

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: 31.03.2023

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	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

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).....	18
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASK	Arzneistoffkatalog
AWG	Anwendungsgebiet
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>) 1, 2
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>) gemäß Studienprotokoll
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP3A
EOC	Epitheliales Ovarialkarzinom (<i>Epithelial ovarian cancer</i>)
EQ-5D	EuroQoL (<i>European Profile of Quality of Life</i>)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EuroQoL	<i>European Profile of Quality of Life</i>
FACT-O	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
FTC	Eileiterkarzinom (<i>Fallopian tube cancer</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	<i>German Modification</i>
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-Related Quality of Life</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ID	Identifikationsnummer
KI	Konfidenzintervall
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (<i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
N	Anzahl Patientinnen in der Analyse
n	Anzahl Patientinnen mit Ereignis
NC	Nicht berechenbar
NE	Nicht erreicht
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
PFS2	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>) 2
PPC	Primäres Peritonealkarzinom (<i>Primary peritoneal cancer</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RFS	Rezidivfreies Überleben (<i>Recurrence-free Survival</i>)
RR	Relatives Risiko
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (<i>Time to First Subsequent Therapy</i>)
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (<i>Time to Second Subsequent Therapy</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VTE	Venöses thromboembolisches Ereignis
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.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patientinnen bzw. Frauen die Rede ist.

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:	Friesenweg 26 22763 Hamburg

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® 100 mg bzw. 150 mg Filmtabletten
ATC-Code:	L01XK01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	35642
Pharmazentralnummer (PZN)	13704300 13704317
ICD-10-GM-Code	C56, C57.0, C48.1, C48.2
Alpha-ID	I112793, I20720, I20717, I20724, I20723, I20722, I116394, I67970, I128858, I116395, I84533, I20718, I125150, I132374, I127411, I127415, I127412, I20725, I119958, I127414, I84110, I116398, I20716, I20721, I111205, I116400, I84111, I116401, I67686, I116399, I74658, I116404, I84113, I104918, I30228, I30227, I85056, I30230, I30229, I127418, I21280, I30243, I30245, I30244, I85467, I85466, I30247, I30248, I78092, I104917, I30109, I102601, I30113, I105561, I85157, I30111, I30106, I30110, I20052, I30117, I105358, I30115, I30114, I30116, I131382, I127389
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 [®] wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i> -mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	12.06.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: 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 <i>high-grade</i> 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 <i>BRCA1/2</i> -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. 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 Patienten mit Keimbahn- <i>BRCA1/2</i> -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 <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (<i>new hormonal agent</i>) umfasste, progredient ist.	03.11.2020
Lynparza [®] in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine <i>BRCA1/2</i> -Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1).	03.11.2020

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn- <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).	02.08.2022
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).	16.12.2022
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCAl/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	<i>Beobachtendes Abwarten</i> ^b oder Niraparib ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: <i>Beobachtendes Abwarten</i> ist die vom G-BA im Beratungsgespräch am 14.03.2019 benannte zweckmäßige Vergleichstherapie. Gemäß der Befristungsaufgaben aus dem Beschluss des G-BA vom 19. Januar 2023 über die Änderung der Befristungsdauer vom 1. April 2024 zum 1. April 2023 stellt AstraZeneca im vorliegenden Dossier die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin aus der Studie SOLO1 dar. Das Vorgehen im Vergleichsarm der Studie entspricht <i>Beobachtendem Abwarten</i>.</p> <p>c: In einem weiteren Beratungsgespräch am 29.03.2023 benennt der G-BA Niraparib als alleinige zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet. AstraZeneca nimmt diese zVT ergänzend im Dossier auf. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 14.03.2019 (Beratungsanforderung 2019-B-009) im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) *Beobachtendes Abwarten* als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt. Der G-BA definiert dies als ein Vorgehen, bei dem regelhaft keine konkreten medizinischen Maßnahmen (wie z. B. Kontrolle von Biomarkern) durchzuführen sind. Eine Behandlung oder andere Intervention erfolgt ausschließlich patientenindividuell, symptomorientiert und nach Ermessen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der behandelnden Ärzt:innen. Im Rahmen der verblindeten Studie SOLO1 erhielten die Patientinnen im Interventionsarm Olaparib und im Vergleichsarm Placebo. Jegliche weitere medizinisch notwendige Intervention während und nach Abschluss der Studientherapie wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen der Ärzt:innen festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht im Placebo-Arm dem *Beobachtenden Abwarten* und somit der im Beratungsgespräch vom 14.03.2019 durch den G-BA festgelegten zVT.

