

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: 13.01.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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.....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	14
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	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen.	9
Abbildung 2-2: Das Zusammenspiel von AR-Signalblockade und PARP-Inhibition.	11
Abbildung 2-3: PARP-1-abhängige Schlüsselfunktionen bei der Entstehung von Krebs.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiebolag (Aktiengesellschaft)
AP-2	Aktivierendes Protein 2
AR	Androgenrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
ATP	Adenosintriphosphat
BER	Basenexzisionsreparatur
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
bzw.	Beziehungsweise
CXCL1	Chemokine (C-X-C Motif) Ligand 1
CYP17	Cytochrom P450 17 oder Steroid-17- α -Hydroxylase
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogenrezeptor
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 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Homologe Rekombination
HR	Hormonrezeptor
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
inkl.	Inklusive
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer)
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NF- κ B	Nukleärer Faktor κ B
NHA	Neue hormonelle Substanz (New Hormonal Agent)
NHEJ	Nicht-homologe Endverknüpfung (Non-Homologous End Joining)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PR	Progesteronrezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
TF	Transkriptionsfaktor
z. B.	Zum Beispiel

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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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, Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms, metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas und des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCRPC) zugelassen (genaue Indikationswortlaute siehe Tabelle 2-4). Die initiale Zulassung in der Indikation mCRPC betrifft den Einsatz von Olaparib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit Mutationen der Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1 und/oder 2 (BRCA1/2) (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (New Hormonal Agent, NHA) umfasste, progredient ist (1).

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Zulassungserweiterung für ein weiteres Anwendungsgebiet in der Indikation mCRPC: Lynparza[®] wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Wirkmechanismus von Olaparib+Abirateron

Die Entstehung von Krebs ist ein multifaktorieller Prozess. Hanahan und Weinberg identifizierten zehn Schlüsselmechanismen, 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-mediiertes 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 (Deoxyribonucleic Acid, 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 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 können ebenfalls Störungen im Erbmateriale verursachen (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 (Non-Homologous End Joining, 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 ihre 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 2-1) (6).

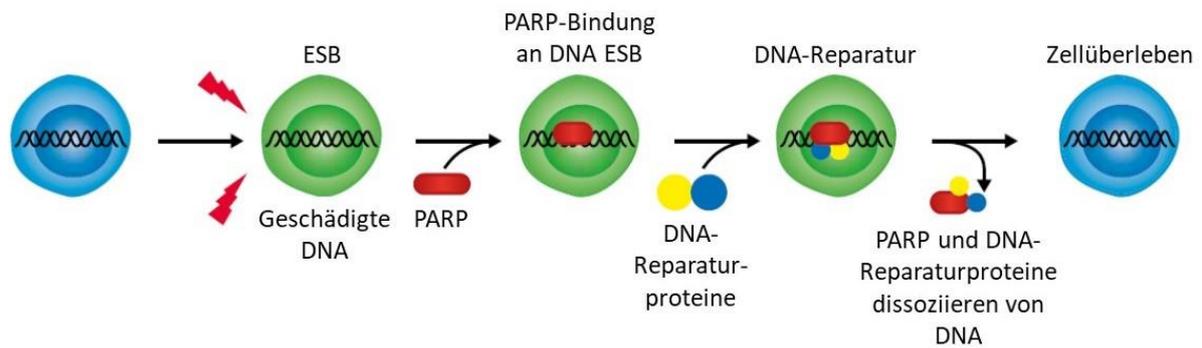


Abbildung 2-1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen.

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 (7).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Wirkungsweise von Olaparib

Olaparib ist ein potenter, oraler, selektiver Inhibitor bestimmter PARP-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3). Wenn Olaparib an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP-Enzyme 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 DNA-Doppelstrangbrüchen (1).

