AstraZeneca

Lynparza® 100 mg Filmtabletten
Lynparza® 150 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza® 100 mg Filmtabletten

Lynparza® 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lynparza 100 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 100 mg Olaparib.

Lynparza 150 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 150 mg Olaparib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 0,24 mg Natrium pro 100-mg-Tablette und 0,35 mg Natrium pro 150-mg-Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Lynparza 100 mg Filmtabletten
Gelbe bis dunkelgelbe, ovale, bikonvexe Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „OP100“ versehen und auf der anderen Seite glatt.

Lynparza 150 mg Filmtabletten
Grüne bis grüngraue, ovale, bikonvexe Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „OP150“ versehen und auf der anderen Seite glatt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ovarialkarzinom
Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die:
- Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) *BRCA1/2*-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.
- Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:
- Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine *BRCA1/2*-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1).

Mammakarzinom
Lynparza wird angewendet als:
- Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
- Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.

Adenokarzinom des Pankreas
Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.

Prostatakarzinom
Lynparza wird angewendet:
- als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) 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.
- 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).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Auswahl der Patienten

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei BRCA-mutiertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom:
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.

Erhaltungstherapie bei Platin-sensitivem rezidiviertem Ovarialkarzinom:
Es besteht keine Notwendigkeit für eine *BRCA1/2*-Testung vor der Anwendung von Lynparza als Monotherapie zur Erhaltungstherapie von Patientinnen mit Rezidiven eines EOC, FTC oder PPC, die vollständig oder partiell auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen.

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei HRD-positivem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in Kombination mit Bevacizumab:
Bevor eine Behandlung mit Lynparza und Bevacizumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des EOC, FTC oder PPC begonnen wird, muss eine pathogene oder vermutlich pathogene *BRCA1/2*-Mutation und/oder genomische Instabilität bei den Patientinnen bestätigt sein, bestimmt mittels einer validierten Testmethode (siehe Abschnitt 5.1).

Adjuvante Behandlung von Keimbahn-BRCA-mutiertem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko:
Bevor eine Therapie mit Lynparza zur adjuvanten Behandlung von HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko begonnen wird, muss bei den Patienten eine pathogene oder vermutlich pathogene g*BRCA1/2*-Mutation bestätigt sein, bestimmt mittels einer validierten Testmethode (siehe Abschnitt 5.1).

Monotherapie bei gBRCA1/2-mutiertem HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom:
Vor Einleitung der Lynparza-Therapie bei Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen *(gBRCA1/2)*-mutiertem, humanem-epidermalem-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom muss eine pathogene oder vermutlich pathogene g*BRCA1/2*-Mutation in der Keimbahn bestätigt werden. Der g*BRCA1/2*-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Daten zur klinischen Validierung eines *BRCA1/2*-Tests im Tumorgewebe sind für Brustkrebs derzeit nicht verfügbar.

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei gBRCA-mutiertem metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas:
Vor Einleitung der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Keimbahn-*BRCA1/2*-mutiertem metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas muss eine pathogene oder vermutlich pathogene g*BRCA1/2*-Mutation bestätigt werden. Der g*BRCA1/2*-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Daten, die eine klinische Validierung für Tumor-*BRCA1/2*-Testungen bei Adenokarzinomen des Pankreas zeigen, sind derzeit nicht verfügbar.

Monotherapie bei BRCA1/2-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom:
Vor Einleitung der Therapie mit Lynparza muss bei Patienten mit *BRCA1/2*-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) eine pathogene oder vermutlich pathogene *BRCA1/2*-Mutation nachgewiesen werden (entweder aus einer Tumor- oder aus einer Blutprobe, siehe Abschnitt 5.1). Der *BRCA1/2*-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.

Therapie bei mCRPC in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:
Vor der Anwendung von Lynparza in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit mCRPC ist keine genomische Testung erforderlich.

Patienten, die positiv auf Mutationen der *BRCA1/2*-Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.

Dosierung

Lynparza ist als 100-mg- und 150-mg-Tablette erhältlich.

Die empfohlene Lynparza-Dosis für die Monotherapie oder für die Kombination mit Bevacizumab beim Ovarialkarzinom oder für die Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon beim Prostatakarzinom oder endokriner Therapie beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Lynparza-Monotherapie
Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv (PSR) eines *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell), sollten die Behandlung mit Lynparza spätestens 8 Wochen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Therapie beginnen.

Lynparza in Kombination mit Bevacizumab
Wenn Lynparza in Kombination mit Bevacizumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie bei *high-grade* epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab angewendet wird, beträgt die Dosis von Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen. Es wird auf die vollständige Fachinformation für Bevacizumab verwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Lynparza in Kombination mit endokriner Therapie
Für die empfohlene Dosierung des/der endokrinen Kombinationspartner/s (Aromatase-Inhibitor/Antiöstrogen und/oder LHRH) wird auf die vollständige Fachinformation des/der endokrinen Kombinationspartner/s verwiesen.

Lynparza in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon
Wenn Lynparza in Kombination mit Abirateron zur Behandlung von Patienten mit mCRPC angewendet wird, beträgt die Dosis von Abirateron 1000 mg oral einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1). Abirateron sollte zusammen mit zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral gegeben werden. Es wird auf die vollständige Fachinformation für Abirateron verwiesen.

Dauer der Behandlung

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei BRCA-mutiertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom:
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.

Erhaltungstherapie bei Platin-sensitivem rezidiviertem Ovarialkarzinom:
Patientinnen mit einem Platin-sensitiven rezidivierten *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen.

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei HRD-positivem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in Kombination mit Bevacizumab:
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. Für die empfohlene Gesamtdauer der Behandlung mit Bevacizumab wird auf die Fachinformation für Bevacizumab verwiesen. 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Adjuvante Behandlung von Keimbahn-BRCA-mutiertem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko:
Es wird empfohlen, dass die Patienten bis zu einem Jahr lang behandelt werden oder bis zum Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt.

Monotherapie bei gBRCA1/2-mutiertem, HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom:
Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen.

Es liegen keine Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten für eine erneute Erhaltungstherapie mit Lynparza nach dem ersten oder einem später aufgetretenen Rezidiv bei Ovarialkarzinom-Patientinnen oder für eine erneute Behandlung von Mammakarzinom-Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei gBRCA-mutiertem metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas:
Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen.

Monotherapie bei BRCA1/2-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom:
Es wird empfohlen, die Therapie bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen. Eine medizinische Kastration mit einem luteinisierenden *Hormon-Releasing-Hormon*(LHRH)-Analogon sollte während der Behandlung von nicht chirurgisch kastrierten Patienten fortgeführt werden.

Therapie bei mCRPC in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:
Es wird empfohlen, die Therapie bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen, wenn Lynparza in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon angewendet wird. Eine Therapie mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon sollte während der Behandlung bei allen Patienten fortgeführt werden, oder die Patienten sollten sich vorher einer bilateralen Orchiektomie unterzogen haben.
Es wird auf die Fachinformation für Abirateron verwiesen.

Es liegen keine Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten für eine erneute Behandlung mit Lynparza bei Prostatakarzinom-Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Vergessene Dosis
Wenn ein Patient die Einnahme einer Lynparza-Dosis vergessen hat, sollte die nächste normale Dosis zur geplanten Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen
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).

Es wird empfohlen, die Dosis auf 250 mg (eine 150-mg-Tablette und eine 100-mg-Tablette) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 500 mg) zu reduzieren.

Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine Reduktion auf 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) empfohlen.

Dosisanpassungen bei Anwendung zusammen mit CYP3A-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird

nicht empfohlen. Alternative Substanzen sollten in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 100 mg (eine 100-mg-Tablette) zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg). Wenn ein moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 150 mg (eine 150-mg-Tablette) zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

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

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

Lynparza wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 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.

Beeinträchtigung der Leberfunktion
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). 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.

Patienten nicht kaukasischer Abstammung
Für Patienten nicht kaukasischer Abstammung liegen begrenzte klinische Daten vor. Allerdings ist keine Dosisanpassung aufgrund von ethnischer Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lynparza bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lynparza ist zum Einnehmen.

Lynparza-Tabletten sollten im Ganzen geschluckt und somit weder gekaut, zerbrochen, aufgelöst oder zerteilt werden. Lynparza-Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Toxizität
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 ≤ 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).

Sollte ein Patient eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden. Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie
Die Gesamtinzidenz des myelodysplastischen Syndroms/der akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) bei Patienten, die in klinischen Studien Lynparza als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-*Follow-up*) erhielten, betrug < 1,5 %, mit einer höheren Inzidenz bei Patientinnen mit *BRCA*m Platin-sensitivem rezidiviertem Ovarialkarzinom. Diese Patientinnen hatten mindestens zwei vorangegangene Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten und wurden über 5 Jahre nachbeobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit der Ereignisse verlief tödlich. Bei den Patienten, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen < 6 Monaten und > 4 Jahren.

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.

Venöse thromboembolische Ereignisse
Bei mit Lynparza behandelten Patienten sind venöse thromboembolische Ereignisse, vorwiegend Fälle von Lungenembolie, ohne konsistentes klinisches Muster aufgetreten. Bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ebenfalls eine Androgenentzugstherapie erhielten, wurde eine höhere Inzidenz im Vergleich zu den anderen zugelassenen Indikationen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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.

Pneumonitis
Pneumonitis, darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, wurde bei < 1,0 % der Patienten berichtet, die Lynparza in klinischen Studien erhielten. Die Berichte über Pneumonitis hatten kein konsistentes klinisches Muster und wurden von einer Reihe anderer prädisponierender Faktoren überlagert (Krebs und/oder Metastasen in der Lunge, zugrunde liegende Lungenerkrankung, Rauchen in der Vorgeschichte, und/oder vorherige Chemotherapie und Strahlentherapie). 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 eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Embryo-fetale Toxizität
Aufgrund seines Wirkmechanismus (PARP-Inhibition) kann Lynparza den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Olaparib bei Expositionen, die unterhalb derer lagen, die beim Menschen nach der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 300 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht.

Schwangerschaft/Empfängnisverhütung
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 zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen. Männliche Patienten und ihre weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie und noch 3 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis von Lynparza ein zuverlässiges Verhütungsmittel anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Wechselwirkungen
Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Inhi-

bitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). 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).

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).

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100-mg- bzw. 150-mg-Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Klinische Studien von Olaparib in Kombination mit anderen onkologischen Arzneimitteln, einschließlich DNA-schädigender Wirkstoffe, zeigen eine Potenzierung und Verlängerung der myelosuppressiven Toxizität. Die als Monotherapie empfohlene Lynparza-Dosis ist nicht für eine Kombinationstherapie mit myelosuppressiven onkologischen Arzneimitteln geeignet.

