

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRCA1/2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1/2
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response) gemäß Studienprotokoll
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
FAS	Full-Analysis-Set
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIS	Genomische Instabilität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference)
MW	Mittelwert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MWD	Mittelwertdifferenz
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Anzahl Patientinnen in der Analyse
n	Anzahl Patientinnen mit Ereignis
NC	Nicht berechenbar (Not Calculated)
NE	Nicht erreicht
NED	Kein nachweisbarer Tumor (No Evidence of Disease)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PDS	Primäroperation (Primary Debulking Surgery)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival) 2
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	30-item Core Quality of Life Questionnaire
QLQ-OV28	Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module
RFS	Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
tBRCA	Tumor-BRCA
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Olaparib
Handelsname:	Lynparza®
ATC-Code:	L01XX46
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	35642
Pharmazentralnummer (PZN)	13704300 13704317
ICD-10-GM-Code	C56, C57.0, C48.2
Alpha-ID	I112793, I20720, I20717, I20724, I20723, I20722, I116394, I67970, I128858, I116395, I84533, I20718, I127411, I64305, I127412, I20725, I119958, I116397, I94176, I116396, I78095, I127414, I84110, I116398, I101059, I20716, I20721, I111205, I116400, I84111, I116401, I67686, I116399, I74658, I116404, I84113, I104918, I30228, I30227, I85056, I30230, I30229, I127418, I20052, I30117, I105358, I30115, I30114, I116510, I20061, I30116, I127389
ASK-Nummer: Arzneistoffkatalog-Nummer, ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, GM: German Modification, ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Lynparza [®] (Filmtabletten) 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).	03.11.2020	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lynparza® (Filmtabletten) 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). ^a	08.05.2018
Lynparza® (Filmtabletten) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutation 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. 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® (Filmtabletten) 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, oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	12.06.2019
Lynparza® (Filmtabletten) 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lynparza® (Filmtabletten) 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
<p>a: Darüber hinaus gibt es als weitere Darreichungsform Lynparza® 50 mg Hartkapseln mit folgendem Anwendungsgebiet: „Olaparib wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).“</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind	Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ergibt sich aus dem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-250) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 16.12.2019. In dessen Rahmen wurde *die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* als zVT bestimmt. Dazu führt der G-BA aus, dass die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab nach Zulassungsstatus in Betracht kommt, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltet. In der vorliegenden Indikation kommt Olaparib nur in Frage, wenn ein Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vorliegt. Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Zusatznutzenbewertung erfolgte anhand der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie PAOLA-1 für die relevante Teilpopulation der Patientinnen mit positivem HRD-Status. Maßgeblich hierfür war der Datenschnitt 22.03.2020.

Mortalität

Gesamtüberleben

Unter der Behandlung mit Olaparib+Bevacizumab zeigte sich ein numerischer Vorteil im Vergleich zu Placebo+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,70 [0,47; 1,05]; p=0,0781). Das mediane Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen wurde noch nicht erreicht.

Eine Effektmodifikation ergab sich für das Merkmal ‚Ergebnis der Erstlinientherapie vor Randomisierung‘. Für Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach der Primäroperation (NED [PDS]¹) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,26 [0,11; 0,61]; p=0,0020) mit einer Reduktion des Mortalitätsrisiko um 74%.

Morbidität

Fortschreiten der Erkrankung

Für das PFS lag ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zum Kontrollarm vor (HR [95% KI]: 0,39 [0,30; 0,51];

¹ Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, wurden nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft, wenn zwischendurch kein Progress stattgefunden hatte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

$p < 0,0001$). Das mediane PFS unter Olaparib+Bevacizumab lag bei 42,6 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Kontrollarm.

Die Analysen zur Rezidivrate und zum RFS beziehen sich auf diejenigen Patientinnen, die nach der kurativ intendierten Primärtherapie tumorfrei waren (ca. 81% der HRD-Population, NED oder CR nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie²). Die Rezidivrate war unter Olaparib+Bevacizumab erheblich geringer im Vergleich zur zVT (38,3% vs. 75,5%; RR [95% KI]: 0,51 [0,41; 0,62]; $p < 0,0001$). Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod war unter Olaparib+Bevacizumab um 67% reduziert (HR [95% KI]: 0,33 [0,24; 0,45]; $p < 0,0001$). Dabei wurde der Median des RFS um mehr als zwei Jahre zugunsten von Olaparib+Bevacizumab verlängert (44,8 versus 18,7 Monate).

