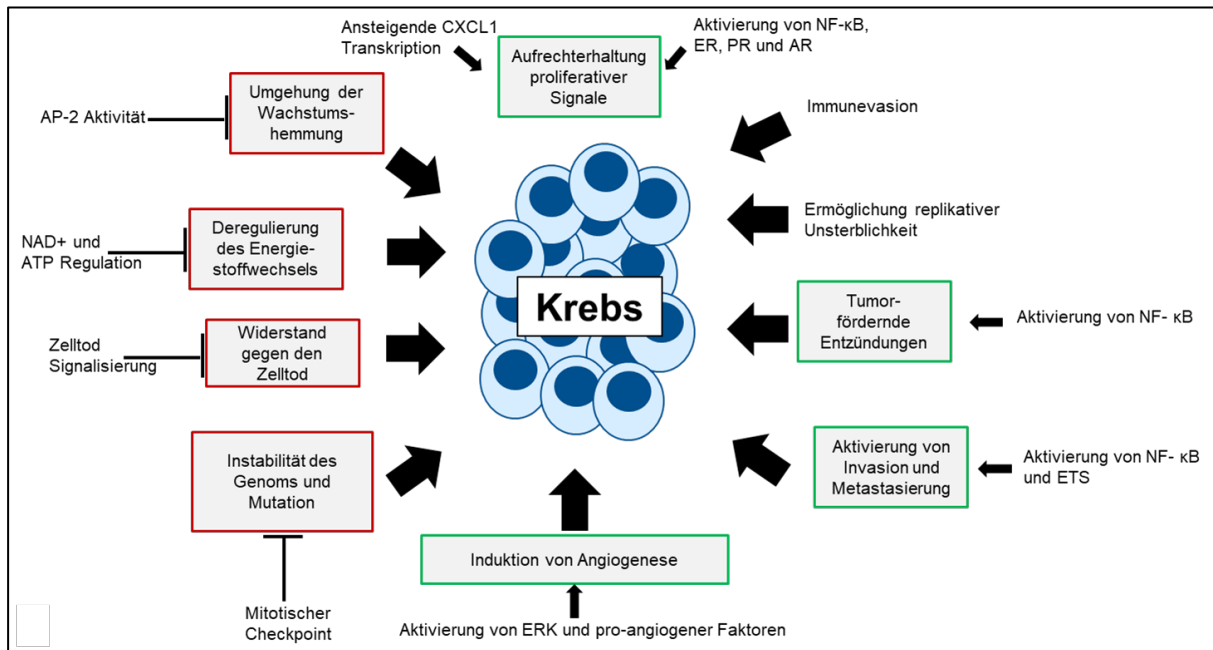


Abbildung 3: PARP-1 abhängige Schlüsselfunktionen bei der Entstehung von Krebs (Modifiziert nach [17])

Inhibierende Prozesse sind rot, stimulierende Prozesse sind grün eingrahmt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn- <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).	nein	02.08.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation 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.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lynparza® 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).	08.05.2018
Lynparza® wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-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 Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). 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
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	12.06.2019
Lynparza® 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® 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-	03.11.2020

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1).	
Lynparza® 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
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 Juli 2022.

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. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: August. 2022.
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 CR, Huber H, (Hrsg.). *Die Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
4. De Vos M, Schreiber V, Dantzer F. The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(2):137-46.
5. Javle M, Curtin NJ. The role of PARP in DNA repair and its therapeutic exploitation. *Br J Cancer*. 2011;105(8):1114-22.
6. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. PARP inhibitors: the race is on. *Br J Cancer*. 2016;114(7):713-5.
7. 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.
8. 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.
9. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 2002;108(2):171-82.
10. Incorvaia L, Passiglia F, Rizzo S, Galvano A, Listì A, Barraco N, et al. "Back to a false normality": new intriguing mechanisms of resistance to PARP inhibitors. *Oncotarget*. 2017;8(14):23891-904.
11. Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol*. 2011;29(5):373-4.
12. De Talhouet S, Peron J, Vuilleumier A, Friedlaender A, Viassolo V, Ayme A, et al. Publisher Correction: Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Sci Rep*. 2020;10(1):19248-.
13. Winter C, Nilsson MP, Olsson E, George AM, Chen Y, Kvist A, et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1532-8.
14. Mavaddat N, Rebbeck TR, Lakhani SR, Easton DF, Antoniou AC. Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Res*. 2010;12(3):R28.
15. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New Engl J Med*. 2017;377(6):523-33.
16. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New Engl J Med*. 2021;384(25):2394-405.
17. Weaver AN, Yang ES. Beyond DNA Repair: Additional Functions of PARP-1 in Cancer. *Front Oncol*. 2013;3:290.