

**Lynparza**<sup>®</sup>  
olaparib  
Tabletten 150 mg



**Homologe  
Rekombinations  
Defizienz**

**Ein neuer Biomarker  
beim Ovarialkarzinom**

## Was ist HRD?

Homologe Rekombinations-Defizienz (HRD) bezeichnet eine verminderte Fähigkeit von Zellen, DNA-Schäden mittels Homologer Rekombinations-Reparatur (HRR) zu beheben<sup>1</sup>.

1 ..... 2 ..... 3 ..... 4



Ständig entstehen DNA-Schäden, die von der Zelle tagtäglich repariert werden müssen<sup>1</sup>



Gesunde Zellen wenden dazu sehr präzise DNA-Reparaturmechanismen – wie die Homologe Rekombinations-Reparatur – an<sup>1</sup>



Ist dieser Mechanismus beeinträchtigt, können die DNA-Schäden nicht fehlerfrei repariert werden<sup>1</sup>



Dies wird als Homologe Rekombinations-Defizienz (HRD) bezeichnet. Die daraus resultierende genomische Instabilität gehört zu den „Hallmarks of Cancer“<sup>1,2</sup>

## HRD Testung bei Diagnosestellung ...

... ermöglicht einen personalisierten Behandlungsentscheid vor Beginn der Erstlinientherapie:

### Abklärung des HRD-Status

1



Entnahme einer Gewebeprobe  
im Zuge einer Biopsie oder einer  
chirurgischen Zytoreduktion

2



Einsendung der Probe  
ins Pathologie-Labor und  
Anforderung des HRD-Tests

3



Erhalt der Ergebnisse  
innerhalb von  
2-3 Wochen

- Tumor-Tests erfassen Keimbahn- und somatische Mutationen, eine Differenzierung ist aber meist schwierig<sup>7</sup>
- wenn eine BRCA Mutation im Tumor entdeckt wird, sollten daher eine genetische Beratung sowie eine Keimbahntestung zur Abklärung eines familiären Risikos angeboten werden.

### Bedeutung des HRD-Tests für die Behandlung

Diagnose



Operation



HRD-Test  
positiv



Primärtherapie  
Platin + Bevacizumab



Kombinations-Erhaltungstherapie  
mit Lynparza® und Bevacizumab



Lynparza® in Kombination mit Bevacizumab zur Erstlinienerhaltungstherapie für HRD-positive Patientinnen, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen<sup>6,8</sup>. Eine Monotherapie mit einem PARP-Inhibitor bleibt weiterhin eine Option für Patientinnen mit BRCA Mutation, die kein Bevacizumab erhalten können<sup>8</sup>.

## Häufigkeit von HRD beim Ovarialkarzinom

BRCA Mutationen sind (nur) eine der Ursachen für HRD<sup>3</sup>.



- HRD kann durch Mutation von Genen, wie BRCA, die eine wichtige Rolle bei homologen Rekombinations-Reparaturmechanismen spielen, begründet sein.<sup>3</sup>
- ungefähr 1 von 5 Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom trägt eine BRCA Mutation, während etwa 1 von 2 einen HRD-positiven Tumor hat.<sup>3</sup>
- Alle Frauen mit BRCA-Mutation gelten als HRD-positiv – es gibt aber auch andere Ursachen für HRD.<sup>3</sup>

### HRD-positiv

BRCAm



keine BRCAm



### HRD-negativ



**~ 1 von 2**

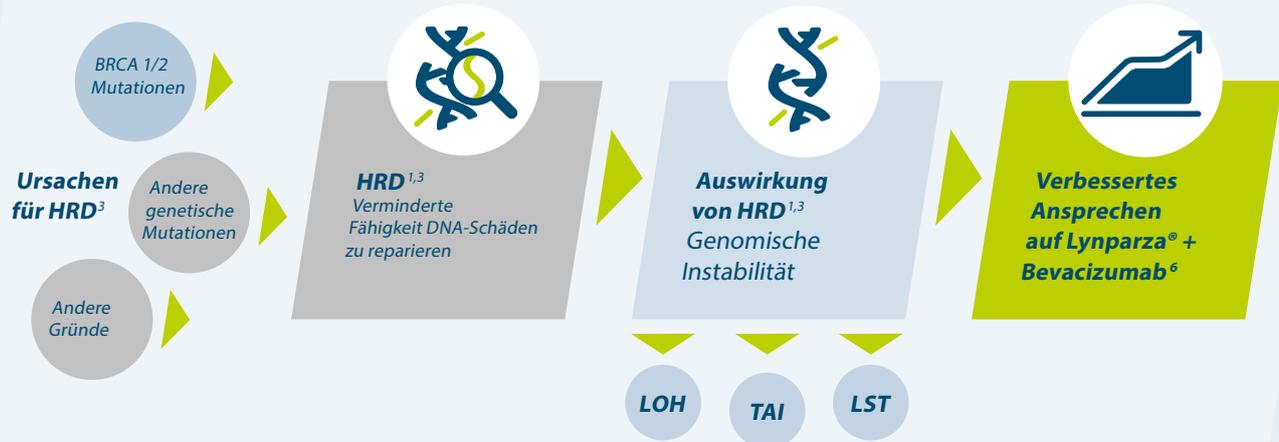
**Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom haben einen HRD-positiven Tumor<sup>3,4</sup>**