Die Kombination von Olaparib mit Impfstoffen oder Immunsuppressiva wurde nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Lynparza angewendet werden, und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib
CYP3A4/5 sind die Isoenzyme, die hauptsächlich für die metabolische Clearance von Olaparib verantwortlich sind.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Itraconazol, einem bekannten CYP3A-Inhibitor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{max} von Olaparib um 42 % (90 %-KI: 33 – 52 %) und die durchschnittliche AUC um 170 % (90 %-KI: 144 – 197 %) erhöhte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) dieses Isoenzyms zusammen mit Lynparza nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden müssen, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden. Die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor beträgt 100 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Lynparza-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren, weil es sich dabei um einen CYP3A-Inhibitor handelt.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Rifampicin, einem bekannten CYP3A-Induktor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{max} von Olaparib um 71 % (90 %-KI: 76 – 67 %) und die durchschnittliche AUC um 87 % (90 %-KI: 89 – 84 %) reduzierte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Induktoren dieses Isoenzyms (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin, Nevirapin, Phenobarbital und Johanniskraut) zusammen mit Lynparza nicht empfohlen, da die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann. Das Ausmaß der Wirkung von moderaten bis starken Induktoren (z. B. Efavirenz, Rifabutin) auf die Olaparib-Exposition ist nicht nachgewiesen, daher wird die Anwendung von Lynparza zusammen mit diesen Arzneimitteln ebenfalls nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkung von Olaparib auf andere Arzneimittel
Olaparib inhibiert CYP3A4 *in vitro* und es wird angenommen, dass Olaparib *in vivo* ein schwacher CYP3A-Inhibitor ist. Daher ist Vorsicht geboten, wenn sensitive CYP3A-Substrate oder Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Simvastatin, Cisaprid, Ciclosporin, Mutterkornalkaloide, Fentanyl, Pimozid, Sirolimus, Tacrolimus und Quetiapin) mit Olaparib kombiniert werden. Bei Patienten, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro ist eine Induktion von CYP1A2, 2B6 und 3A4 gezeigt worden, wobei die Induktion von CYP2B6 höchstwahrscheinlich von klinisch relevantem Ausmaß ist. Das Potenzial von Olaparib zur Induktion von CYP2C9, CYP2C19 und P-gp kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Olaparib die Exposition von Substraten dieser Stoffwechselenzyme und Transportproteine reduzieren. Die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Olaparib verringert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

In vitro inhibiert Olaparib den Efflux-Transporter P-gp (IC50=76 μM). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib klinisch relevante Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten (z. B. Simvastatin, Pravastatin, Dabigatran, Digoxin und Colchicin) hervorrufen kann. Bei Patienten, die diese Arzneimittel zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 und MATE2K ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib die Exposition von Substraten des BCRP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin), der OATP1B1 (z. B. Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Statine und Valsartan), OCT1 (z. B. Metformin), OCT2 (z. B. Serumkreatinin), OAT3 (z. B. Furosemid und Methotrexat), MATE1 (z. B. Metformin) und MATE2K (z. B. Metformin) erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.

Kombination mit Anastrozol, Letrozol und Tamoxifen
Zur Bewertung der Kombination von Olaparib mit Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen wurde eine klinische Studie durchgeführt. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen
Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lynparza nicht schwanger werden und bei Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Ein Schwangerschaftstest sollte bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden und regelmäßig während der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 6 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, es sei denn, Enthaltsamkeit ist die gewählte Verhütungsmethode (siehe Abschnitt 4.4). Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen.

Da es nicht ausgeschlossen werden kann, dass Olaparib durch eine Enzym-Induktion die Exposition von CYP2C9-Substraten verringern könnte, kann die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Gabe von Olaparib reduziert sein. Daher sollte eine zusätzliche nicht hormonelle Kontrazeptionsmethode während der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5). Für Frauen mit hormonabhängigem Krebs sollten zwei nicht hormonelle Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden.

Empfängnisverhütung bei Männern
Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten in die Samenflüssigkeit übergehen. Männliche Patienten müssen während und noch 3 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza beim Geschlechtsverkehr mit schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter ein Kondom verwenden. Partnerinnen männlicher Patienten müssen außerdem eine hocheffektive Verhütungsmethode anwenden, wenn sie im gebärfähigen Alter sind (siehe Abschnitt 4.4). Während und noch 3 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza sollten männliche Patienten kein Sperma spenden.

Schwangerschaft
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich schwerwiegender teratogener Effekte und Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben bei der Ratte bei systemischen Expositionen des Muttertiers, die unterhalb der

humantherapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Olaparib bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus von Olaparib sollte Lynparza jedoch während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie und noch 6 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. (Siehe vorherigen Abschnitt „Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung“ für weitere Informationen über Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests.)

Stillzeit
Tierstudien zur Exkretion von Olaparib in die Muttermilch liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. In Anbetracht der pharmakologischen Eigenschaften des Produktes darf während der Lynparza-Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. In Tierstudien wurde kein Effekt auf die Empfängnis beobachtet, aber es zeigten sich negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lynparza hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Lynparza einnehmen, können Fatigue, Asthenie oder Schwindel auftreten. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Unter Lynparza kam es zu Nebenwirkungen von meist leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), die im Allgemeinen keinen Therapieabbruch notwendig machten. Bei Patienten, die Lynparza als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (≥ 10 %) über alle klinischen Studien hinweg Übelkeit, Fatigue/Asthenie, Anämie, Erbrechen, Diarrhö, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Neutropenie, Dysgeusie, Husten, Leukopenie, Schwindel, Dyspnoe und Dyspepsie.

Nebenwirkungen des Grades ≥ 3, die bei > 2 % der Patienten auftraten, waren Anämie (15 %), Neutropenie (5 %), Fatigue/Asthenie (4 %), Leukopenie (3 %) und Thrombozytopenie (2 %).

Nebenwirkungen, die bei der Monotherapie am häufigsten zu Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen führten, waren Anämie (16 %), Übelkeit (7 %), Fatigue/Asthenie (6 %), Neutropenie (6 %) und Erbrechen (6 %). Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führten, waren Anämie (1,7 %), Übelkeit (0,9 %), Fatigue/Asthenie (0,8 %), Thrombozytopenie (0,7 %), Neutropenie (0,6 %) und Erbrechen (0,5 %).

Wenn Lynparza in Kombination mit Bevacizumab beim Ovarialkarzinom oder in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon beim Prostatakarzinom angewendet wird, entspricht das Sicherheitsprofil im Allgemeinen dem der Einzelsubstanzen.

Unerwünschte Ereignisse führten bei Anwendung in Kombination mit Bevacizumab zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion von Olaparib bei 57 % der Patientinnen und führten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie von Olaparib/Bevacizumab bzw. Placebo/Bevacizumab bei 20 % bzw. 6 % der Patientinnen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion führten, waren Anämie (22 %), Übelkeit (10 %) und Fatigue/Asthenie (5 %). Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führten, waren Anämie (3,6 %), Übelkeit (3,4 %) und Fatigue/Asthenie (1,5 %).

Unerwünschte Ereignisse führten bei Anwendung in Kombination mit Abirateron bei 46,9 % der Patienten zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion von Olaparib. Bei 16,2 % bzw. 8,1 % der Patienten führten sie zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie von Olaparib/Abirateron bzw. Placebo/Abirateron. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion führten, waren Anämie (15,6 %), Übelkeit (3 %), Fatigue/Asthenie (2,6 %) und Neutropenie (2,1 %). Die Nebenwirkung, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führte, war Anämie (4,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 4098 Patienten mit soliden Tumoren, die Lynparza als Monotherapie im Rahmen klinischer Studien in der empfohlenen Dosierung erhielten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie mit bekannter Patientenexposition erhielten. Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 1 aufgelistet. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorganklasse	**Häufigkeit aller CTCAE-Grade**	**Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**Gelegentlich** Myelodysplastisches Syndrom / Akute myeloische Leukämie[a]	**Gelegentlich** Myelodysplastisches Syndrom / Akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[b]	**Sehr häufig** Anämie[a], Neutropenie[a], Leukopenie[a] **Häufig** Lymphopenie[a], Thrombozytopenie[a]	**Sehr häufig** Anämie[a] **Häufig** Neutropenie[a], Thrombozytopenie[a], Leukopenie[a], Lymphopenie[a]
Erkrankungen des Immunsystems	**Gelegentlich** Überempfindlichkeit[a] **Selten** Angioödem*	**Selten** Überempfindlichkeit[a]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**Sehr häufig** Verminderter Appetit	**Gelegentlich** Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	**Sehr häufig** Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie[a]	**Gelegentlich** Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**Sehr häufig** Husten[a], Dyspnoe[a]	**Häufig** Dyspnoe[a] **Gelegentlich** Husten[a]
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	**Sehr häufig** Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie **Häufig** Stomatitis[a], Schmerzen im Oberbauch	**Häufig** Erbrechen, Übelkeit **Gelegentlich** Stomatitis[a], Diarrhö **Selten** Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorganklasse	**Häufigkeit aller CTCAE-Grade**	**Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**Häufig** Hautausschlag[a] **Gelegentlich** Dermatitis[a] **Selten** Erythema nodosum	**Gelegentlich** Hautausschlag[a] **Selten** Dermatitis[a]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**Sehr häufig** Fatigue (einschließlich Asthenie)	**Häufig** Fatigue (einschließlich Asthenie)
Untersuchungen[b]	**Häufig** Erhöhter Kreatininwert im Blut **Gelegentlich** Erhöhtes mittleres Zellvolumen	**Selten** Erhöhter Kreatininwert im Blut
Gefäßerkrankungen	**Häufig** Venöse Thromboembolie[a]	**Häufig** Venöse Thromboembolie[a]

[a] MDS/AML schließt die bevorzugten Begriffe (preferred terms, PTs) akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom und myeloische Leukämie ein.
Anämie schließt die PTs Anämie, makrozytäre Anämie, Erythropenie, Abnahme des Hämatokritwertes, Abnahme des Hämoglobinwertes, normozytäre Anämie und Abnahme der Anzahl roter Blutzellen ein.
Neutropenie schließt die PTs febrile Neutropenie, Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und Abnahme der Neutrophilenanzahl ein.
Thrombozytopenie schließt die PTs Abnahme der Thrombozytenanzahl und Thrombozytopenie ein.
Leukopenie schließt die PTs Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein.
Lymphopenie schließt die PTs Abnahme der Lymphozytenanzahl und Lymphopenie ein.
Überempfindlichkeit schließt die PTs Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel und Überempfindlichkeit ein.
Dysgeusie schließt die PTs Dysgeusie und Geschmacksstörung ein.
Husten schließt die PTs Husten und produktiver Husten ein.
Dyspnoe schließt die PTs Dyspnoe und Dyspnoe bei Belastung ein.
Stomatitis schließt die PTs aphthöse Ulzeration, Ulzeration im Mund und Stomatitis ein.
Ausschlag schließt die PTs Erythem, exfoliativer Hautausschlag, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag und pruritischer Ausschlag ein.
Dermatitis schließt die PTs Dermatitis und allergische Dermatitis ein.
Venöse Thromboembolie schließt die PTs Embolie, Lungenembolie, Thrombose, tiefe Venenthrombose, Thrombose der Vena Cava und Venenthrombose ein.

[b] Erfasste Laborergebnisse sind unten dargestellt in den Abschnitten *Hämatologische Toxizität* und *Sonstige Laborergebnisse*

* Beobachtet nach der Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten waren in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gab es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Anämie war die häufigste Nebenwirkung des CTCAE-Grades ≥ 3, die in klinischen Studien berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Anämie betrug ungefähr 4 Wochen (ungefähr 7 Wochen für Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3). Anämie wurde mit Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2) und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen behandelt. In klinischen Studien mit der Tabletten-Darreichungsform betrug die Inzidenz von Anämie 35,2 % (14,8 % mit CTCAE-Grad ≥ 3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betrugen 16,4 %, 11,1 % bzw. 2,1 %. 15,6 % der mit Olaparib behandelten Patienten benötigten eine oder mehrere Bluttransfusionen. Eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Olaparib und Abnahmen des Hämoglobins wurde gezeigt. In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Abnahmen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert bei Hämoglobin 21 %, bei der absoluten Anzahl von Neutrophilen 17 %, Thrombozyten 5 %, Lymphozyten 26 % und Leukozyten 19 % (alle % sind als ungefähre Angaben zu verstehen).

Die Inzidenz von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens von niedrigen oder normalen Baseline-Werten bis über das ULN hinaus betrug ca. 51 %. Die Spiegel schienen sich nach einem Behandlungsabbruch wieder zu normalisieren und keine klinischen Konsequenzen zu haben.

Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

MDS/AML sind schwerwiegende Nebenwirkungen, die über alle Indikationen in klinischen Monotherapie-Studien mit der therapeutischen Dosierung gelegentlich auftraten (0,8 %). Die Inzidenz betrug 0,5 % einschließlich der während des Langzeitsicherheits-*Follow-up* berichteten Ereignisse (die Rate wurde basierend auf der gesamten Sicherheitspopulation von 17 923 Patienten berechnet, die mindestens eine orale Dosis von Olaparib im Rahmen von klinischen Studien erhalten hatten). Bei allen Patienten lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben, da alle Patienten zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten hatten. Viele hatten auch andere DNA-schädigende Wirkstoffe und Strahlentherapie erhalten. Die Mehrzahl der Berichte betraf Träger einer Keimbahn-Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens 1 oder 2 (g*BRCA1/2*). Die Inzidenz der MDS/AML-Fälle war bei Patienten mit g*BRCA1m* und g*BRCA2m* ähnlich (1,6 % bzw. 1,2 %). Einige der Patienten hatten eine Krebserkrankung oder eine Knochenmarksdysplasie in der Vorgeschichte.

Bei Patientinnen mit *BRCA*m Platin-sensitivem rezidiviertem Ovarialkarzinom, die mindestens zwei vorangegangene Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten hatten und im Rahmen der Studie bis zur Krankheitsprogression behandelt wurden (SOLO2-Studie, Olaparib-Behandlung ≥ 2 Jahre bei 45 % der Patientinnen), betrug die Inzidenz für MDS/AML nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren 8 % bei Patientinnen, die Olaparib erhalten hatten und 4 % bei Patientinnen, die Placebo erhalten hatten. Im Olaparib-Arm traten 9 der 16 Fälle mit MDS/AML nach dem Absetzen von Olaparib während des *Follow-up* zum Überleben auf. Die Inzidenz von MDS/AML wurde im Kontext des verlängerten Gesamtüberlebens im Olaparib-Arm und eines späten Auftretens der MDS/AML beobachtet. Im Erstlinien-*Setting*, wenn eine Olaparib-Erhaltungstherapie nach einer Linie einer Platin-haltigen Chemotherapie für eine Dauer von 2 Jahren angewendet wird, bleibt das Risiko für MDS/AML nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren < 1,5 % (1,2 % in der SOLO1-Studie und 0,7 % in der PAOLA-1-Studie). Zu Risikominimierung und -management siehe Abschnitt 4.4.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei Männern mit mCRPC, die Olaparib plus Abirateron als Erstlinientherapie erhielten (PROpel-Studie), betrug die Inzidenz für venöse thromboembolische Ereignisse 8 % im Olaparib-plus-Abirateron-Arm und 3,3 % im Placebo-plus-Abirateron-Arm. In dieser Studie betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 170 Tage (Bereich: 12 bis 906 Tage). Die Mehrheit der Patienten erholte sich von dem Ereignis und konnte die Olaparib-Behandlung mit medizinischer Standardtherapie fortführen.

Patienten mit signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung waren ausgeschlossen. Für

kardiovaskuläre Ausschlusskriterien wird auf die Fachinformation für Abirateron (Abschnitt 4.4) verwiesen.

Sonstige Laborergebnisse
In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Erhöhungen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert beim Blutkreatinin-Spiegel ca. 11 %. Daten aus einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten eine mittlere Erhöhung bis zu 23 % gegenüber Baseline, die im Zeitverlauf konsistent blieb und nach dem Behandlungsabbruch zur Baseline zurückkehrte, ohne offensichtliche klinische Folgen. 90 % der Patienten hatten Baseline-Kreatininwerte von CTCAE-Grad 0 und 10 % von CTCAE-Grad 1.

Gastrointestinale Toxizität
Übelkeit wurde im Allgemeinen sehr früh berichtet, das erste Auftreten erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Lynparza. Erbrechen wurde in frühen Phasen der Behandlung mit Lynparza berichtet mit erstem Auftreten bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb der ersten zwei Monate. Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen traten bei der Mehrzahl der Patienten intermittierend auf und können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist nicht erforderlich.

Bei der Erstlinien-Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms trat bei den Patientinnen Übelkeit (77 % unter Olaparib, 38 % unter Placebo), Erbrechen (40 % unter Olaparib, 15 % unter Placebo), Diarrhö (34 % unter Olaparib, 25 % unter Placebo) und Dyspepsie (17 % unter Olaparib, 12 % unter Placebo) auf. Übelkeit führte bei 2,3 % der mit Olaparib behandelten Patientinnen zum Absetzen der Therapie (CTCAE-Grad 2) und bei 0,8 % der mit Placebo behandelten Patientinnen (CTCAE-Grad 1); 0,8 % bzw. 0,4 % der mit Olaparib behandelten Patientinnen brachen die Therapie ab aufgrund von Erbrechen bzw. Dyspepsie von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 2). Keine der mit Olaparib oder mit Placebo behandelten Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Diarrhö ab. Keine der mit Placebo behandelten Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Erbrechen oder Dyspepsie ab. Übelkeit führte zu Therapieunterbrechungen bzw. Dosisreduktionen bei 14 % bzw. 4 % der mit Olaparib behandelten Patientinnen. Erbrechen führte zu Unterbrechungen bei 10 % der mit Olaparib behandelten Patientinnen; keine der mit Olaparib behandelten Patientinnen reduzierte die Dosierung aufgrund von Erbrechen.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen
Für Patienten nicht kaukasischer Abstammung sind begrenzte Daten zur Sicherheit verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu Überdosierung mit Olaparib vor. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten, die über zwei Tage eine Tagesdosis von bis zu 900 mg der Olaparib-Tabletten eingenommen hatten, wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen berichtet. Symptome einer Überdosierung wurden nicht ermittelt und es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von Lynparza. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und den Patienten symptomatisch behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XK01

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen
Olaparib ist ein potenter Inhibitor der humanen Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3), von dem gezeigt wurde, dass er als alleinige Therapie oder in Kombination mit etablierten Chemotherapien oder neuen hormonellen Substanzen (*new hormonal agents* – NHA) *in vitro* das Wachstum selektierter Tumorzelllinien und *in vivo* das Tumorwachstum hemmt.

PARP-Enzyme werden zur effizienten Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen benötigt. Ein wichtiger Aspekt der PARP-induzierten Reparatur erfordert, dass sich PARP nach der Chromatin-Modifikation automodifiziert und von der DNA dissoziiert, um den Zugang für die Basenexzisionsreparatur(BER)-Enzyme zu erleichtern. Wenn Olaparib an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP bindet, verhindert es die Dissoziation von PARP und hält dies so an der DNA fest, wodurch die Reparatur blockiert wird. Bei replizierenden Zellen führt dies zu DNA-Doppelstrangbrüchen (*double-strand breaks*, DSBs), wenn die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt treffen. In normalen Zellen werden diese DNA-DSBs durch homologe Rekombinationsreparatur (HRR) repariert. Bei Krebszellen, denen kritische funktionelle Komponenten für eine effiziente HRR fehlen, z. B. *BRCA1*- oder *2*, können DNA-DSBs nicht exakt oder wirksam repariert werden, was zu einer substanziellen homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) führt. Stattdessen werden alternative, fehleranfällige Wege aktiviert, wie der klassische *non-homologous end joining* (NHEJ) *pathway*, was zu einem hohen Grad an genomischer Instabilität führt. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle abstirbt, da Krebszellen im Verhältnis zu normalen Zellen eine hohe Last an DNA-Schäden aufweisen. Der HRR-Weg kann durch andere Mechanismen beeinträchtigt werden, die kausative Anomalie und Penetranz sind jedoch nicht vollständig geklärt. Das Fehlen eines vollständig funktionellen HRR-Wegs ist eines der Schlüsselmerkmale einer Platinsensitivität beim Ovarialkarzinom und möglicherweise anderen Krebsarten.

Im Rahmen von *BRCA1/2*-defizienten *in-vivo*-Modellen führte die Gabe von Olaparib nach einer Platin-Behandlung, verglichen mit einer Platin-Behandlung allein, zu einer Verzögerung der Tumorprogression und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, die mit der Phase der Olaparib-Erhaltungstherapie korrelierte.

Kombinierter Antitumoreffekt mit NHAs
In präklinischen Studien mit Prostatakarzinom-Modellen wurde über einen kombinierten Antitumoreffekt bei der Gabe von PARP-Inhibitoren zusammen mit hormonellen Substanzen der nächsten Generation berichtet. PARP ist an der positiven Co-Regulation der Androgenrezeptor(AR)-Signalgebung beteiligt, was zu einer verstärkten AR-Zielgen-Unterdrückung führt, wenn die PARP/AR-Signalgebung co-inhibiert ist. Andere präklinische Studien berichteten, dass die Therapie mit NHAs die Transkription einiger HRR-Gene inhibiert und somit eine HRR-Defizienz sowie eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber PARP-Inhibitoren über nichtgenetische Mechanismen induziert wird.

Nachweis der *BRCA1/2*-Mutationen
Die genetische Testung sollte von einem erfahrenen Labor mittels eines validierten Tests durchgeführt werden. In den verschiedenen Studien erfolgte der Nachweis von Keimbahn- und/oder somatischen *BRCA1/2*-Mutationen anhand von Blut- oder Tumorproben mittels lokaler oder zentraler Testung. In den meisten Studien wurde DNA getestet, die aus einer Gewebe- oder Blutprobe gewonnen wurde, mit der Testung von ctDNA zu explorativen Zwecken. Abhängig von der Testmethode und dem internationalen Klassifizierungs-Konsens wurden die *BRCA1/2*-Mutationen als schädigend/vermutet schädigend oder pathogen/wahrscheinlich pathogen eingestuft. Der positive Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) kann definiert werden durch den Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation, die als schädigend/vermutet schädigend oder pathogen/wahrscheinlich pathogen klassifiziert wird. Der Nachweis dieser Mutationen kann mit einem positiven HRD-*Score* (unten) verbunden sein, um den Status als HRD-positiv festzustellen.

Nachweis der genomischen Instabilität
Mit HR-Defizienz assoziierte genomische Veränderungen, die in der Studie PAOLA-1 untersucht wurden, schließen den Genom-weiten Verlust der Heterozygotie, allelische Imbalancen in den Regionen um die Telo-

mere und langstreckige DNA-Brüche ein, die stetige Messwerte nach prädefinierten Kriterien und Wertung darstellen. Der zusammengesetzte *Score* für genomische Instabilität (*genomic instability score*, GIS, auch HRD-*Score* genannt), wird bei der Anwendung kombinierter Messwerte und zugehöriger Wertungen auf die Bestimmung des Ausmaßes spezieller, in Tumorzellen angehäufter, genomischer Veränderungen ermittelt. Niedrigere *Scores* definieren eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine HR-Defizienz der Tumorzellen und höhere *Scores* bestimmen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine HR-Defizienz der Tumorzellen zum Zeitpunkt der Probenname relativ zur Exposition gegenüber DNA-schädigenden Substanzen. Um einen positiven GIS-Status festzulegen, sollten validierte Schwellenwerte genutzt werden.