In einem weiteren Beratungsgespräch am 29.03.2023 (Beratungsanforderung 2023-xy) hat der G-BA *Niraparib* als alleinige zVT benannt. Der G-BA begründet dies, basierend auf den mündlichen Ausführungen der Mitarbeiter:innen der G-BA-Geschäftsstelle während des Beratungsgesprächs, mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet zum Beratungszeitpunkt. Insbesondere die Empfehlungen der S3-Leitlinie hinsichtlich der Durchführung einer Erhaltungstherapie mit Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren, Bevacizumab oder einer Kombination aus einem PARP-Inhibitor (nur Olaparib) und Bevacizumab sowie die Stellungnahmen der Fachgesellschaften zum Stellenwert der Erhaltungstherapie in der Versorgungsrealität seien für die Bestimmung der zVT durch den G-BA herangezogen worden. Die Niederschrift zu diesem Beratungsgespräch lag AstraZeneca zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vor.

AstraZeneca stimmt mit dem G-BA in der Wahl von *Niraparib* als alleiniger zVT im vorliegenden AWG nicht überein. Im Folgenden wird begründet, warum AstraZeneca für die vorliegende Nutzenbewertung *Beobachtendes Abwarten* oder *Niraparib* als angemessene zVT erachtet.

Gemäß den Empfehlungen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ *sollte* beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen. Empfohlen werden hierfür eine Therapie mit Bevacizumab, eine Monotherapie mit einem PARP-Inhibitor oder eine Kombination aus Bevacizumab und PARP-Inhibitor (nur Olaparib).

AstraZeneca stimmt mit dem G-BA insofern überein, als Bevacizumab im vorliegenden AWG nicht als zVT in Frage kommt, da Bevacizumab gemäß Zulassungsstatus nur dann in Betracht kommt, wenn bereits die Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab gegeben wurde. Regelmäßig schließt sich daran eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab an, welche in Kombination mit Olaparib gegeben werden kann. Eine entsprechende Nutzenbewertung zu Olaparib läuft aktuell (Verfahrensnummer 2022-11-01-D-885).

Des Weiteren kann aus der o.g. Leitlinienempfehlung nicht abgeleitet werden, dass *Niraparib* die alleinige Therapiealternative für Olaparib im vorliegend zu bewertenden AWG darstellt und den bisherigen Therapiestandard (*Beobachtendes Abwarten*) vollständig ersetzt. Der Empfehlungsgrad B („sollte“) stellt nicht den stärksten Empfehlungsgrad dar. Die Empfehlung der Leitlinie ist keinesfalls als abschließend anzusehen. Auch der G-BA äußerte sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu *Niraparib* vom 20.05.2021 dahingehend, dass aus den vorliegenden Leitlinien (Version 4.0 vom März 2020) nicht abgeleitet werden könne, dass eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erhaltungstherapie regelhaft im vorliegenden AWG empfohlen werde, wobei auch die zum damaligen Zeitpunkt gültige S3-Leitlinie eine Empfehlung vom Empfehlungsgrad B für die Durchführung einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor enthielt. Dennoch berücksichtigte der G-BA *Beobachtendes Abwarten* als Teil der zVT für Niraparib im relevanten AWG.

Aus Sicht von AstraZeneca wäre im Sinne der Evidenzlage somit neben Niraparib auch *Beobachtendes Abwarten* weiterhin als zVT im vorliegend zu bewertenden Anwendungsgebiet von Olaparib anzusehen.

Der G-BA führt darüber hinaus in den Tragenden Gründen zur Verkürzung der Befristung der Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet vom 19. Januar 2023 aus, dass „für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf [...] im Dossier die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie SOLO1 vorgelegt werden [sollen].“ Den Auflagen der Befristung kommt AstraZeneca mit der Vorlage dieses Dossiers nach.