Der Unterschied beim PFS2 war in der gesamten Zielpopulation statistisch signifikant (HR [95% KI]: 0,58 [0,42; 0,81]; $p = 0,0010$), entsprechend einer klinisch relevanten Risikoreduktion um 42%. Das mediane PFS2 lag im Olaparib+Bevacizumab-Arm bei 50,3 Monaten und im Placebo+Bevacizumab-Arm bei 35,4 Monaten.

Zeit bis zur Folgetherapie

Die mediane TFST betrug unter Olaparib+Bevacizumab 42,2 Monate im Vergleich zu 18,8 Monaten unter Placebo+Bevacizumab. Es resultierte eine klinisch relevante Risikoreduktion für eine erste Folgetherapie oder Tod von 61% (HR [95% KI]: 0,39 [0,30; 0,51]; $p < 0,0001$).

Die mediane TSST wurde für Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm nicht erreicht, während diese im Placebo+Bevacizumab-Arm 35,3 Monate betrug. Das Risiko für eine zweite Folgetherapie oder Tod war unter Olaparib+Bevacizumab statistisch signifikant und klinisch relevant um 47% reduziert (HR [95% KI]: 0,53 [0,38; 0,73]; $p < 0,0001$).

Patientenberichtete Morbidität***EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und EQ-5D VAS***

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung zeigte sich nur für die Skala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ C30 (HR [95%-KI]: 1,81 [1,37; 2,42]; $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Nachteil für Olaparib+Bevacizumab. Dies bestätigte sich für die mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MWD [95% KI]: 5,43 [3,00; 7,86]; $p < 0,0001$). Statistisch signifikante Vorteile für Olaparib+Bevacizumab zeigten sich hingegen in der Skala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95]; $p = 0,0185$) und jeweils für die die Skalen Hormonelle Symptome (HR [95%-KI]: 0,75 [0,56; 0,996]; $p = 0,0462$) und

² Diese Teilpopulation schließt die Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach einer Primäroperation oder einer Intervalloperation (NED [PDS] und NED/CR [IDS]) sowie Patientinnen, die ein vollständiges Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie (ohne vorangegangene Operation oder Tumorrest nach Operation: NED/CR [Chemo]) zeigten, ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen einer Chemotherapie (HR [95% KI]: 0,75 [0,57; 0,997]; p=0,0450) des EORTC QLQ-OV28. Diese waren jedoch nicht klinisch relevant.

Des Weiteren ergaben Unterschiede in der mittleren Veränderung zum Ausgangswert (MMRM) in den Skalen zu Appetitverlust sowie Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 und der Skalen Hormonelle Symptome, Nebenwirkungen einer Chemotherapie und der Skala zu Einzelfragen des EORTC QLQ-OV28 keine klinisch relevanten Vor- oder Nachteile. In der EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheit

Da die mediane Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich war, wurden Ereigniszeitanalysen zur Beurteilung der unerwünschten Ereignisse herangezogen.

Es lagen keine signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegenden UE und nicht schweren UE (CTCAE-Grad 1+2) vor. Bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 3,14 [1,57; 7,18]; p=0,0017) vor.

Unter Olaparib+Bevacizumab zeigten sich Nachteile in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und zwar unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 1,70 [1,26; 2,33]; p=0,0006) und als schwere UE (HR [95%-KI]: 7,83 [1,58; 141,83]; p=0,0185). Diese Nachteile auf SOC-Ebene lassen sich dem PT Ermüdung zuordnen, allerdings erlitten nur 5,5% der Patientinnen im Behandlungsarm und 0,8% der Patientinnen im Kontrollarm insgesamt eine schwere Ermüdung.

Effekte zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab ergaben sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 2,43 [1,73; 3,49]; p<0,0001). Davon waren auf SOC-Ebene die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 8,16 [3,64; 23,32]; p<0,0001) vornehmlich auf PT-Ebene durch Anämien sowie in geringerem Maße durch Lymphopenie und Neutropenie getrieben. Die schwerwiegenden UE auf SOC-Ebene (HR [95%-KI]: 8,49 [1,74; 153,16]; p=0,0127) sind ebenfalls auf Anämien zurückzuführen.