In gesunden Zellen werden solche DNA-Doppelstrangbrüche durch den Reparaturmechanismus der homologen Rekombination fehlerfrei repariert. Wenn in einer Zelle jedoch auch dieser Reparaturmechanismus eingeschränkt ist, beispielsweise weil wichtige funktionelle Komponenten der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) fehlen, können DNA-Doppelstrangbrüche nicht mehr exakt bzw. wirksam repariert werden (8, 9). Eine solche Defizienz des Mechanismus der HRR kann einerseits durch Mutationen in Genen entstehen, die an der HRR beteiligt sind, wie beispielsweise BRCA1/2 und das Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)-Gen, oder medikamentös induziert werden. Ein Defekt der HRR, ob genetisch bedingt oder induziert, führt zu einer hohen Suszeptibilität gegenüber der durch eine PARP-Inhibition induzierten DNA-Schäden. Die genetische Instabilität einer Zelle infolge akkumulierter DNA-Schäden kann zu deren Absterben führen, worin die Wirksamkeit von Olaparib in Zellen mit HRR-Defizienz begründet liegt.

Wirkungsweise von Abirateron

Abirateron ist ein potenter oraler Inhibitor der Testosteron-Biosynthese, der bereits für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom (metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, mHSPC) sowie für Patienten mit mCRPC vor oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel zugelassen ist (10-12). Abirateron hemmt selektiv das Enzym Cytochrom P450 17 (CYP17 oder Steroid-17- α -Hydroxylase), das für die Androgenbiosynthese erforderlich ist. Dieses Enzym wird in den Hoden, den Nebennieren und teilweise auch in Prostatakarzinom-Zellen exprimiert und katalysiert die Umwandlung zweier Testosteron-Vorläufer zu Dehydroepiandrosteron (13-15). Aufgrund der durch Abirateron hervorgerufenen Hemmung der Testosteronproduktion kommt es zu einer verminderten Stimulation des Androgenrezeptor (AR)-Signalweges in den Prostatakarzinomzellen. Der AR und dessen Signalgebung gehören zu den wichtigsten Treibern von Wachstum, Proliferation und Überleben von Prostatakarzinomzellen. Dabei wird der intrazelluläre Rezeptor durch die Bindung von Androgenen zu einer Konformitätsänderung bewegt, bindet an die DNA und wird dort als Transkriptionsfaktor aktiv. Die Zielgene, die so von der Signalgebung des AR reguliert werden, steuern wichtige Komponenten für Metabolismus, Wachstum, Zellzyklus, Sekretion und Überleben der Zelle (16). Diese Testosteron-Abhängigkeit von Prostatakarzinomzellen kann auch therapeutisch genutzt werden: in Kombination mit der Androgendeprivation mit Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Agonisten bilden AR-Inhibitoren und auch Abirateron die Standardtherapie in verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.

Zu den bekannten Zielgenen, die durch die Signalgebung des AR reguliert werden, gehören auch Komponenten des DNA-Reparaturmechanismus der HRR (17). Eine Blockade der AR-Signalgebung resultiert in geringerer Proteintranskription. Durch die verminderte Stimulation des AR sinken die Proteinspiegel dieser Gene in den Zellen, sodass ein HRR-defizienter Phänotyp induziert wird, der mit mangelhafter DNA-Reparatur und erhöhter DNA-Schadensempfindlichkeit der Zellen einhergeht (18-20).

Wirkungsweise von Olaparib+Abirateron

Die beiden Wirkmechanismen von Olaparib und Abirateron entwickeln in Kombination einen synergistischen Effekt, der die Wirksamkeit des jeweils anderen Wirkstoffes fördert. Wie oben beschrieben, führt die Abirateron-vermittelte Unterdrückung der Testosteron-Synthese zu einer Inaktivierung der AR-Signalgebung (Abbildung 2-2, A) und der abhängigen Transkription von Komponenten der HRR (Abbildung 2-2, B). Die daraus resultierende Beeinträchtigung der zellulären DNA-Reparatur erhöht die Sensitivität für den Wirkmechanismus des PARP-Inhibitors Olaparib (Abbildung 2-2, C) – vergleichbar mit dem Mechanismus der synthetischen Letalität bei Vorliegen von BRCA1/2-Mutationen.