Im vorliegenden Dossier erbringt AstraZeneca deshalb den Nachweis des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber *Beobachtendem Abwarten* als zVT.

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 SOLO1, basierend auf Daten der globalen Kohorte. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird für alle Endpunkte jeweils der letzte verfügbare Datenschnitt verwendet:

- Datenschnitt vom 17.05.2018: patientenberichtete Morbidität (Visuelle Analogskala [VAS] des EuroQoL [*European Profile of Quality of Life*]-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens [EQ-5D]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian* [FACT-O])
- Datenschnitt vom 07.03.2022: Gesamtüberleben, Rezidive, progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Folgetherapie sowie Sicherheit

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Studie SOLO1 weist für Olaparib gegenüber der zVT einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben nach (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,55 [0,40; 0,76]; $p=0,0004$) und das Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib im Vergleich zu Placebo nahezu halbiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts sind 32,3% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 49,6% der Patientinnen im Placebo-Arm verstorben. Für Patientinnen im Placebo-Arm betrug das mediane Gesamtüberleben 75,2 Monate, wohingegen das mediane Gesamtüberleben für Patientinnen im Olaparib-Arm noch nicht erreicht war. Nach 7 Jahren betrug der geschätzte Anteil noch lebender Patientinnen im Olaparib-Arm 67%, während im Placebo-Arm lediglich 46,5% der Patientinnen am Leben waren.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben [RFS])

Der Anteil der nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie tumorfreien Patientinnen, die im weiteren Verlauf ein Rezidiv erlitten oder verstarben, war im Olaparib-Arm auch 7 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin deutlich geringer als im Placebo-Arm (Olaparib:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

43,2%; Placebo: 72,9%). Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 0,59 [0,49; 0,72]; $p < 0,0001$).

Das mediane RFS betrug im Olaparib-Arm 77,5 Monate, während dieses im Placebo-Arm lediglich 16,6 Monate betrug. Dies ist eine Verlängerung der medianen, rezidivfreien Zeit um 5 Jahre. Dieser Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,40 [0,29; 0,54]; $p < 0,0001$) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für ein Rezidiv oder Tod von 60%.

Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)

Für den Endpunkt PFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib vor (HR [95%-KI]: 0,34 [0,26; 0,44]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion um 66%. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 51,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm progressionsfrei, dies galt jedoch nur für 22,1% der Patientinnen im Placebo-Arm. Für Patientinnen im Olaparib-Arm betrug das mediane PFS 56,0 Monate, wohingegen für Patientinnen im Placebo-Arm das mediane PFS bereits nach 13,8 Monaten erreicht wurde. Dies entsprach einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Zeit um 3,5 Jahre.

Der schon bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil konnte auch für den Endpunkt PFS2 gezeigt werden. Das mediane PFS2 betrug im Olaparib-Arm 88,0 Monate, im Placebo-Arm betrug dieses 47,7 Monate. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,51 [0,37; 0,71]; $p = 0,0001$) und entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen zweiten Progress von 49% im Olaparib-Arm.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) betrug unter Olaparib 64,0 Monate im Vergleich zu 15,1 Monaten unter Placebo. Dies entsprach einer Verlängerung der medianen Zeit bis zur ersten Folgetherapie von 4 Jahren im Vergleich zum Placebo-Arm. Das Risiko, eine erste Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben, war unter Olaparib statistisch signifikant und klinisch relevant um 63% reduziert (HR [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,48]; $p < 0,0001$). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 51,9% der Patientinnen eine erste Folgetherapie oder verstarben, im Placebo-Arm waren es 74,8% der Patientinnen. Die Mehrheit der Patientinnen erhielt in der Studie SOLO1 eine zytotoxische Therapie als Folgebehandlung.