Für das PT Dyspnoe lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib+Bevacizumab unabhängig vom Schweregrad vor (HR [95%-KI]: 4,05 [1,40; 17,15]; p<0,0142); insgesamt trat Dyspnoe bei 8,6% der Patientinnen im Olaparib+Bevacizumab-Arm vs. 2,3% im Placebo+Bevacizumab-Arm auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezüglich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 1,56 [1,20; 2,04]; $p < 0,0012$) lassen sich statistisch signifikante Nachteile für Olaparib+Bevacizumab auf der PT-Ebene auf Erbrechen und Übelkeit zurückführen.

Vorteile für die Kombination Olaparib+Bevacizumab zeigten sich auf PT-Ebene für Hypertonie, welche unabhängig vom Schweregrad (HR [95%-KI]: 0,72 [0,54; 0,97]; $p = 0,0301$) und besonders deutlich bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 0,47 [0,30; 0,72]; $p = 0,0004$) zum Tragen kommen. Der Anteil der Patientinnen mit schwerer Hypertonie war in der Kombination Olaparib+Bevacizumab mit 17,6% deutlich geringer als im Kontrollarm mit 32,1%.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevacizumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität: Gesamtüberleben (OS)						
Zielpopulation	61/255 (23,9)	NE	42/132 (31,8)	NE	HR: 0,70 [0,47; 1,05] 0,0781	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach PDS ^a	8/92 (8,7)	NE	14/48 (29,2)	NE	HR: 0,26 [0,11; 0,61] 0,0020	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität						
Fortschreiten der Erkrankung						
PFS	115/255 (45,1)	42,6	100/132 (75,8)	17,6	HR: 0,39 [0,30; 0,51] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Rezidivrate ^b	79/206 (38,3)	NC	80/106 (75,5)	NC	RR: 0,51 [0,41; 0,62] <0,0001	
RFS ^b	79/206 (38,3)	44,8	80/106 (75,5)	18,7	HR: 0,33 [0,24; 0,45] <0,0001	
PFS2	85/255 (33,3)	50,3	70/132 (53,0)	35,4	HR: 0,58 [0,42; 0,81] 0,0010	
Zeit bis zur Folgetherapie						
TFST	118/255 (46,3)	42,2	102/132 (77,3)	18,8	HR: 0,39 [0,30; 0,51] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
TSST	81/255 (31,8)	NE	73/132 (55,3)	35,3	HR: 0,53 [0,38; 0,73] <0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevericumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)						
EORTC QLQ-C30						Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	199/255 (78,0)	5,6	98/132 (74,2)	5,7	HR: 1,10 [0,86; 1,41] 0,4815	
Übelkeit und Erbrechen	178/255 (69,8)	5,8	70/132 (53,0)	19,2	HR: 1,81 [1,37; 2,42] <0,0001	
Schmerzen	183/255 (71,8)	5,8	95/132 (72,0)	5,6	HR: 0,92 [0,72; 1,19] 0,5505	
Dyspnoe	125/255 (49,0)	20,7	67/132 (50,8)	18,7	HR: 0,92 [0,68; 1,25] 0,5796	
Schlaflosigkeit	159/255 (62,4)	11,3	91/132 (68,9)	8,3	HR: 0,73 [0,56; 0,95] 0,0185	
Appetitverlust	146/255 (57,3)	13,6	65/132 (49,2)	22,3	HR: 1,42 [1,06; 1,92] 0,0227	
Verstopfung	133/255 (52,2)	19,9	69/132 (52,3)	19,7	HR: 1,03 [0,77; 1,39] 0,8313	
Diarrhö	124/255 (48,6)	24,0	58/132 (43,9)	23,5	HR: 1,15 [0,84; 1,58] 0,4093	
Finanzielle Schwierigkeiten	77/255 (30,2)	38,4	48/132 (36,4)	NE	HR: 0,72 [0,50; 1,04] 0,0709	
EORTC QLQ-OV28						
Abdominale/ gastrointestinale Symptome	169/255 (66,3)	11,1	89/132 (67,4)	8,3	HR: 0,88 [0,68; 1,15] 0,3509	
Periphere Neuropathie	114/255 (44,7)	25,3	58/132 (43,9)	23,0	HR: 0,93 [0,68; 1,29] 0,6541	
Hormonelle Symptome	135/255 (52,9)	19,1	76/132 (57,6)	11,3	HR: 0,75 [0,56; 0,996] 0,0462	
Körperbild	126/255 (49,4)	21,9	71/132 (53,8)	18,7	HR: 0,93 [0,70; 1,26] 0,6383	
Einstellung zu Krankheit/ Behandlung	134/255 (52,5)	12,2	65/132 (49,2)	17,5	HR: 1,15 [0,86; 1,57] 0,3624	
Nebenwirkungen Chemotherapie	135/255 (52,9)	17,9	82/132 (62,1)	11,1	HR: 0,75 [0,57; 0,997] 0,0450	
Einzelfragen	127/255 (49,8)	21,9	64/132 (48,5)	19,4	HR: 1,01 [0,75; 1,38] 0,9536	
EQ-5D VAS						