Der Status HRD-positiv kann durch einen zusammengesetzten GIS-*Score* für HR-Defizienz-assoziierte genomische Alterationen definiert werden, durchgeführt von einem erfahrenen Labor mittels eines validierten Tests.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erstlinien-Erhaltungstherapie des BRCA-mutierten fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

SOLO1-Studie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib als Erhaltungstherapie wurde an Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III-IV) *high-grade* serösem oder endometrioidem *BRCA1/2*-mutiertem (*BRCA1/2m*) Ovarialkarzinom nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie untersucht. In dieser Studie wurden 391 Patientinnen 2:1 randomisiert und erhielten entweder Lynparza (300 mg [2 × 150-mg-Tabletten] zweimal täglich) oder Placebo. Die Patientinnen wurden entsprechend dem Ansprechen auf eine Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie stratifiziert; vollständiges Ansprechen (*complete response*, CR) oder partielles Ansprechen (*partial response*, PR). Die Behandlung wurde bis zur radiologischen Progression der Grunderkrankung, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahre fortgeführt. Bei Patientinnen mit anhaltendem vollständigem Ansprechen (d. h. Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar), betrug die maximale Behandlungsdauer 2 Jahre. Patientinnen mit Evidenz für eine bestehende stabile Erkrankung (d. h. ohne Nachweis einer Krankheitsprogression) konnten Lynparza jedoch über die 2 Jahre hinaus erhalten.

Patientinnen mit Keimbahn oder somatischen *BRCA1/2*-Mutationen wurden prospektiv entweder mittels einer Keimbahn-Blutuntersuchung im Rahmen einer lokalen (n = 208) oder zentralen Testung (n = 181) identifiziert oder mittels Untersuchung einer Tumorprobe unter Verwendung eines lokalen Tests (n = 2). In der zentral durchgeführten Keimbahn-Testung wurden pathogene oder vermutlich pathogene Mutationen bei 95,3 % (365/383) bzw. 4,7 % (18/383) der Patientinnen identifiziert. *Large Rearrangements* in den *BRCA1/2*-Genen wurden bei 5,5 % (21/383) der randomisierten Patientinnen nachgewiesen. Der g*BRCAm*-Status von Patientinnen, die aufgrund eines lokalen Tests eingeschlossen wurden, wurde retrospektiv durch zentrale Testung überprüft. Die retrospektive Testung von Patientinnen mit verfügbaren Tumorproben wurde mittels zentraler Testung durchgeführt und generierte erfolgreich Ergebnisse für 341 Patientinnen, von denen 95 % eine geeignete Mutation aufwiesen (bekannt [n = 47] oder wahrscheinlich pathogen [n = 277]). Für 2 g*BRCAwt*-Patientinnen wurde bestätigt, dass diese nur eine s*BRCAm* aufwiesen. In der Studie SOLO1 wiesen 389 Patientinnen eine *BRCA1/2m* in der Keimbahn und 2 Patientinnen eine somatische *BRCA1/2m* auf.

Demografische und Baseline-Charakteristika waren zwischen dem Olaparib- und dem Placebo-Arm insgesamt gut ausgewogen. Das mittlere Alter betrug in beiden Armen 53 Jahre. Bei 85 % der Patientinnen war das Ovarialkarzinom der primäre Tumor. Eine seröse Histologie trat am häufigsten auf (96 %), eine endometrioide Histologie wurde bei 2 % der Patientinnen berichtet. Die meisten Patientinnen hatten den ECOG-*Performance*-Status 0 (78 %), für Patientinnen mit *Performance*-Status 2 bis 4 liegen keine Daten vor. Dreiundsechzig (63 %) der Patientinnen erhielten eine primäre *Debulking*-Operation und von diesen war die Mehrheit (75 %) makroskopisch tumorfrei. Eine Intervall-Operation zur Reduktion der Tumormasse (*interval debulking surgery*) wurde bei 35 % der Patientinnen durchgeführt und von diesen hatten 82 % keinen makroskopischen Tumorrest. Sieben Patientinnen, alle im Stadium IV, erhielten keine zytoreduktive Operation. Alle Patientinnen haben eine Platin-basierte Erstlinientherapie erhalten. *No evidence of disease* (keine nachweisbare Erkrankung) zu Studienbeginn (CR), bewertet durch den Prüfarzt als radiologisch nicht nachweisbare Erkrankung und Krebs-Antigen 125 (CA-125) im Normalbereich, wiesen 73 % bzw. 77 % der Patientinnen im Olaparib- bzw. im Placebo-Arm auf. PR, definiert als Vorliegen von messbaren oder nichtmessbaren Läsionen zu Studienbeginn oder erhöhte CA-125-Spiegel, wurde bei 27 % bzw. 23 % der Patientinnen im Olaparib- bzw. im Placebo-Arm berichtet. Dreiundneunzig Prozent (93 %) der Patientinnen wurden innerhalb von 8 Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-haltigen Chemotherapie randomisiert. Mit Bevacizumab behandelte Patientinnen waren von der Studie ausgeschlossen, daher liegen keine Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für Olaparib-Patientinnen, die zuvor Bevacizumab erhalten hatten, vor. Für Patientinnen mit somatischen *BRCA*-Mutationen liegen sehr begrenzte Daten vor.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression, basierend auf der Bewertung durch den Prüfarzt unter Verwendung der modifizierten *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1, oder bis zum Tod. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder Tod (PFS2), Gesamtüberleben (OS), Zeit von der Randomisierung bis zum Behandlungsabbruch oder Tod (TDT), Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Antikrebstherapie oder Tod (TFST) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL). Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte zu Studienbeginn und danach alle 12 Wochen über einen Zeitraum von 3 Jahren, danach alle 24 Wochen bezogen auf den Randomisierungszeitpunkt bis zur objektiven radiologischen Krankheitsprogression.

Die Studie zeigte eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des durch den Prüfarzt beurteilten PFS für Olaparib im Vergleich zu Placebo. Die Beurteilung des PFS durch den Prüfarzt stimmte mit einer verblindeten, unabhängigen, zentralen, radiologischen (BICR)-Kontrolle des PFS überein. Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse waren die vorläufigen OS-Daten unreif (21 %) mit einer HR von 0,95 (95 %-KI 0,60; 1,53; p-Wert = 0,9). Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 und Abbildung 1 auf Seite 9 und Abbildung 2 auf Seite 10 dargestellt.

In Patienten-Subgruppen nach Krankheitsevidenz zu Studienbeginn wurden konsistente Ergebnisse beobachtet. Patientinnen mit durch den Prüfarzt beurteilter CR zeigten eine HR von 0,34 (95 %-KI 0,24 – 0,47); PFS-Median unter Olaparib nicht erreicht vs. 15,3 Monate unter Placebo. Nach 24 bzw. 36 Monaten blieben 68 % bzw. 45 % der Patientinnen im Olaparib-Arm in CR und 34 % bzw. 22 % der Patientinnen im Placebo-Arm. Patientinnen mit PR zu Studienbeginn zeigten eine HR für PFS von 0,31 (95 %-KI 0,18; 0,52; PFS-Median unter Olaparib 30,9 Monate vs. 8,4 Monate unter Placebo). Patientinnen mit PR zu Studienbeginn erreichten entweder CR (15 % im Olaparib-Arm und 4 % im Placebo-Arm zum Zeitpunkt 24 Monate, blieben im CR zum Zeitpunkt 36 Monate) oder zeigten weiterhin PR/eine stabile Erkrankung (43 % im Olaparib-Arm und 15 % im Placebo-Arm zum Zeitpunkt 24 Monate; 17 % im Olaparib-Arm und 15 % im Placebo-Arm zum Zeitpunkt 36 Monate). Der Anteil der Patientinnen, die innerhalb von 6 Monaten nach Erhalt der letzten Dosis der Platin-haltigen Chemotherapie progredient waren, betrug 3,5 % für Olaparib und 8,4 % für Placebo).

Erhaltungstherapie bei Platin-sensitivem rezidiviertem (PSR)-Ovarialkarzinom

SOLO2-Studie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib als Erhaltungstherapie wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie bei Patientinnen mit Keimbahn-*BRCA1/2*-mutiertem PSR-Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom untersucht. Die Studie verglich die Wirksamkeit einer Lynparza-Erhaltungstherapie (300 mg [2 × 150-mg-Tabletten] zweimal täglich), eingenommen bis zur Progression, mit einer Behandlung mit Placebo bei 295 Patientinnen mit *high-grade* serösem oder endometrioidem PSR-Ovarialkarzinom (2 : 1 Randomisierung: 196 Olaparib und 99 Placebo), die nach Abschluss einer Platin-haltigen Chemotherapie immer noch auf die Behandlung ansprachen (CR oder PR).

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse für Patientinnen mit neu diagnostiziertem *BRCA1/2m* fortgeschrittenem Ovarialkarzinom der SOLO1-Studie

	Olaparib 300 mg bd	Placebo[c]
PFS (51 % Datenreife)[a]		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Mediane Zeit (Monate)	NE	13,8
HR (95 %-KI)[b]	0,30 (0,23 – 0,41)	
p-Wert (zweiseitig)	p < 0,0001	
PFS2 (31 % Datenreife)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Mediane Zeit (Monate)	NE	41,9
HR (95 %-KI)[c]	0,50 (0,35 – 0,72)	
p-Wert (zweiseitig)	p = 0,0002	
TFST (49 % Datenreife)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Mediane Zeit (Monate)	51,8	15,1
HR (95 %-KI)[c]	0,30 (0,22 – 0,40)	
p-Wert* (zweiseitig)	p < 0,0001	

[a] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen betrug der Anteil an Patientinnen, die nach 24 bzw. 36 Monaten progressionsfrei waren, 74 % bzw. 60 % für Olaparib versus 35 % bzw. 27 % für Placebo; die mediane *Follow-up*-Zeit betrug sowohl für den Olaparib- als auch für den Placebo-Arm 41 Monate.

[b] Ein Wert < 1 bevorzugt Olaparib. Die Analyse wurde durchgeführt unter Verwendung des Cox-Regressions-Modells, das das Ansprechen auf vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (CR oder PR) als Kovariate beinhaltete.

[c] Von den 94 Patientinnen im Placebo-Arm, die eine nachfolgende Therapie erhielten, erhielten 49 (52 %) einen PARP-Inhibitor.

* Nicht kontrolliert für Multiplizität.

bd zweimal täglich; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; PFS: *Progression-free survival* (Progressionsfreies Überleben); PFS2: *Time to second progression or death* (Zeit bis zur zweiten Progression oder Tod); OS: *Overall survival* (Gesamtüberleben); TFST: *Time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death* (Zeit von der Randomisierung bis zur ersten nachfolgenden Antikrebstherapie oder Tod).