Für Patientinnen im Olaparib-Arm betrug die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) 93,2 Monate, wohingegen für Patientinnen im Placebo-Arm die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie nach 40,7 Monaten erreicht wurde. Das Risiko, eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben, war unter Olaparib statistisch signifikant und klinisch relevant um 50% reduziert (HR [95%-KI]: 0,50 [0,37; 0,67]; $p < 0,0001$). Im Olaparib-Arm erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung 42,3% der Patientinnen eine zweite Folgetherapie oder verstarben, im Placebo-Arm waren es 61,1% der Patientinnen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS***

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome (Abnahme um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) sowie die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (Abnahme um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert), die bis zum Ende des Erhebungszeitraums bestehen bleibt, dargestellt. Obgleich beide Operationalisierungen der Zeit bis zur Verschlechterung patientenrelevant sind, wird der dauerhaften Verschlechterung in diesem speziellen Fall eine höhere Relevanz zugesprochen. Eine Verschlechterung, die über den Erhebungszeitraum von im Median ca. 3 Jahren anhält, wird für die Patientinnen als relevanter erachtet.

Bei Betrachtung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter sowie im Ergebnis deutlicher Unterschied (HR [95%-KI]: 0,38 [0,22; 0,63]; p=0,0001) zugunsten von Olaparib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***FACT-O***

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O-Gesamtscore) wurden Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung sowie die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 22,8 Punkte (entspricht 15% der Skalenspannweite) im Vergleich zum Ausgangswert berichtet. Auch hier wird der dauerhaften Verschlechterung eine höhere Relevanz zugesprochen.

Die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,53; 1,72]; p=0,9837). Im Zeitverlauf ergaben sich zwischen den Studienarmen vergleichbare Mittelwerte pro Visite, die sich zudem innerhalb der Gruppen von der Baseline bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht merklich veränderten.

Sicherheit***Unerwünschte Ereignisse***

Unter der Therapie mit Olaparib zeigten sich statistisch signifikant häufiger schwere Unerwünschte Ereignisse (UE) (Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse [CTCAE-Grad] ≥ 3) (HR [95%-KI]: 2,08 [1,38; 3,28]; p=0,0007) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95%-KI]: 3,51 [1,38; 11,85]; p=0,0122) als unter Placebo. Hinsichtlich der Gesamtrate an schwerwiegenden UE (SUE) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Das einzige schwere UE bzw. SUE, welches statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkam, war Anämie. Olaparib weist insgesamt ein gut untersuchtes sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf, das Behandler:innen hinreichend bekannt ist. Auftretende UE sind in der Regel leicht bis moderat in ihrer Ausprägung und können in der Praxis meist durch Dosisanpassungen, Therapiepausen oder durch Begleitmedikation behandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
Mortalität							
OS	84/260 (32,3)	NE	65/131 (49,6)	75,2	HR: 0,55 [0,40; 0,76]; 0,0004	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Morbidität							
Rezidive							
Rezidivrate	92/213 (43,2)	NC	78/107 (72,9)	NC	RR: 0,59 [0,49; 0,72]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
RFS	92/213 (43,2)	77,5	78/107 (72,9)	16,6	HR: 0,40 [0,29; 0,54]; <0,0001		
Progressionsfreies Überleben							
PFS	127/260 (48,8)	56,0	102/131 (77,9)	13,8	HR: 0,34 [0,26; 0,44]; <0,0001		
PFS2	93/260 (35,8)	88,0	62/131 (47,3)	47,7	HR: 0,51 [0,37; 0,71]; 0,0001		
Zeit bis zur Folgetherapie							
TFST	135/260 (51,9)	64,0	98/131 (74,8)	15,1	HR: 0,37 [0,28; 0,48]; <0,0001		
TSST	110/260 (42,3)	93,2	80/131 (61,1)	40,7	HR: 0,50 [0,37; 0,67]; <0,0001		
Patientenberichtete Morbidität: EQ-5D VAS							
Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung	41/260 (15,8)	NE	33/131 (25,2)	NE	HR: 0,63 [0,40; 0,996]; 0,0365		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	28/260 (10,8)	NE	32/131 (24,4)	49,2	HR: 0,38 [0,22; 0,63]; 0,0001		
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-O							
Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung	34/260 (13,1)	NE	19/131 (14,5)	NE	HR: 0,89 [0,51; 1,61]; 0,7409	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	35/260 (13,5)	NE	17/131 (13,0)	NE	HR: 0,94 [0,53; 1,72] 0,9837		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit						
UE	256/260 (98,5)	0,1	120/130 (92,3)	0,3	HR: 1,69 [1,36; 2,11]; <0,0001	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	103/260 (39,6)	42,1	26/130 (20,0)	61,0	HR: 2,08 [1,38; 3,28]; 0,0007	
SUE	55/260 (21,2)	NE	18/130 (13,8)	61,0	HR: 1,39 [0,83; 2,43]; 0,2319	
Therapieabbruch aufgrund von UE	31/260 (11,9)	NE	4/130 (3,1)	61,0	HR: 3,51 [1,38; 11,85]; 0,0122	
Datenquelle: Zusatzanalysen zur Studie SOLO1, globale Kohorte (2023). Datenschnitte: 17.05.2018 (patientenberichtete Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität), 07.03.2022 (OS, Rezidive, PFS, PFS2, TFST, TSST und Sicherheit) Analyse-Set für OS, PFS, PFS2, TFST, TSST, EQ-5D VAS, FACT-O: <i>Full Analysis Set</i> (FAS). Analyse-Set für Rezidivrate und RFS: Teilpopulation des FAS, Patientinnen, welche zu Baseline tumorfrei waren (entspricht dem vollständigen Ansprechen (CR) zu Studienbeginn; 81,8% des FAS). Analyse-Set Sicherheit: <i>Safety Analysis Set</i> (SAS). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie SOLO1 weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert. Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens liegen valide und konsistente Ergebnisse vor. Auf Basis der Studie SOLO1 lässt sich ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten.