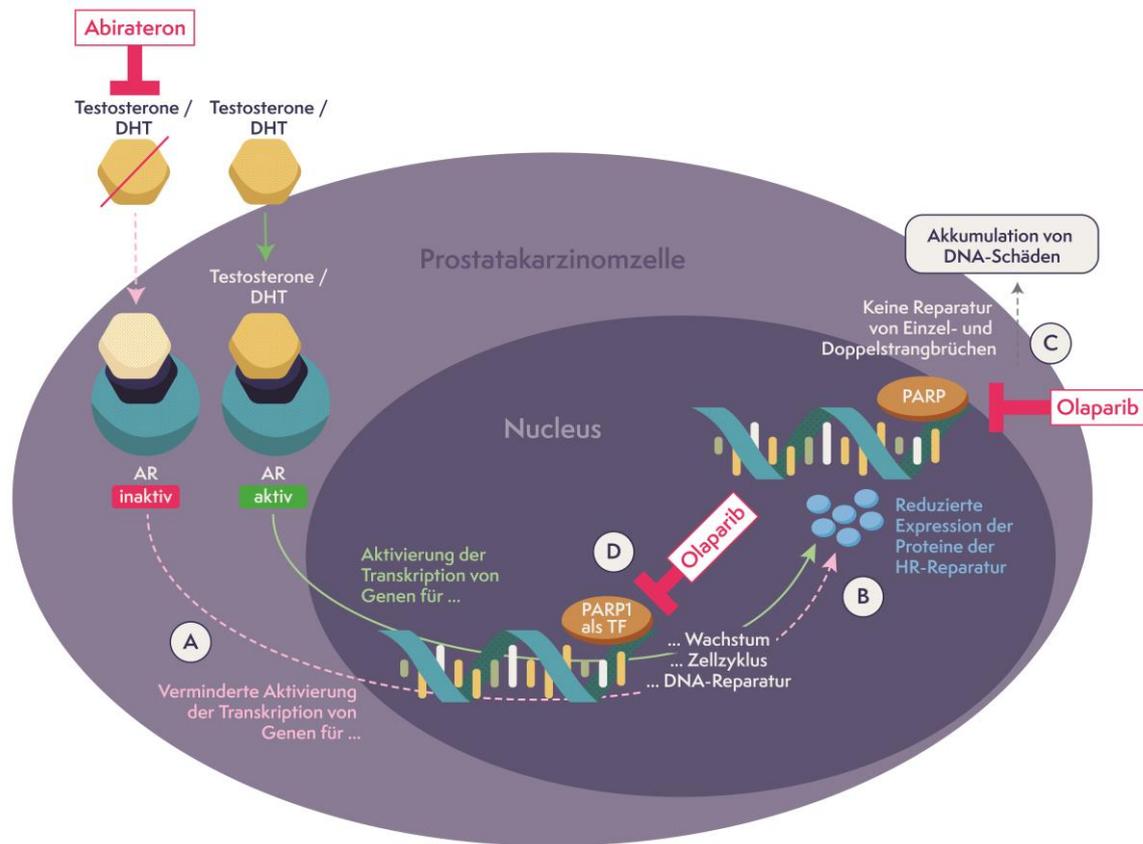


Abbildung 2-2: Das Zusammenspiel von AR-Signalblockade und PARP-Inhibition.

Quelle: Eigene schematische Darstellung (17, 20, 21).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In einer randomisierten, doppel-blinden Phase-II-Studie konnte bereits eine antitumorale Wirksamkeit durch die gleichzeitige Gabe des PARP-Inhibitors Olaparib und der NHA Abirateron unabhängig vom Vorliegen einer Mutation in Genen der HRR bei Patienten mit mCRPC gezeigt werden, die zuvor Docetaxel erhalten hatten. Dabei zeigte sich, dass sowohl Patienten mit Mutationen in Genen der HRR (HRR-Mutation) als auch mit den Wildtypformen der Gene (HRR-Wildtyp) von der Therapie mit Olaparib+Abirateron gegenüber Abirateron allein profitieren (22). Diese Ergebnisse bestätigen, dass Olaparib auch in Abwesenheit von BRCA1/2-Mutationen eine Wirksamkeit besitzt, wenn es synergistisch mit Abirateron wirkt.