# HRD kann einen Einfluss auf die Behandlung von Ovarialkarzinompatientinnen haben<sup>3</sup>

HRD Testung identifiziert ungefähr 1 von 2 Patientinnen als HRD-positiv durch den Nachweis von BRCA-Mutationen und/oder genomischer Instabilität im Tumor<sup>3</sup>.

Eine umfassende HRD Testung untersucht nicht nur die möglichen bekannten Gründe für HRD, wie eine BRCA Mutation, sondern auch die Auswirkungen von HRD auf das Genom. Die „Genomic scar“-Signaturen Loss of Heterozygosity (LOH), Telomeric Allelic Imbalance (TAI) und Large-scale State Transitions (LST) können als Marker für genomische Instabilität, die aus HRD resultiert, bestimmt werden<sup>5</sup>.

Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren können von einer Kombinations-Erhaltungstherapie von Lynparza® und Bevacizumab im Anschluss an eine Platin-basierte Chemotherapie profitieren<sup>6</sup>.



# HRD – das Wichtigste im Überblick

## Was

HRD bezeichnet die verminderte Fähigkeit von Zellen, DNA-Schäden zu reparieren<sup>1</sup>

## Warum

HRD betrifft 1 von 2 Frauen mit Ovarialkarzinom: Frauen mit HRD-positiven Tumoren können von einer Erstlinienerhaltungstherapie mit Lynparza® plus Bevacizumab profitieren<sup>4,6</sup>

## Wann

Testung von Tumorgewebe bei Diagnosestellung ermöglicht eine personalisierte Therapieplanung

## Wie

Einsendung über Ihr Pathologie-Labor

**HRD-positiv = BRCA1/2 Mutation und/oder genomische Instabilität<sup>8</sup>**

**FACHKURZINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels:** Lynparza 100 mg Filmtabletten, Lynparza 150 mg Filmtabletten. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel. **ATC Code:** L01XX46. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Lynparza 100 mg Filmtabletten Jede Filmtablette enthält 100 mg Olaparib. Lynparza 150 mg Filmtabletten Jede Filmtablette enthält 150 mg Olaparib. **SONSTIGE BESTANDTEILE:** **Tablettenkern** Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mannitol (Ph.Eur.), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.) **Filmüberzug** Hypromellose, Macrogol (400), Titandioxid (E171), Eisen(III) hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 150-mg-Tabletten) **ANWENDUNGSGEBIETE:** Ovarialkarzinom 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. 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). 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). **Mammakarzinom** Lynparzawird 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. **Adenokarzinom des Pankreas** 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. **Prostatakarzinom** 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. **GEGENANZEIGEN** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **INHABER DER ZULASSUNG:** AstraZeneca AB SE 151 85 Södertälje Schweden **REZEPTFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **STAND DER INFORMATION:** 11/2020. Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.

1. O'Connor MJ. Targeting the DNA damage response in cancer. Mol Cell. 2015;60(4):547–560. 2. Hanahan D & Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The next generation. Cell. 2011;144(5):646–674. 3. Konstantinopoulos PA et al. Homologous recombination deficiency: Exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. Cancer Discov. 2015;5(11):1137–54. 4. The Cancer Genome Atlas Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011;474(7353):609–15. 5. Takaya H et al. Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. Sci Rep. 2020; 2757(2020). 6. Ray-Coquard I et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381:2416–28. 7. Capolungo E et al. Guidance statement on BRCA1/2 tumor testing in ovarian cancer patients. Semin Oncol. (2017) 44:187–97. 8. Fachinformation Lynparza Filmtabletten, Stand November 2020

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H., Wien  
Medieninhaber & Herausgeber AstraZeneca Österreich GmbH

AT-3892 09/2020