Mortalität (OS)

Das Gesamtüberleben wird häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist von grundlegender Bedeutung für Patient:innen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und somit direkt patientenrelevant.

Die Studie SOLO1 weist für Olaparib gegenüber der zVT einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben nach, und das Mortalitätsrisiko wurde unter Olaparib im Vergleich zu Placebo nahezu halbiert. Das mediane Gesamtüberleben war für Patientinnen im Olaparib-Arm nach 7 Jahren noch nicht erreicht, im Placebo-Arm betrug es 75,2 Monate. Der geschätzte Anteil noch lebender Patientinnen im Olaparib-Arm war nach 7 Jahren mehr als 20%-Punkte höher als der Anteil der Patientinnen im Placebo-Arm.

Die Ergebnisse zeigen eine im Ausmaß große sowie in der Zielpopulation zuvor nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens. Es ergibt sich für die gesamte Zielpopulation ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT.

Morbidität

Das Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung stellt für alle Patient:innen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, da damit eine Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen sowie die Notwendigkeit einer nachfolgenden Chemotherapie einhergehen. Im Kontext der kurativen Intention der Erstlinien-Therapie bedeutet das Auftreten eines Rezidivs für Patient:innen ohne nachweisbare Erkrankung nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie das Scheitern des Heilversuchs. Oftmals sind damit auch starke Toxizitäten, bedingt durch die Behandlungen selbst, verbunden. Für das rezidierte Ovarialkarzinom bestehen in diesem Fall lediglich palliative Therapieintentionen.

Durch die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Olaparib konnte in der Zielpopulation die Morbidität im Vergleich zur zVT entsprechend der Therapieziele statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert werden. Während im Beobachtungszeitraum für nicht einmal die Hälfte der zu Randomisierung tumorfreien Patientinnen unter Olaparib ein Rezidiv bzw. Todesereignis berichtet wurde, erlitten fast drei Viertel der anfangs tumorfreien Patientinnen im Placebo-Arm ein Rezidiv oder verstarben. Das rezidivfreie Überleben wurde durch Olaparib um im Median 5 Jahre gegenüber der zVT verlängert.

Darüber hinaus konnte unter der Olaparib-Therapie das Fortschreiten der Erkrankung für die gesamte Zielpopulation im Vergleich zur zVT statistisch signifikant um im Median 3,5 Jahre hinausgezögert werden. Die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Folgetherapie wurde statistisch signifikant jeweils um im Median 4 Jahre verlängert. Die Patientinnen konnten durch die Behandlung mit Olaparib unmittelbar einen deutlich längeren Zeitraum erleben, in dem sie sich nicht akut um den Progress, den eigenen Tod oder die körperlichen Belastungen durch Nebenwirkungen der folgenden Chemotherapie sorgen mussten.

Auch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen bis zum primären Datenschnitt anhand der EQ-5D VAS, ergab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT.