Abbildung 1 SOLO1: Kaplan-Meier-Plot des PFS bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem *BRCA1/2*m fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (51 % Datenreife – Beurteilung durch den Prüfarzt)

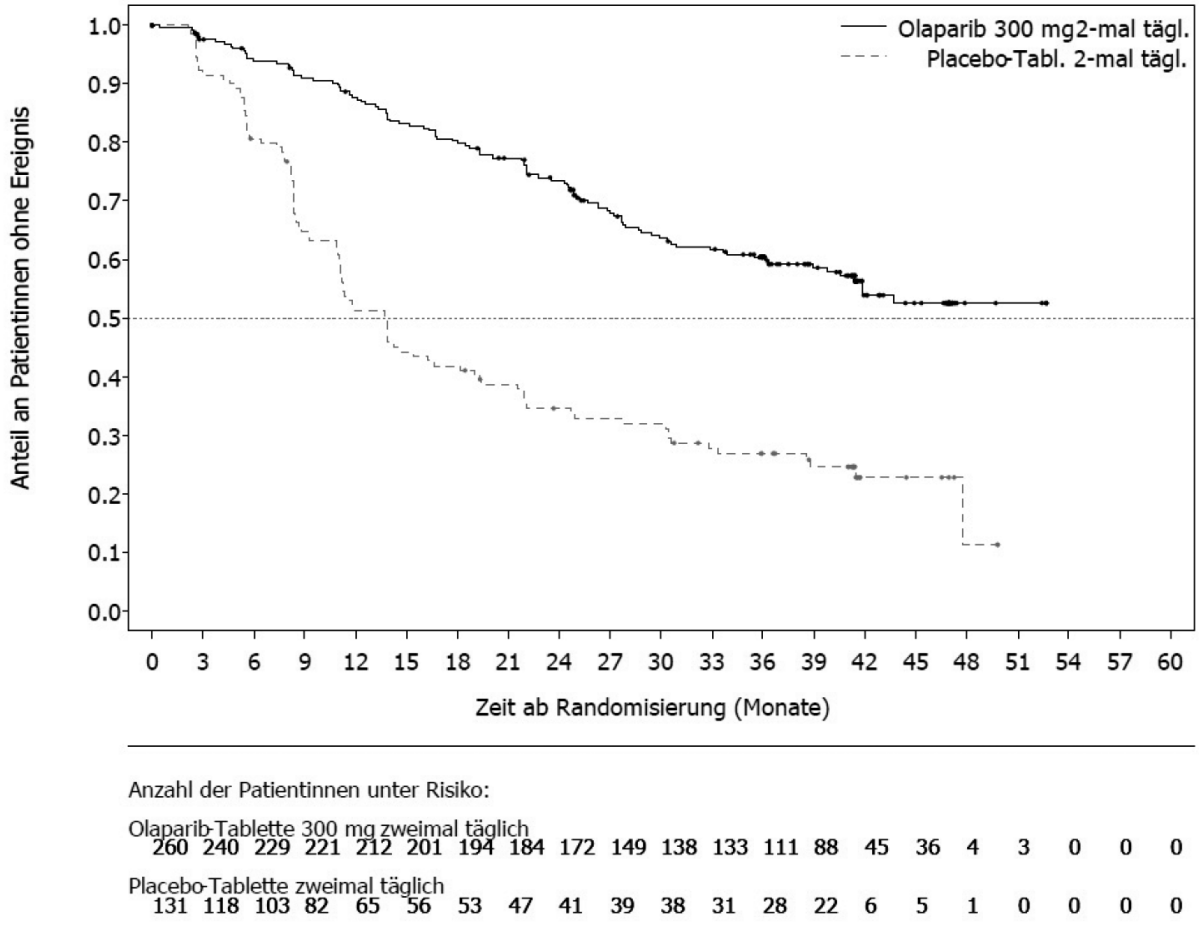
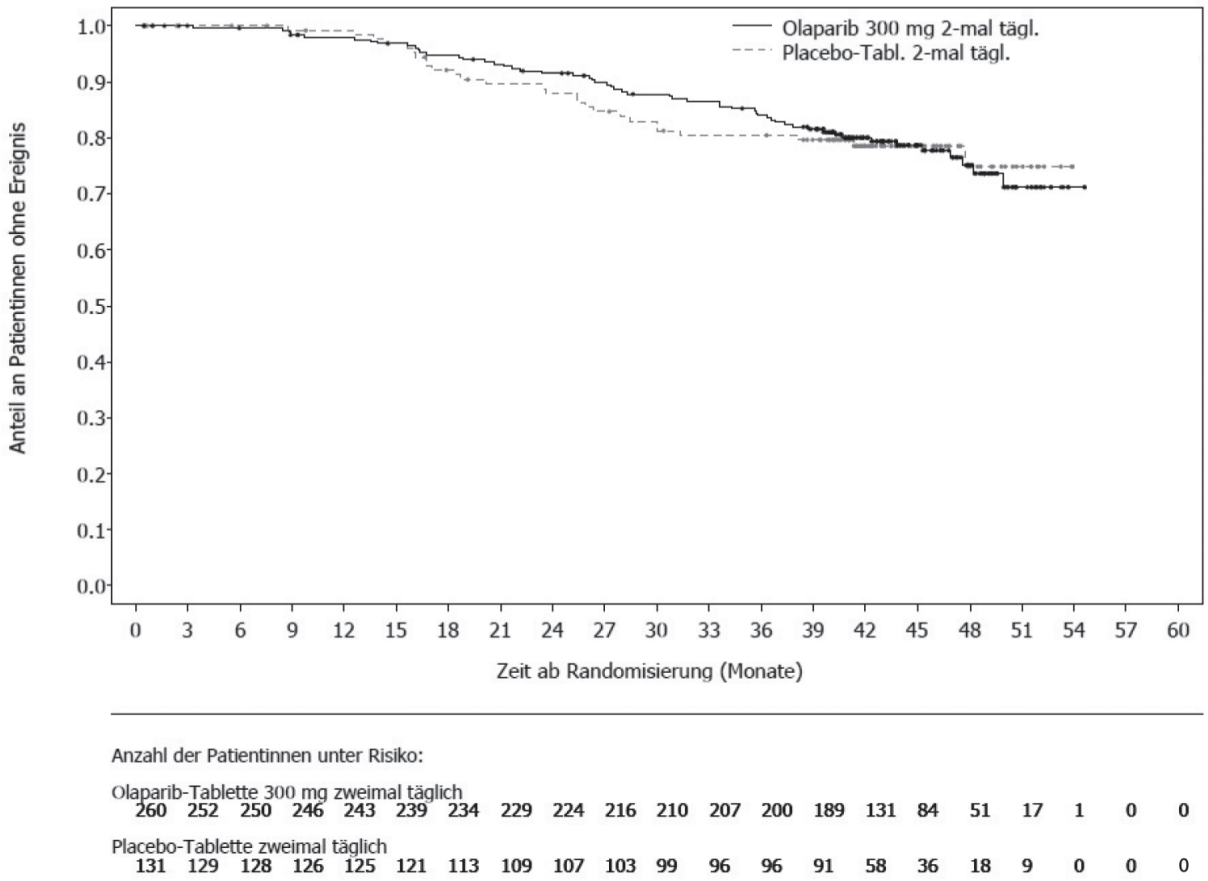


Abbildung 2 SOLO1: Kaplan-Meier-Plot für OS bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem *BRCA1/2*m fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (21 % Datenreife)



In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die zwei oder mehr Platin-basierte Behandlungen erhalten hatten und deren Krankheit > 6 Monate nach Abschluss der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie erneut aufgetreten war. Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Patientinnen durften zuvor mit Bevacizumab behandelt worden sein, außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung.

Bei allen Patientinnen lag bei Baseline der Nachweis einer g*BRCA1/2m* vor. Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutationen konnten entweder mittels eines Keimbahn-Tests im Blut über einen lokalen Test oder über eine zentrale Testung durch Myriad oder mittels einer Untersuchung einer Tumorprobe unter Verwendung eines lokalen Tests identifiziert werden. *Large Rearrangements* in den *BRCA1/2*-Genen wurden bei 4,7 % (14/295) der randomisierten Patientinnen nachgewiesen.

Demografie- und Baseline-Charakteristika waren zwischen den Olaparib- und Placebo-Armen insgesamt ausgewogen. Das mediane Alter in beiden Armen betrug 56 Jahre. Bei > 80 % der Patientinnen war das Ovarialkarzinom der primäre Tumor. Seröse Histologie trat am häufigsten auf (> 90 %), eine endometrioide Histologie wurde bei 6 % der Patientinnen berichtet. Im Olaparib-Arm hatten 55 % der Patientinnen nur 2 vorangegangene Therapielinien, während 45 % der Patientinnen 3 oder mehr vorangegangene Therapielinien erhalten hatten. Im Placebo-Arm hatten 61 % der Patientinnen nur 2 vorangegangene Therapielinien, während 39 % der Patientinnen 3 oder mehr vorangegangene Therapielinien erhalten hatten. Die meisten Patientinnen hatten den ECOG-*Performance*-Status 0 (81 %), für Patientinnen mit *Performance*-Status 2 bis 4 liegen keine Daten vor. Bei 60 % der Patientinnen betrug das Platinfreie Intervall > 12 Monate und bei 40 % der Patientinnen > 6 – 12 Monate. 47 % der Patientinnen hatten vollständig und 53 % partiell auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie angesprochen. Im Olaparib- bzw. Placebo-Arm hatten 17 % bzw. 20 % der Patientinnen zuvor Bevacizumab erhalten.

Der primäre Endpunkt war PFS, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt unter Verwendung von RECIST 1.1. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten PFS2, OS, TDT, TFST, TSST und HRQoL.

Die Studie erreichte ihr primäres Ziel, indem sie eine statistisch signifikante Verbesserung des durch den Prüfarzt festgestellten PFS für Olaparib im Vergleich zu Placebo zeigte mit einer HR von 0,30 (95 %-KI 0,22 – 0,41; p < 0,0001; Median 19,1 Monate Olaparib versus 5,5 Monate Placebo). Die Beurteilung des PFS durch den Prüfarzt stimmte mit einer verblindeten, unabhängigen, zentralen, radiologischen Kontrolle des PFS überein (HR 0,25; 95 %-KI 0,18 – 0,35; p < 0,0001; Median 30,2 Monate Olaparib und 5,5 Monate Placebo). Zum Zeitpunkt 2 Jahre waren 43 % der mit Olaparib behandelten Patientinnen progressionsfrei im Vergleich zu nur 15 % der mit Placebo behandelten Patientinnen.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Endpunkt bei Patientinnen mit g*BRCA1/2m* PSR-Ovarialkarzinom der SOLO2-Studie ist in Tabelle 3 und Abbildung 3 auf Seite 11 aufgeführt.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des OS (61 % Datenreife) betrug die HR 0,74 (95 %-KI 0,54 – 1,00; p = 0,0537; Median 51,7 Monate für Olaparib vs. 38,8 Monate für Placebo) und erreichte keine statistische Signifikanz. Die sekundären Endpunkte TFST und PFS2 zeigten eine anhaltende und statistisch signifikante Verbesserung unter Olaparib im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse für OS, TFST und PFS2 sind in Tabelle 4 und Abbildung 4 auf Seite 12 dargestellt.

Bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung bei Studieneinschluss (Zielläsionen bei Behandlungsbeginn) wurde eine objektive Ansprechrate von 41 % im Lynparza-Behandlungsarm versus 17 % unter Placebo erreicht. Von den mit Lynparza behandelten Patientinnen mit einer nachweisbaren Erkrankung bei Studienbeginn (Ziel- oder Nicht-Zielläsionen bei Behandlungsbeginn) zeigten 15,0 % ein vollständiges Ansprechen im Vergleich zu 9,1 % der Patientinnen unter Placebo.

Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse betrug die mediane Behandlungsdauer mit Olaparib 19,4 Monate und 5,6 Monate unter Placebo. Die Mehrzahl der Patientinnen behielt

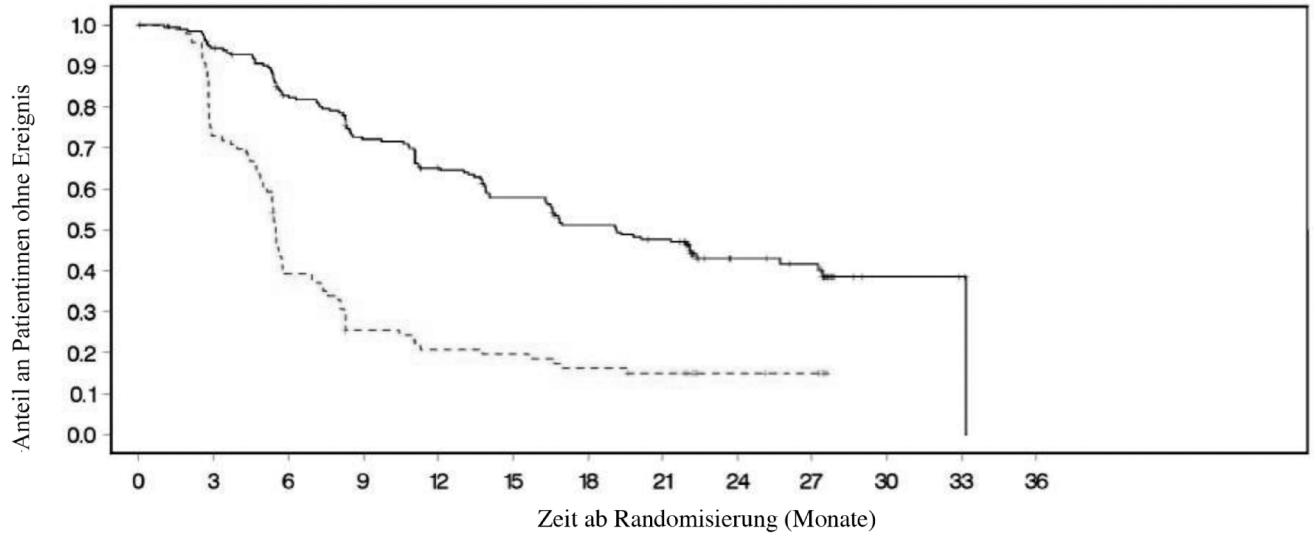
Tabelle 3 Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Endpunkt bei Patientinnen mit g*BRCA1/2m* PSR-Ovarialkarzinom der SOLO2-Studie

	Olaparib 300 mg Tablette bd	Placebo
PFS (63 % Datenreife)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	107 : 196 (55)	80 : 99 (81)
Mediane Zeit (Monate) (95 %-KI)	19,1 (16,3 – 25,7)	5,5 (5,2 – 5,8)
HR (95 %-KI)[a]	0,30 (0,22 – 0,41)	
p-Wert (zweiseitig)	p < 0,0001	

[a] HR = Hazard Ratio. Ein Wert < 1 bevorzugt Olaparib. Die Analyse wurde durchgeführt unter Verwendung eines Cox-Regressions-Modells einschließlich des Ansprechens auf vorhergehende Platin-haltige Chemotherapie (CR oder PR) und Zeit bis zur Krankheitsprogression (> 6 – 12 Monate und > 12 Monate) nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie als Kovariaten.

bd: Zweimal täglich; PFS: *Progression-free survival* (progressionsfreies Überleben); KI: Konfidenzintervall

Abbildung 3 SOLO2: Kaplan-Meier-Plot für PFS bei Patientinnen mit g*BRCA1/2m* PSR-Ovarialkarzinom (63 % Datenreife – Beurteilung durch den Prüfarzt)



Anzahl der Patientinnen unter Risiko:

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparib 300 mg bd
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Placebo bd

bd zweimal täglich; PFS: Progressionsfreies Überleben

die Anfangsdosierung von Olaparib von 300 mg zweimal täglich bei. Die Inzidenz von Unterbrechungen, Reduktionen oder Beendigungen der Dosierung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses betrug 45,1 %, 25,1 % bzw. 10,8 %. Dosisunterbrechungen traten am häufigsten in den ersten 3 Monaten der Therapie auf und Dosisreduktionen in den ersten 3 – 6 Monaten der Therapie. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Therapieunterbrechung oder Dosisreduzierung führten, waren Anämie, Übelkeit und Erbrechen.

Patienten-berichtete Ergebnisse (*patient-reported outcome*, PRO) zeigten keinen Unterschied für mit Olaparib behandelte Patientinnen verglichen mit Placebo, festgestellt anhand der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im TOI des FACT-O.

Studie 19 (D0810C00019)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib als Erhaltungstherapie zur Behandlung des PSR-Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms nach einer Behandlung mit zwei oder mehr Platin-haltigen Therapien wurden in einer großen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie (Studie 19) untersucht. Die Studie verglich die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit Lynparza, eingenommen bis zur Progression, mit einer Behandlung mit Placebo bei 265 Patientinnen (136 Olaparib und 129 Placebo) mit PSR *high-grade* serösem Ovarialkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-haltigen Chemotherapie noch auf die Behandlung ansprachen (CR oder PR). Der primäre Endpunkt war PFS, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt unter Verwendung von RECIST 1.0. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten OS, Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR), definiert als bestätigte CR/PR + SD (stabile Erkrankung), HRQoL und krankheitsbezogene Symptome. Exploratorische Analysen von TFST und TSST wurden ebenfalls durchgeführt.

In die Studie wurden Patientinnen aufgenommen, deren Krankheit > 6 Monate nach Abschluss der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie erneut aufgetreten war. Für den Einschluss in die Studie war der Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation nicht erforderlich (der *BRCA*-Mutationsstatus wurde bei einigen Patientinnen retrospektiv bestimmt). Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Patientinnen durften zuvor mit Bevacizumab behandelt worden sein, außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung. Nach einer Progression während der Behandlung mit Olaparib war eine erneute Behandlung mit Olaparib nicht erlaubt.

Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutationen wurden entweder mittels eines Keimbahn-Tests im Blut über einen lokalen Test oder über eine zentrale Testung durch Myriad oder mittels einer Untersuchung einer Tumorprobe unter Verwendung eines von *Foundation Medicine* durchgeführten Tests identifiziert. *Large Rearrangements* in den *BRCA1/2*-Genen wurden bei 7,4 % (10/136)

Tabelle 4 Zusammenfassung von Ergebnissen wichtiger sekundärer Endpunkte bei Patientinnen mit g*BRCA1/2m*-PSR-Ovarialkarzinom der SOLO2-Studie

	Olaparib 300 mg Tablette bd	Placebo
OS (61 % Datenreife)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Mediane Zeit (95 %-KI), Monate	51,7 (41,5; 59,1)	38,8 (31,4; 48,6)
HR (95 %-KI)[a]	0,74 (0,54 – 1,00)	
p-Wert (zweiseitig)	p = 0,0537	
TFST (71 % Datenreife)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Mediane Zeit (Monate) (95 %-KI)	27,4 (22,6 – NE)	7,2 (6,3 – 8,3)
HR (95 %-KI)[a]	0,37 (0,28 – 0,48)	
p-Wert* (zweiseitig)	p < 0,0001	
PFS2 (40 % Datenreife)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	70 : 196 (36)	49 : 99 (50)
Mediane Zeit (Monate) (95 %-KI)	NE (24,1-NE)	18,4 (15,4 – 22,8)
HR (95 %-KI)[a]	0,50 (0,34 – 0,72)	
p-Wert (zweiseitig)	p = 0,0002	

* Nicht kontrolliert für Multiplizität.

[a] HR= Hazard Ratio. Ein Wert < 1 bevorzugt Olaparib. Die Analyse wurde durchgeführt unter Verwendung eines Cox-Regressions-Modells einschließlich des Ansprechens auf die vorhergehende Platin-haltige Chemotherapie (CR oder PR) und die Zeit bis zur Krankheitsprogression (> 6 – 12 Monate und > 12 Monate) nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie als Kovariaten.

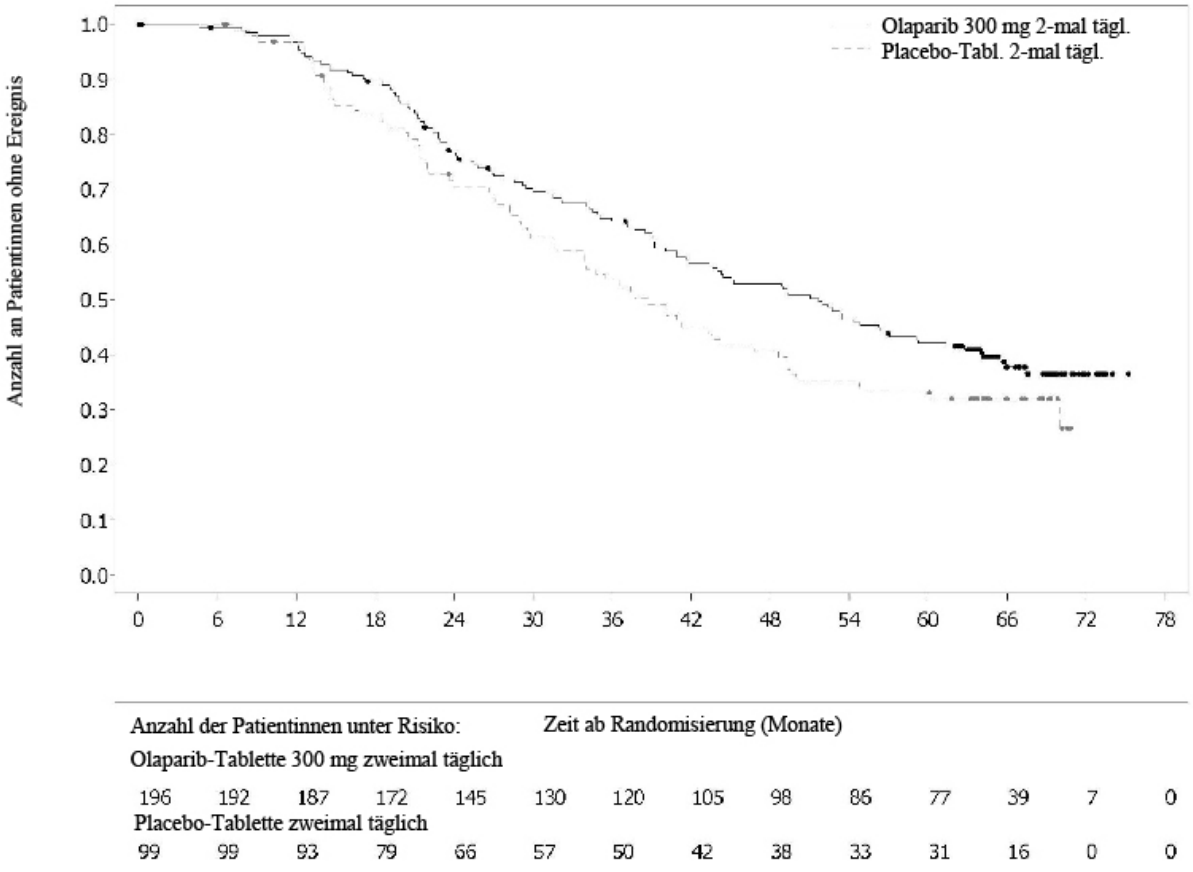
bd Zweimal täglich; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; PFS2: *time from randomisation to second progression or death* (Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder Tod); TFST: *Time from randomisation to start of first subsequent therapy or death* (Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder Tod).

der randomisierten Patientinnen nachgewiesen.

Demografie- und Baseline-Charakteristika zwischen den Olaparib- und Placebo-Armen waren insgesamt ausgewogen. Das mediane Alter in beiden Armen betrug 59 Jahre. Bei > 86 % der Patientinnen war das Ovarialkarzinom der primäre Tumor. Im Olaparib-Arm hatten 44 % der Patientinnen nur 2 vorangegangene Therapielinien, während 56 % der Patientinnen 3 oder mehr vorangegangene Therapielinien erhalten hatten. Im Placebo-Arm hatten 49 % der Patientinnen nur 2 vorangegangene Therapielinien, während 51 % der Patientinnen 3 oder mehr vorangegangene Therapielinien erhalten hatten. Die meisten Patientinnen hatten den ECOG-*Performance*-Status 0 (77 %), für Patientinnen mit *Performance*-Status 2 bis 4 liegen keine Daten vor. Bei 60 % der Patientinnen betrug das Platin-freie Intervall > 12 Monate und bei 40 % der Patientinnen > 6 – 12 Monate. 45 % der Patientinnen hatten vollständig und 55 % partiell auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie angesprochen. Im Olaparib- bzw. Placebo-Arm hatten 6 % bzw. 5 % der Patientinnen zuvor Bevacizumab erhalten.