MID=10	156/255 (61,2)	11,1	78/132 (59,1)	16,4	HR: 1,15 [0,87; 1,52] 0,3464	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevacizumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)						
EORTC QLQ-C30						Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheitsstatus	146/255 (57,3)	16,6	81/132 (61,4)	13,8	HR: 0,85 [0,65; 1,12] 0,2343	
Physische Funktion	125/255 (49,0)	20,0	74/132 (56,1)	16,4	HR: 0,85 [0,64; 1,14] 0,2790	
Rollenfunktion	167/255 (65,5)	8,4	82/132 (62,1)	9,3	HR: 1,11 [0,85; 1,46] 0,4501	
Kognitive Funktion	174/255 (68,2)	11,1	85/132 (64,4)	8,5	HR: 0,91 [0,70; 1,19] 0,4835	
Emotionale Funktion	158/255 (62,0)	13,8	85/132 (64,4)	11,1	HR: 0,93 [0,71; 1,22] 0,5708	
Soziale Funktion	148/255 (58,0)	13,5	81/132 (61,4)	11,3	HR: 0,91 [0,69; 1,20] 0,4710	
Sicherheit						
UE	255/255 (100)	0,2	127/131 (96,9)	0,3	HR: 1,43 [1,15; 1,80]; 0,0023	Zusatznutzen nicht belegt
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2)	108/255 (42,4)	NE	62/131 (47,3)	NE	HR: 0,93 [0,68; 1,28]; 0,6317	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	147/255 (57,6)	8,6	65/131 (49,6)	16,7	HR: 1,20 [0,90; 1,63]; 0,2205	
Schwerwiegende UE	73/255 (28,6)	NE	45/131 (34,4)	NE	HR: 0,75 [0,52; 1,10]; 0,1332	
UE, die zum Therapieabbruch führten	50/255 (19,6)	NE	8/131 (6,1)	NE	HR: 3,14 [1,57; 7,18]; 0,0017	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie PAOLA-1 Endpunkt	Olaparib+ Bevacizumab		Placebo+ Bevacizumab		Behandlungseffekt Olaparib+Bevacizumab vs. Placebo+Bevacizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Datenstand: 22.03.2020						
Analyse-Set: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; Safety-Analysis-Set für Sicherheit (Patientinnen mit positivem HRD-Status).						
Analyse-Set für Rezidive: FAS (ITT; Patientinnen mit positivem HRD-Status, welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zum Screening tumorfrei waren).						
Verschlechterung: Abnahme bzw. Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D VAS)						
Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie zum Zeitpunkt des Screenings und tBRCA-Mutationsstatus. Das RR wurde unter Verwendung eines Log-Binomial-Modells und das dazugehörige 95%-KI mittels Profile-Likelihood berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Likelihood-Ratio-Test.						
Analyse der Sicherheit: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Stratifizierung berücksichtigten Variablen waren Ergebnis der Erstlinientherapie zum Zeitpunkt des Screenings und tBRCA-Mutationsstatus.						
a: NED [PDS]: Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, welche nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft wurden.						
b: Patientinnen mit positivem HRD-Status, welche nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zum Screening tumorfrei waren (Olaparib+Bevacizumab-Arm 80,8% (206 von 255); Placebo+Bevacizumab-Arm 80,3% (106 von 132))						
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference), MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar (Not Calculated), NE: Nicht erreicht, NED: Kein nachweisbarer Tumor, OS: Gesamtüberleben, PDS: Primäroperation, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire and Ovarian Cancer Module, RFS: Rezidivfreies Überleben, RR: Relatives Risiko, tBRCA: Tumor-BRCA, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus						

Für die Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion³ ergibt sich aufgrund einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT. Dieser Vorteil konnte in seiner Effektrichtung auch in der gesamten Zielpopulation beobachtet werden; zum aktuellen Datenschnitt waren die Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant.