Aufgrund dieser nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens wird für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter Olaparib konnte im Vergleich zur zVT *Beobachtendes Abwarten* kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der HRQoL beobachtet werden. In beiden Studienarmen konnte die HRQoL aufrechterhalten werden. Für den Endpunkt patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT **nicht belegt**.

Sicherheit

Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen immer differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. In der Studie SOLO1 erfolgte der Vergleich einer biologisch aktiven Substanz (Olaparib) mit einem inaktiven Komparator (Placebo), daher waren unter der Therapie mit Olaparib mehr UE zu erwarten.

Bei der Betrachtung des Endpunktes Sicherheit zeigte sich, dass die unter Olaparib im Vergleich zu Placebo häufiger auftretenden Nebenwirkungen zum Großteil leicht bis mittelschwer waren. Olaparib weist insgesamt ein gut untersuchtes sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf, welches Behandler:innen hinreichend bekannt ist. Für den Endpunkt Sicherheit ist ein **Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Mit der Studie SOLO1 liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die eine hohe Aussagesicherheit aufweisen (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität).

Die Patient:innen erhalten mit Olaparib eine hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption mit hoher und lang anhaltender antitumoraler Wirksamkeit bei kontrollierbarem Sicherheitsprofil, welche den therapeutischen Bedarf der Patient:innen im Anwendungsgebiet über bestehende Therapiemöglichkeiten hinaus deckt.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sowie im Einklang mit § 5 Absatz (Abs.) 7 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) zeigte sich für Olaparib in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** in der Zielpopulation.

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 (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe [FIGO]-Stadien III und IV), Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*BRCA*)1/2-mutierten, *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

Das Ovarialkarzinom ist mit 7.300 Neuerkrankungsfällen die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau. Unspezifische Symptome im Frühstadium sowie fehlende Früherkennungsmöglichkeiten führen dazu, dass ca. 75% aller Patientinnen erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium (FIGO-Stadien III und IV) diagnostiziert werden. Im Stadium III hat sich der Tumor bereits in das Abdomen außerhalb des kleinen Beckens oder die retroperitonealen Lymphknoten ausgebreitet. Im Stadium IV sind weiter entfernte Organe, inklusive des Pleuraraumes oder des Leber-/Milzgewebes befallen.

Etwa 90% aller Ovarialtumoren sind epithelialen Ursprungs. Die seröse Histologie ist mit 75% der häufigste Subtyp der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome. Seröse Tumoren werden nach Differenzierungsgrad (*Grading*) in *high-grade* und *low-grade* Karzinome eingeteilt. Erstere bestehen aus hochgradig pathologisch veränderten Zellen mit ausgeprägter proliferativer Aktivität und haben eine schlechtere Krankheitsprognose.

Genetische Faktoren spielen eine entscheidende Rolle, z. B. gehen Mutationen in den Risikogenen *BRCA1* oder *BRCA2* mit einer 5- bis 20-fachen Erhöhung des Risikos einher, an Brustkrebs oder einem Ovarialkarzinom zu erkranken.

Die empfohlene Standardtherapie für Patient:innen ist eine Drei-Säulen-Therapie bestehend aus einer zytoreduktiven Operation, einer Platin-basierten Chemotherapie sowie einer Erstlinien-Erhaltungstherapie. Bei allen Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium soll nach der Primäroperation eine Platin-haltige Chemotherapie durchgeführt werden. Alternativ werden in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausnahmefällen auch „neoadjuvante“ Konzepte mit einer Intervall-Operation durchgeführt. Standard ist für die Chemotherapie der Einsatz einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen. Zusätzlich zur Chemotherapie kann eine Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden. Nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie sollte eine Erstlinien-Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bestehen, abhängig von Vorbehandlung und Biomarker-Status (*BRCA1/2*-Mutation oder Homologe Rekombinations-Defizienz (HRD)), verschiedene Optionen:

- eine Monotherapie mit Bevacizumab, als Fortführung der mit der Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Bevacizumab-Behandlung
- eine Monotherapie mit einem PARP-Inhibitor
- eine Kombinationstherapie aus einem PARP-Inhibitor und Bevacizumab (Evidenz liegt bisher nur für Olaparib vor).