Neben der Abirateron-vermittelten Sensitivierung der Zelle für den Wirkmechanismus von Olaparib verstärkt letzteres den Effekt von Abirateron auf die Inaktivierung der AR-Signalgebung: Das Enzym PARP-1 ist neben seiner zentralen Rolle bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen auch in Funktion eines Transkriptionsfaktors bei der AR-vermittelten Genregulation involviert. Eine Inhibition von PARP-1 durch Olaparib führt daher zu einem verstärkten Effekt auf die Transkriptionsregulation von Zielgenen des AR durch Abirateron (Abbildung 2-2, D) (18, 21).

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 (Abbildung 2-3). Hierzu zählen, unter anderem, verschiedene Transkriptionsprozesse, Prozesse der Angiogenese, Hormonsignalwege wie auch der AR-Signalweg, Mitose, Apoptose oder Entzündungsprozesse. So aktiviert PARP-1 beispielsweise den Transkriptionsfaktor Nukleärer Faktor κ B (NF- κ B), welcher für die Aktivierung entzündlicher Reaktionen verantwortlich ist (23). Eine Hemmung von PARP-1 kann daher auch tumorfördernde Entzündungsreaktionen reduzieren, wodurch Tumorwachstum und Metastasierung ebenfalls gehemmt werden.

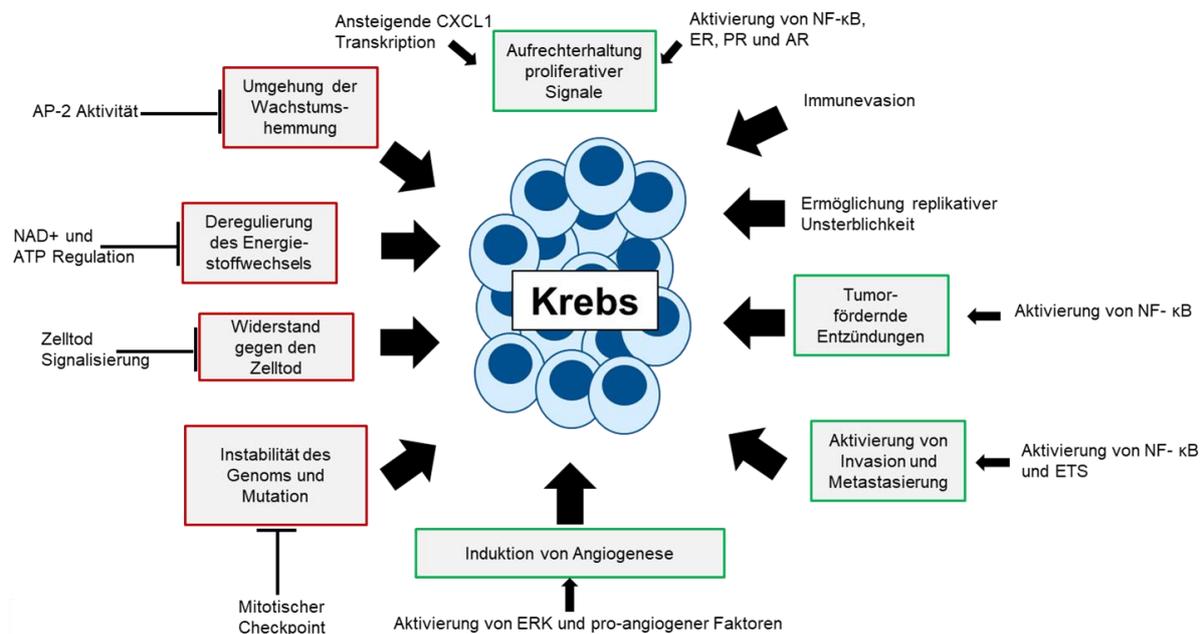


Abbildung 2-3: PARP-1-abhängige Schlüsselfunktionen bei der Entstehung von Krebs.

Inhibierende Prozesse sind rot, stimulierende Prozesse sind grün eingrahmt.