Das Fortschreiten der Erkrankung stellt für alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, da damit eine

³ Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, wurden nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft, wenn zwischendurch kein Progress stattgefunden hatte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen sowie der Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie einhergehen.

Die multimodale Primärtherapie verfolgt einen kurativen Ansatz; durch eine zytoreduktive Operation und anschließende Chemotherapie wird für die Mehrheit der Patientinnen die Tumorfreiheit erreicht. So wird die bestmögliche Ausgangslage für eine dauerhafte Rezidivfreiheit gewährleistet. Ein dann auftretendes Rezidiv bedeutet in diesem Kontext das Scheitern des Heilungsversuchs und den Übergang in das palliative Setting.

Die Patientinnen unter Olaparib+Bevacizumab blieben über 3,5 Jahre progressionsfrei. Zudem war der Anteil an Patientinnen, die nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-haltiger Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab rezidivfrei blieben, unter Olaparib+Bevacizumab mehr als doppelt so groß wie unter der zVT. Das bedeutet, dass für einen erheblich größeren Anteil an Patientinnen die Chance auf Heilung weiter aufrechterhalten wird.

Für den Endpunkt Fortschreiten der Erkrankung ergibt sich für Olaparib+Bevacizumab aufgrund einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen therapeutischen Verbesserung ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Des Weiteren wurde unter Olaparib+Bevacizumab die Initiierung einer nachfolgenden Therapie, die in der Regel eine zytotoxische Chemotherapie ist, um nahezu zwei Jahre im Vergleich zur zVT hinausgezögert. Der statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil übertrug sich auch in einen Vorteil bei der TSST. Dies ist für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz. Für die Endpunkte TFST und TSST wird für die Zielpopulation somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT abgeleitet.

Für die patientenberichtete Morbidität wurden sowohl Vor- als auch Nachteile beobachtet. Insgesamt ist zu dieser Endpunktkategorie in der Zielpopulation von Olaparib+Bevacizumab im Vergleich zur zVT ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Das primäre Ziel einer Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom ist das Verhindern eines Rezidivs bzw. das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung bei gleichbleibender Lebensqualität. Unter Olaparib+Bevacizumab ist eine deutliche Verbesserung in den Wirksamkeitsendpunkten dargestellt, die durch auftretende UE nicht geschmälert wird. Denn die Kombination von Olaparib mit Bevacizumab führt zu keinen zusätzlichen nachteiligen Sicherheitssignalen und die unter der Erhaltungstherapie auftretenden UE sind durch Gynäkologen und Onkologen aufgrund langjähriger Erfahrung gut behandelbar. Zur Einordnung ist zudem wichtig, dass trotz Unterschieden in den Sicherheitsendpunkten keine relevante Beeinträchtigung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegt. Unter Berücksichtigung der unter Olaparib+Bevacizumab zur zVT gleichbleibenden Lebensqualität ist für den Endpunkt Sicherheit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Mit der Studie PAOLA-1 liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit vor. Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass die Kombination aus Olaparib+Bevacizumab gegenüber der zVT statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

- Deutliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung mit einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit um mehr als zwei Jahre und einer ebenfalls bedeutsamen Verlängerung der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie sowie bis zum zweiten Progress
- Bei den Patientinnen, die nach Operation und Abschluss der Primärtherapie tumorfrei waren: eine statistisch signifikante und klinisch hochrelevante Reduktion von Rezidiven, womit ein essenzielles Therapieziel in dieser Indikation adressiert wird. Durch die statistisch signifikante Verlängerung der rezidivfreien Zeit um mehr als zwei Jahre wird der Übergang von einer kurativen zu einer rezidierten, nicht mehr heilbaren Erkrankung hinausgezögert und die Chance auf die Kuration wird für die Patientinnen aufrechterhalten
- Verbesserung des Gesamtüberlebens, die in der Subgruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach PDS⁴ statistisch signifikant und von erheblichem Ausmaß ist
- Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen, wozu eine gute Verträglichkeit mit einem bei Bedarf gut handhabbaren und behandelbaren Nebenwirkungsprofil beiträgt

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse zeigte sich für Olaparib+Bevacizumab in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

⁴ Patientinnen mit einer Erkrankung, die nach makroskopischer Komplettresektion nicht mehr nachweisbar war, wurden nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie als NED in der Bildgebung eingestuft, wenn zwischendurch kein Progress stattgefunden hatte.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für Olaparib umfasst erwachsene 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.