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)

Vor Einführung der PARP-Inhibitoren in die Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms bestand für Patient:innen unter Betrachtung der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten ein hoher Bedarf an neuen Biomarker-spezifischen Optionen mit folgenden Eigenschaften:

- Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens.
- Eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung.
- Für Patient:innen, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie ohne nachweisbare Erkrankung sind: Die Vermeidung von Rezidiven, um die Chance auf Heilung zu erhalten und den Übergang in die palliative Therapiesituation zu verhindern.
- Ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität über einen langen Zeitraum und dabei eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der Erhaltungstherapie mit Einsatz von PARP-Inhibitoren kommt in der klinischen Praxis inzwischen eine große Bedeutung zu. Im Jahr 2019 erfolgte mit der Zulassung von Olaparib als Monotherapie für *BRCA1/2*-mutierte Patient:innen die erste Zulassung eines PARP-Inhibitors zur Erhaltungstherapie in der Erstlinie auf Basis der Daten der Studie SOLO1. Nachfolgend wurde im Jahr 2020 als weiterer PARP-Inhibitor Niraparib auf Grundlage der Daten der Studie PRIMA als Monotherapie zur Erhaltungstherapie ohne vorherige Biomarker-Testung zugelassen. Patient:innen erhalten darüber hinaus mit der ebenfalls im Jahr 2020 erfolgten Zulassung der Therapie aus Olaparib und Bevacizumab eine hochwirksame und zielgerichtete

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieoption mit antitumoraler Wirksamkeit, welche den therapeutischen Bedarf für Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation und/oder genomischer Instabilität, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angesprochen haben, deckt.

Die Behandlung mit Olaparib als zielgerichtete Monotherapie führt als dritte Säule der Primärtherapie für Patient:innen mit *BRCA1/2*-Mutation ohne Vorbehandlung mit Bevacizumab (z. B. aufgrund einer Kontraindikation) zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Erhalt der Lebensqualität. Das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung kann vermieden respektive hinausgezögert und die Chance auf Heilung für viele Patient:innen erhalten werden. Gleichzeitig verfügt Olaparib über ein gut handhabbares, inzwischen allen Behandler:innen bekanntes Sicherheitsprofil.

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)

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 bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	520-628
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Erheblich	520-628
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	58.205,77 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	<i>Beobachtendes Abwarten</i>	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Nicht bezifferbar
A		Niraparib		46.716,96 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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® zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinoms (*epithelial ovarian cancer*, EOC), Eileiterkarzinoms (*fallopian tube cancer*, FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (*primary peritoneal cancer*, PPC) begonnen wird, müssen für die Patientinnen pathogene oder vermutlich pathogene Mutationen der Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene (*BRCA*) 1 oder 2 in Keimbahn und/oder Tumor mittels einer validierten Testmethode bestätigt worden sein.

Die empfohlene Lynparza®-Dosis für die Monotherapie beträgt 300 mg (2 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Patientinnen können die Behandlung 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 profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden.

Die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) beträgt die empfohlene Lynparza®-Dosis 200 mg (2 100 mg Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Lynparza® kann Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lynparza® wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden. Lynparza® darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Der Patient sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza® ohne Dosisanpassung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza® nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie bei Stillen während der Behandlung und einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Bei Patienten, die mit Lynparza® behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza® erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten \leq CTCAE-Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Verdacht auf MDS/AML sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn nach den Untersuchungen aufgrund der länger anhaltenden hämatologischen Toxizität MDS/AML bestätigt wird, sollte Lynparza® abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Patienten müssen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Venenthrombose und einer Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Patienten mit einem venösen thromboembolischen Ereignis (VTE) in der Vorgeschichte können ein höheres Risiko für ein erneutes Auftreten haben und sollten entsprechend überwacht werden.

Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza® unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza® abgesetzt und der Patient 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 6 Monate nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza® 2 zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza® und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza® reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza® und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Falls ein Patient, der bereits Lynparza® erhält, eine Behandlung mit einem starken oder moderaten CYP3A-Induktor benötigt, sollte sich der verschreibende Arzt darüber bewusst sein, dass die Wirksamkeit von Lynparza® erheblich reduziert sein kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).