Die Studie erreichte ihr Primärziel, indem sie in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter Olaparib im Vergleich zu Placebo zeigte mit einer HR von 0,35 (95 %-KI 0,25 – 0,49; p < 0,00001; Median 8,4 Monate Olaparib

Abbildung 4 SOLO2: Kaplan-Meier-Plot für OS bei Patientinnen mit g*BRCA1/2m* PSR-Ovarialkarzinom (61 % Datenreife)



versus 4,8 Monate Placebo). Bei der finalen OS-Analyse (Datenschnitt [*Data cut off*, DCO] 9. Mai 2016) bei 79 % Datenreife betrug die Hazard Ratio für den Vergleich von Olaparib mit Placebo 0,73 (95 %-KI 0,55 – 0,95; p = 0,02138 [erreichte nicht das präspezifizierte Signifikanzniveau von < 0,0095]; Median 29,8 Monate Olaparib versus 27,8 Monate Placebo). In der mit Olaparib behandelten Gruppe setzten 23,5 % (n = 32/136) der Patientinnen die Therapie über ≥ 2 Jahre fort, verglichen mit 3,9 % (n = 5/128) der Patientinnen in der Placebogruppe. Wenngleich die Patientenzahlen begrenzt waren, setzten 13,2 % (n = 18/136) der Patientinnen in der mit Olaparib behandelten Gruppe die Therapie über ≥ 5 Jahre fort, verglichen mit 0,8 % (n = 1/128) in der Placebogruppe.

Eine vorab geplante Subgruppenanalyse identifizierte Patientinnen mit *BRCA1/2*-mutiertem Ovarialkarzinom (n = 136, 51,3 %; einschließlich 20 Patientinnen, bei denen eine somatische Tumor-*BRCA1/2*-Mutation identifiziert wurde) als die Subgruppe, die den größten klinischen Nutzen aus der Erhaltungstherapie mit Olaparib als Monotherapie zog. Ein Nutzen wurde auch bei Patientinnen mit *BRCA1/2*-Wildtyp/Varianten mit unklarer Signifikanz (*BRCA1/2 wt/*VUS) beobachtet, wenn auch in geringerem Ausmaß. Es gab keine Strategie für multiples Testen für die Subgruppenanalysen.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Endpunkt bei Patientinnen mit *BRCA1/2*-mutiertem und *BRCA1/2 wt/*VUS-PSR-Ovarialkarzinom in Studie 19 ist in Tabelle 5 aufgeführt und für alle Patientinnen der Studie 19 in Tabelle 5 und in der Abbildung 5.

Tabelle 5 Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Endpunkt bei allen Patientinnen und bei Patientinnen mit *BRCA1/2*-mutiertem und *BRCA1/2 wt*/VUS-PSR-Ovarialkarzinom der Studie 19

	Alle Patientinnen[a]		***BRCA1/2*-mutiert**		***BRCA1/2 wt*/VUS**	
	Olaparib	**Placebo**	**Olaparib**	**Placebo**	**Olaparib**	**Placebo**
PFS – DCO 30. Juni 2010						
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	60 : 136 (44)	94 : 129 (73)	26 : 74 (35)	46 : 62 (74)	32 : 57 (56)	44 : 61 (72)
Mediane Zeit (Monate) (95 %-KI)	8,4 (7,4 – 11,5)	4,8 (4,0 – 5,5)	11,2 (8,3-NE)	4,3 (3,0 – 5,4)	7,4 (5,5 – 10,3)	5,5 (3,7 – 5,6)
HR (95 %-KI)[b]	0,35 (0,25 – 0,49)		0,18 (0,10 – 0,31)		0,54 (0,34 – 0,85)	
p-Wert (zweiseitig)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00745	

[a] Alle Patientinnen umfasst die folgenden Subgruppen: *BRCA1/2*-mutiert, *BRCA1/2 wt/*VUS und *BRCA1/2*-Status unbekannt (11 Patientinnen mit unbekanntem Status, nicht als separate Subgruppe dargestellt in der Tabelle)

[b] HR = Hazard Ratio. Ein Wert < 1 favorisiert Olaparib. Die Analyse wurde durchgeführt unter Verwendung eines Cox-Regressions-Modells mit Faktoren für die Behandlung, ethnische Herkunft, Sensitivität gegenüber Platin und Ansprechen auf die letzte Platintherapie.

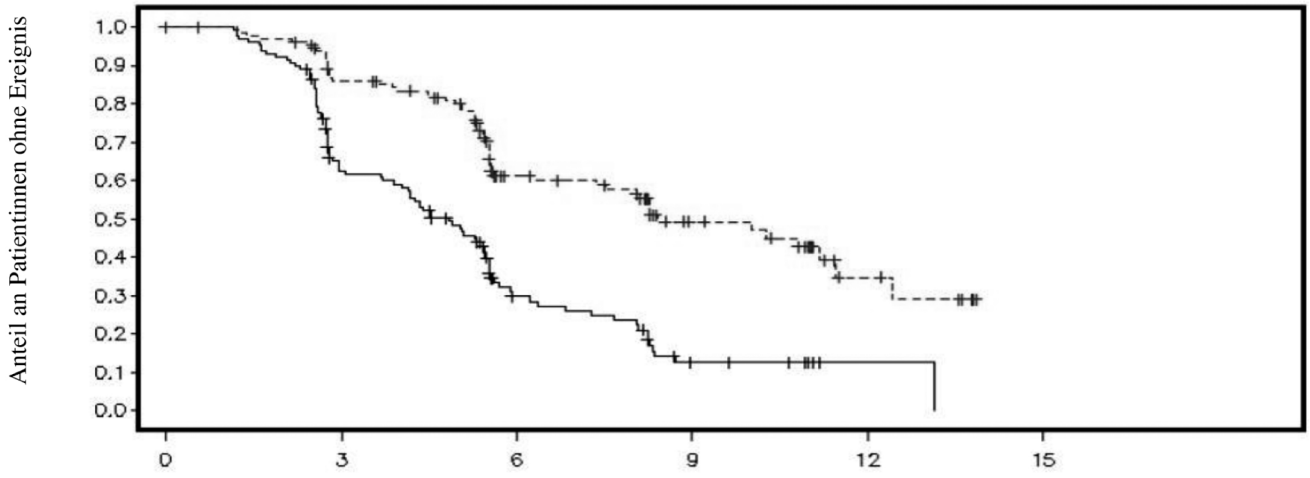
PFS: *Progression-free survival* (Progressionsfreies Überleben); DCO: *Data cut off* (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse wichtiger sekundärer Endpunkte für Patientinnen mit *BRCA1/2*-mutiertem und *BRCA1/2 wt/*VUS PSR-Ovarialkarzinom der Studie 19 ist in Tabelle 6 und für alle Patientinnen der Studie 19 in Tabelle 6 auf Seite 14 und Abbildung 6 auf Seite 14 dargestellt.

Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse betrug die mediane Behandlungsdauer mit Olaparib 8 Monate und 4 Monate mit Placebo. Die Mehrzahl der Patientinnen behielt die Anfangsdosierung von Olaparib bei. Die Inzidenz von Unterbrechungen, Reduktionen und Beendigungen der Dosierung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses betrug 34,6 %, 25,7 % bzw. 5,9 %. Dosisunterbrechungen und Reduktionen traten am häufigsten in den ersten 3 Monaten der Therapie auf. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Therapieunterbrechung oder Dosisreduzierung führten, waren Übelkeit, Anämie, Erbrechen, Neutropenie und Fatigue. Die Inzidenz der Nebenwirkung Anämie betrug 22,8 % (7,4 % mit CTCAE-Grad ≥ 3).

Patienten-berichtete Ergebnisse (*patient-reported outcome*, PRO) zeigten keinen Unterschied für mit Olaparib behandelte Patientinnen verglichen mit Placebo, gemessen anhand der Verbesserungs- bzw. Verschlechterungsraten beim TOI und des FACT–O total.

Abbildung 5 Studie 19: Kaplan-Meier-Plot für PFS im FAS (58 % Datenreife – Beurteilung durch den Prüfarzt) DCO 30. Juni 2010



Anzahl Patientinnen unter Risiko:

136	106	53	24	7	0	Olaparib
129	72	24	7	1	0	Placebo

DCO: *Data cut off* (Datenschnitt); FAS: *Full analysis set* (Komplettes Auswertungskollektiv) PFS: *Progression-free survival* (Progressionsfreies Überleben)

Tabelle 6 Zusammenfassung der Ergebnisse wichtiger sekundärer Endpunkte bei allen Patientinnen und bei Patientinnen mit *BRCA1/2*-mutiertem und *BRCA1/2 wt*/VUS-PSR-Ovarialkarzinom der Studie 19

	Alle Patientinnen[a]		***BRCA1/2*-mutiert**		***BRCA1/2 wt*/VUS**	
	Olaparib	**Placebo**	**Olaparib**	**Placebo**	**Olaparib**	**Placebo**
OS – DCO 09. Mai 2016						
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	98 : 136 (72)	112 : 129 (87)	49 : 74 (66)	50 : 62 (81)[c]	45 : 57 (79)	57 : 61 (93)
Mediane Zeit (Monate) (95 %-KI)	29,8 (26,9 – 35,7)	27,8 (24,9 – 33,7)	34,9 (29,2 – 54,6)	30,2 (23,1 – 40,7)	24,5 (19,8 – 35,0)	26,6 (23,1 – 32,5)
HR (95 %-KI)[b]	0,73 (0,55 – 0,95)		0,62 (0,42 – 0,93)		0,84 (0,57 – 1,25)	
p-Wert* (zweiseitig)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	
TFST – DCO 09. Mai 2016						
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	106 : 136 (78)	124 : 128 (97)	55 : 74 (74)	59 : 62 (95)	47 : 57 (83)	60 : 61 (98)
Mediane Zeit (Monate) (95 %-KI)	13,3 (11,3 – 15,7)	6,7 (5,7 – 8,2)	15,6 (11,9 – 28,2)	6,2 (5,3 – 9,2)	12,9 (7,8 – 15,3)	6,9 (5,7 – 9,3)
HR (95 %-KI)[b]	0,39 (0,30 – 0,52)		0,33 (0,22 – 0,49)		0,45 (0,30 – 0,66)	
p-Wert* (zweiseitig)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

* Es gab keine Strategie für multiples Testen für die Subgruppenanalysen oder für TFST aller Patientinnen.

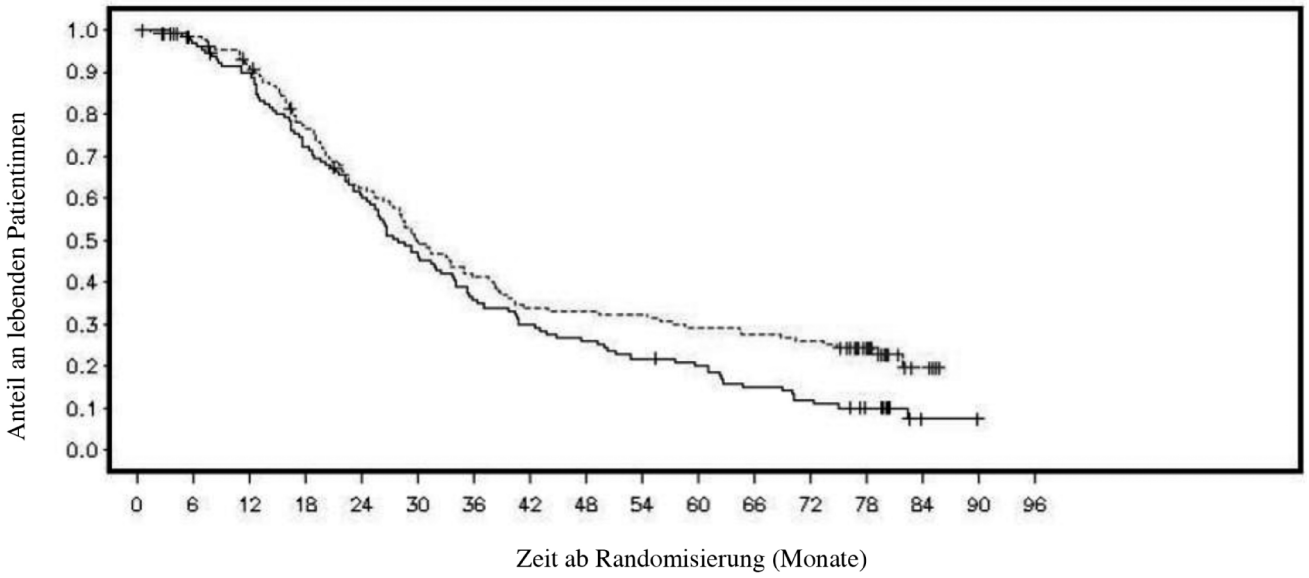
[a] Alle Patientinnen umfasst die folgenden Subgruppen: *BRCA1/2*-mutiert, *BRCA1/2 wt*/VUS und *BRCA1/2*-Status unbekannt (11 Patientinnen mit unbekanntem Status, nicht als separate Subgruppe dargestellt in der Tabelle).