Das Ovarialkarzinom stellte in Deutschland im Jahr 2016 mit 7.350 Neuerkrankungsfällen die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau dar. Aufgrund unspezifischer Symptome im Frühstadium sowie fehlender Früherkennungsmöglichkeiten wird die Erkrankung bei ca. 75% aller Patientinnen in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Erbliche Faktoren spielen bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms eine entscheidende Rolle. So geht eine Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens (BRCA)1 oder BRCA2 mit einer 5- bis zu 20-fachen Erhöhung des Erkrankungsrisikos einher.

Das mittlere Erkrankungsalter der Patientinnen liegt in Deutschland bei 68 Jahren. Die Patientinnen mit genetischen Mutationen erkranken deutlich früher (mittleres Erkrankungsalter <50 Jahre)

Die Klassifizierung der Ovarialkarzinome wird anhand von Tumorstadien, der Histologie sowie der Tumorgrade vorgenommen. Bei der Erstdiagnose beschreiben Erstere die Ausbreitung des malignen Gewebes innerhalb des Körpers. Stadium III bedeutet eine Ausbreitung des Tumors in das obere Abdomen oder die retroperitonealen Lymphknoten, während im Stadium IV weiter entfernte Organe, wie der Pleuraraum oder das Leber-/Milzgewebe befallen sind. Beim Grading wird zwischen high-grade und low-grade unterschieden, wobei Erstere aus hochgradig pathologisch veränderten Zellen mit ausgeprägter proliferativer Aktivität bestehen und mit einer schlechteren Krankheitsprognose einhergehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als prognostische Faktoren für einen günstigen Krankheitsverlauf gelten ein jüngeres Alter bei Diagnose, guter Allgemeinzustand, Normalgewicht, ein geringes Tumervolumen vor Resektion, makroskopische Komplettresektion, ein anderer Zelltyp als muzinös oder klarzellig und das Nichtvorliegen eines Aszites. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie ist bei allen Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium eine Primäroperation empfohlen, dabei ist eine primäre Debulking-Operation (PDS) einer Intervall-Operation vorzuziehen. In Deutschland werden ca. 85% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom einer PDS unterzogen, wobei bei mindestens 50% eine Resektion ohne makroskopisch sichtbaren Tumorrest gelingt.

Für alle Patientinnen unabhängig vom Ausgang der Primäroperation ist eine anschließende adjuvante Platin-haltige Chemotherapie empfohlen. In Deutschland hat sich hier in der Erstlinientherapie die Dreifachkombination aus Platin-/Taxan-haltiger Chemotherapie und Bevacizumab etabliert.

Die Patientinnengruppe, der die Vorteile der Biomarker-spezifischen Therapieoptionen der Erhaltungstherapie zugänglich sind, wird durch die HRD-Testung erweitert. Der Anteil der Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren innerhalb aller Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade epithelialelem Ovarialkarzinom beträgt 48%.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei der Betrachtung der aktuell verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten besteht in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ein hoher Bedarf an neuen und Biomarker-spezifischen Optionen in der Erhaltungstherapie mit folgenden Eigenschaften:

- Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung und somit Verlängerung der progressionsfreien Zeit
- Bei Patientinnen, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei sind: Vermeidung von Rezidiven, um die Chance auf Heilung zu erhalten und den Übergang in die palliative Therapiesituation zu verhindern
- Verlängerung des Gesamtüberlebens
- Ein gut einstellbares Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität über einen langen Zeitraum und dabei eine gute Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die bisherige Zulassung von Olaparib in der Erstlinientherapie basierend auf den Daten der Studie SOLO1 deckt den therapeutischen Bedarf bislang nur für Patientinnen mit vorliegender BRCA-Mutation. Es besteht somit weiterer Bedarf an:

- Einer Olaparib-Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab für Patientinnen, die bereits eine Bevacizumab-Gabe während der Erstlinien-Chemotherapie begonnen haben
- Einer Erweiterung der zielgerichteten Therapieoptionen über den BRCA-Mutationsstatus hinaus

Mit Olaparib+Bevacizumab steht eine gezielte, wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption mit antitumorale Wirksamkeit zur Verfügung, die ergänzend zur Primärtherapie eine klinisch relevante Vermeidung von Rezidiven ermöglicht und gleichzeitig die rezidivfreie Zeit verlängert. Dies bedeutet, dass das Scheitern des Heilversuchs und der Übergang in die palliative Therapiesituation für einen erheblichen Anteil an Patientinnen verhindert werden. Dadurch kann das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Therapie hinausgezögert werden.