Quelle: Modifiziert nach (23).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Wirkmechanismus des PARP-Inhibitors Olaparib (Lynparza®) bei gleichzeitiger Gabe von Abirateron nutzt gezielt den induzierten Verlust der HRR von Krebszellen, um diese zu eliminieren. Ist es durch die Wirkung von Olaparib in den sich schnell teilenden Krebszellen zur Entstehung von DNA-Doppelstrangbrüchen gekommen, verhindert die parallele Applikation von Abirateron die effiziente DNA-Reparatur durch HR. Stattdessen werden alternative, fehleranfällige DNA-Reparaturmechanismen aktiviert, 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 (Prinzip der synthetischen Letalität, Abbildung 2-2) (24).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Olaparib kann somit das Tumorwachstum von Zellen mit einer erworbenen homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), die folglich Sensitivität gegenüber einer PARP-Inhibition aufweisen, wirksam verhindern. Mit der Zulassung von Olaparib+Abirateron liegt für Patienten ohne HRR-Mutation nun erstmalig eine orale Therapieoption mit einem PARP-Inhibitor vor, die ebenfalls bei Patienten mit HRR-Mutation hoch wirksam ist.

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 Dossiers 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 in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1) ^b .	nein	16.12.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			
b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Olaparib (Lynparza [®]) entnommen werden (1). 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 (European Medicines Agency, 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
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 angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, 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) ^a . 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® 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1) ^a .	03.11.2020
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-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) ^a .	02.08.2022
a: Der Wortlaut der Abschnitte 4.2 und 5.1 kann der Fachinformation von Olaparib (Lynparza®) entnommen werden (1). 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 Dezember 2022 (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 AB 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 AB 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 Filmtabletten/ Lynparza® 150 mg Filmtabletten [Stand 12/2022]. 2022.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74. Epub 2011/03/08.
3. Bartram C. 4.8 DNA-Reparatur. In: Hiddemann W, Bartram CR, Huber H (Hrsg.). Die Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
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. Biochemical pharmacology. 2012;84(2):137-46. Epub 2012/04/04.
5. Javle M, Curtin NJ. The role of PARP in DNA repair and its therapeutic exploitation. British journal of cancer. 2011;105(8):1114-22. Epub 2011/10/13.
6. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. PARP inhibitors: the race is on. British journal of cancer. 2016;114(7):713-5. Epub 2016/03/31.
7. Dziadkowiec KN, Gąsiorowska E, Nowak-Markwitz E, Jankowska A. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. Przegląd menopauzalny = Menopause review. 2016;15(4):215-9. Epub 2017/03/03.
8. Tutt A, Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition. Trends in molecular medicine. 2002;8(12):571-6. Epub 2002/12/10.
9. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell. 2002;108(2):171-82. Epub 2002/02/08.
10. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. The New England journal of medicine. 2013;368(2):138-48.
11. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. The New England journal of medicine. 2011;364(21):1995-2005.
12. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation - Zytiga® 500 mg Filmtabletten [Stand 06/2022]. 2022.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *British journal of cancer*. 2004;90(12):2317-25.
14. Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, Haynes BP, Dowsett M, Jarman M. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1994;50(5-6):267-73. Epub 1994/09/01.
15. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008;68(11):4447-54.
16. Takayama K, Inoue S. Transcriptional network of androgen receptor in prostate cancer progression. *Int J Urol*. 2013;20(8):756-68.
17. Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, Kass EM, Spratt DE, Iaquina PJ, et al. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer discovery*. 2013;3(11):1245-53.
18. Li L, Karanika S, Yang G, Wang J, Park S, Broom BM, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. *Sci Signal*. 2017;10(480):eaam7479.
19. Goodwin JF, Schiewer MJ, Dean JL, Schrecengost RS, de Leeuw R, Han S, et al. A hormone-DNA repair circuit governs the response to genotoxic insult. *Cancer discovery*. 2013;3(11):1254-71. Epub 09/11.
20. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, Sanjiv K, Gelali E, Massie CE, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nature communications*. 2017;8(1):374. Epub 2017/08/31.
21. Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, Brenner JC, Augello MA, Dean JL, et al. Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression. *Cancer discovery*. 2012;2(12):1134-49. Epub 2012/09/21.
22. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(7):975-86. Epub 2018/06/09.
23. Weaver AN, Yang ES. Beyond DNA Repair: Additional Functions of PARP-1 in Cancer. *Frontiers in oncology*. 2013;3:290. Epub 2013/12/19.
24. Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nature biotechnology*. 2011;29(5):373-4. Epub 2011/05/10.