Die effektive Therapie mit Olaparib eröffnet somit eine Möglichkeit der besseren Krankheitskontrolle beziehungsweise der Aufrechterhaltung der Tumorfreiheit bei Erhalt der Lebensqualität. Darüber hinaus wurde das Gesamtüberleben in der Gruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion nach Primäroperation signifikant verbessert.

Mit der vorliegenden Zulassung auf Grundlage der Studie PAOLA-1 können deutlich mehr Patientinnen von einer Erhaltungstherapie mit Olaparib profitieren. Nun kann allen Patientinnen mit einem positiven HRD-Status, die in der primären Behandlung eine Platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab erhalten haben, Zugang zu Olaparib ermöglicht werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind	514 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Insbesondere bei den Patientinnen mit einer makroskopischen Kompletresektion nach PDS ist aufgrund der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens der Zusatznutzen gegenüber der zVT hervorzuheben. Der Anteil dieser Patientinnen beträgt im deutschen Versorgungskontext bis zu 50,7%. Für diese Teilpopulation ergeben sich somit 261 Patientinnen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, PDS: Primäroperation, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind	Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten 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	beträchtlich	514 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Insbesondere bei den Patientinnen mit einer makroskopischen Komplettresektion nach PDS ist aufgrund der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens der Zusatznutzen gegenüber der zVT hervorzuheben. Der Anteil dieser Patientinnen beträgt im deutschen Versorgungskontext bis zu 50,7%. Für diese Teilpopulation ergeben sich somit 261 Patientinnen.</p> <p>FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, PDS: Primäroperation, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind	Olaparib <u>1. Jahr:</u> 67.320,99 € <u>2. Jahr:</u> 67.320,99 € Bevacizumab <u>1. Jahr:</u> 63.108,48 €- 67.052,76 € <u>2. Jahr:</u> -
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Kosten werden basierend auf dem aktuell gültigen MwSt.-Satz von 16% dargestellt. HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, MwSt: Mehrwertsteuer		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind	Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab	Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10	<u>1. Jahr:</u> 63.108,48 €- 67.052,76 € <u>2. Jahr:</u> -
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Kosten werden basierend auf dem aktuell gültigen MwSt.-Satz von 16% dargestellt.</p> <p>HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, MwSt: Mehrwertsteuer</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Bevor eine Behandlung mit Lynparza und Bevacizumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms begonnen wird, muss eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation und/oder GIS bei den Patientinnen mittels einer validierten Testmethode bestätigt sein.

Die empfohlene Lynparza-Dosis für die Monotherapie oder für die Kombination mit Bevacizumab beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg.

In der Kombination von Lynparza mit Bevacizumab beträgt die Dosis von Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen. Es wird auf die vollständige Fachinformation für Bevacizumab verwiesen.

Patientinnen können die Behandlung mit Lynparza fortführen bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahre, wenn nach 2-jähriger Behandlung die Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar ist. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach 2 Jahren, die nach Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung mit Lynparza profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden. Die Gesamtdauer der Behandlung mit Bevacizumab, die sowohl den Zeitraum in Kombination mit Chemotherapie als auch den Zeitraum der Erhaltungstherapie umfasst, beträgt maximal 15 Monate.

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lynparza kann Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

Lynparza wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden. Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird Lynparza nicht empfohlen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie bei Stillen während der Behandlung und einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis.

Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen. Weitere Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zum Umgang mit hämatologischer Toxizität sind Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen.

Wenn ein Myelodysplastisches Syndrom und/oder akute myeloische Leukämie während der Therapie mit Lynparza festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und die Patienten entsprechend zu behandeln.

Bei Auftreten von neuen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen, oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und die Patienten entsprechend behandelt werden.

Lynparza sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten Cytochrom P450 (CYP)3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Die Wirksamkeit von Lynparza kann erheblich reduziert sein.