[b] HR= Hazard Ratio. Ein Wert < 1 favorisiert Olaparib. Die Analyse wurde durchgeführt unter Verwendung eines Cox-Regressions-Modells mit Faktoren für die Behandlung, ethnische Herkunft, Sensitivität gegenüber Platin und Ansprechen auf die letzte Platintherapie.

[c] Ungefähr ein Viertel der mit Placebo behandelten Patientinnen in der Subgruppe mit *BRCA*-Mutation (14/62; 22,6 %) erhielt einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie.

OS: *Overall survival* (Gesamtüberleben); DCO: *Data cut off* (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; TFST: *Time from randomisation to start of first subsequent therapy or death* (Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder Tod).

Abbildung 6 Studie 19: Kaplan-Meier-Plot für OS im FAS (79 % Datenreife) DCO 9. Mai 2016



----------Placebo - - - - - - - - - Olaparib

Anzahl Patientinnen unter Risiko:

136	129	117	97	79	62	52	43	42	41	37	35	33	21	4	0	0	Olaparib
129	122	112	90	75	57	44	37	32	27	24	18	14	9	1	0	0	Placebo

DCO *Data cut off* (Datenschnitt); FAS *Full analysis set* (Komplettes Auswertungskollektiv); OS: *Overall survival* (Gesamtüberleben);

OPINION-Studie

Die OPINION-Studie, eine einarmige, multizentrische Phase-IIIb-Studie, untersuchte Olaparib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit PSR-Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom nach 2 oder mehr Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie, die keine bekannte pathogene oder vermutlich pathogene g*BRCA*-Mutation aufwiesen. Es wurden Patientinnen eingeschlossen, deren Erkrankung nach Abschluss einer Platin-haltigen Chemotherapie ansprach (CR oder PR). Insgesamt wurden 279 Patientinnen eingeschlossen und erhielten im Rahmen dieser Studie eine Behandlung mit Olaparib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Basierend auf einer zentralen Testung wurde für 90,7 % der Patientinnen der non-g*BRCA*m-Status bestätigt, darüber hinaus wurden 9,7 % als s*BRCA*m identifiziert.

Der primäre Endpunkt war durch den Prüfarzt beurteiltes PFS gemäß der modifizier-

ten RECIST-Kriterien v1.1. Die sekundären Endpunkte schlossen OS ein.

Olaparib, angewendet als Erhaltungstherapie, zeigte klinische Aktivität bei Patientinnen mit PSR-Ovarialkarzinom ohne g*BRCA*m. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (DCO 17. September 2021) hatten die OS-Daten eine Datenreife von 52,3 %.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Endpunkt PFS und den sekundären Endpunkt OS bei Patientinnen mit PSR-Ovarialkarzinom ohne g*BRCA*m ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 Zusammenfassung der Ergebnisse der wichtigsten Endpunkte für Patientinnen mit PSR-Ovarialkarzinom ohne g*BRCAm* in der OPINION-Studie

	Olaparib-Tabletten 300 mg bd
PFS (75 % Datenreife) (DCO 2. Oktober 2020)	
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	210: 279 (75,3)
PFS-Median (95 %-KI), Monate[a]	9,2 (7,6; 10,9)
OS (52,3 % Datenreife) (DCO 17. September 2021)	
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	146: 279 (52,3)
OS-Median (95 %-KI), Monate[a]	32,7 (29,5; 35,3)

[a] Berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode.
Die Konfidenzintervalle für das mediane PFS und OS wurden abgeleitet basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode.
bd Zweimal täglich; PFS Progressionsfreies Überleben; OS Gesamtüberleben; DCO *Data cut off* (Datenschnitt); KI Konfidenzintervall.

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei HRD-positivem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

PAOLA-1-Studie

PAOLA-1 war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Lynparza (300 mg [2 × 150-mg-Tabletten] zweimal täglich) in Kombination mit Bevacizumab (15 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben) im Anschluss an die Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie und Bevacizumab versus Placebo plus Bevacizumab als Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III–IV) *high-grade* epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom verglichen wurde. Die Therapie mit Bevacizumab wurde insgesamt über bis zu 15 Monate/22 Zyklen durchgeführt, einschließlich des Zeitraums in Kombination mit der Chemotherapie sowie der Zeit der Erhaltungstherapie.

In dieser Studie wurden 806 Patientinnen randomisiert (2:1 Randomisierung: 537 erhielten Olaparib/Bevacizumab und 269 erhielten Placebo/Bevacizumab), die aufgrund einer operativ vollständigen Resektion keine nachweisbare Erkrankung mehr hatten (*no evidence of disease*, NED) oder ein vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) nach Abschluss einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab hatten. Die Patientinnen erhielten mindestens 4 und maximal 9 Zyklen der Platin-basierten Taxan-haltigen Erstlinienchemotherapie, wobei die Mehrheit (63 %) 6 Zyklen erhielten, einschließlich mindestens 2 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den 3 letzten Zyklen der Chemotherapie. Die mediane Anzahl an Bevacizumab-Zyklen vor Randomisierung war 5.

Die Patientinnen wurden entsprechend dem Ergebnis der Erstlinientherapie (Zeitpunkt und Ergebnis einer zytoreduktiven Operation und Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie) sowie nach dem t*BRCA*m-Status, der mittels einer prospektiven lokalen Testung bestimmt wurde, stratifiziert. Die Patientinnen führten Bevacizumab als Erhaltungstherapie fort und die Therapie mit Lynparza wurde nach frühestens 3 Wochen und bis spätestens 9 Wochen nach Abschluss ihrer letzten Chemotherapie-Gabe begonnen. Die Behandlung mit Lynparza wurde bis zur Progression der Grunderkrankung, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahre fortgeführt. Patientinnen, die nach Ansicht des behandelnden Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung mit Lynparza profitieren könnten, durften länger als 2 Jahre behandelt werden.

Demografische und Baseline-Charakteristika waren in der ITT-Population und in den Biomarker-definierten Subgruppen nach t*BRCA*m (prospektiv und retrospektiv definiert), GIS und HRD-Status (in dieser Studie definiert als eine Kombination beider Biomarker) zwischen beiden Armen ausgewogen. Das mediane Alter der Patientinnen betrug in beiden Armen 61 Jahre. Die meisten Patientinnen in beiden Armen hatten den ECOG-*Performance*-Status 0 (70 %). Bei 86 % der Patientinnen war das Ovarialkarzinom der primäre Tumor. Eine seröse Histologie trat am häufigsten auf (96 %) und eine endometrioide Histologie wurde bei 2 % der Patientinnen berichtet. Die meisten Patientinnen wurden mit FIGO-Stadium IIIC (63 %) diagnostiziert. Alle Patientinnen erhielten eine Platin-basierte Erstlinientherapie und Bevacizumab. Es gab keine Einschränkungen im Hinblick auf den Ausgang der Operation, 63 % der Patientinnen hatten eine vollständige cytoreduktive Tumorentfernung im Rahmen einer primären oder einer *interval debulking surgery* und 37 % hatten einen makroskopischen Tumorrest. Dreißig Prozent (30 %) der Patientinnen in beiden Armen waren beim *Screening* t*BRCA*m. Demografische und Baseline-Charakteristika in den Biomarker-Subgruppen waren konsistent mit denen der ITT-Population. In der HRD-positiven Subgruppe hatten 65 % der Patientinnen eine vollständige cytoreduktive Tumorentfernung und 35 % hatten einen makroskopischen Tumorrest. In der gesamten eingeschlossenen Patientenpopulation waren 30 % der Patientinnen in beiden Armen zum Zeitpunkt des Screenings t*BRCA*m (schädigende/pathogene Mutation), bestimmt durch lokale Testung, und für 4 % der Patientinnen war der *BRCA*m-Status unbekannt. Eine retrospektive Analyse von verfügbaren klinischen Proben wurde bei 97 % der Patientinnen durchgeführt, um den t*BRCA*m-Status zu bestätigen und um den *Score* für genomische Instabilität wie oben beschrieben zu bestimmen. Unter den nicht-t*BRCA*m-Patientinnen hatten 29 % (19 % der Gesamtpopulation) einen positiven GIS, prädefiniert in dieser Studie als zusammengesetzter *Score* ≥ 42. Wenn der t*BRCA*m-Status und ein positiver GIS kombiniert wurden, betrug der Anteil an Patientinnen mit HRD-positivem, HRD-negativem und unbekanntem HRD-Status in ihren Tumoren 48 %, 34 % bzw. 18 % der gesamten Patientenpopulation.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression, basierend auf der Bewertung durch den Prüfarzt unter Verwendung der modifizierten *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1, oder bis zum Tod. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder Tod (PFS2), Gesamtüberleben (OS), Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Krebstherapie oder Tod (TFST) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL). Die Beurteilung des Tumorstatus entsprechend RECIST 1.1 erfolgte zu Studienbeginn und danach alle 24 Wochen (CT/MRT in Woche 12 bei klinischer oder CA-125-Progression) über einen Zeitraum von bis zu 42 Monaten oder bis zur objektiven radiologischen Krankheitsprogression.

Die Studie erreichte in der ITT-Population den primären Endpunkt, indem eine statistisch signifikante Verbesserung des durch den Prüfarzt beurteilten PFS für Olaparib/Bevacizumab im Vergleich zu Placebo/Bevacizumab gezeigt wurde (HR 0,59; 95 %-KI 0,49–0,72, p < 0,0001 mit einem Median von 22,1 Monaten für Olaparib/Bevacizumab gegenüber 16,6 Monaten für Placebo/Bevacizumab). Dies war konsistent mit einer BICR-Analyse des PFS. Dennoch erzielten die als Biomarker-positiv definierten Patientinnen (t*BRCA*m, GIS, HRD-Status positiv definiert als t*BRCA*m und/oder GIS-positiv) den größten Nutzen.

Die finale Analyse des PFS2 (DCO 22. März 2020, 53 % Datenreife) in der Gesamtpopulation war statistisch signifikant (HR 0,78; 95 %-KI 0,64-0,95; p = 0,0125 mit einem Median von 36,5 Monaten für Olaparib/Bevacizumab vs. 32,6 Monate für Placebo/Bevacizumab). Daten zum Gesamtüberleben waren in der Gesamtpopulation und in den Biomarker-Subgruppen unreif. Sechzig Prozent (60 %) der Patientinnen im Olaparib/Bevacizumab-Arm und 74 % im Placebo/Bevacizumab-Arm erhielten eine nachfolgende Therapie und von

diesen Patientinnen erhielten 20 % im Olaparib/Bevacizumab-Arm bzw. 47 % im Placebo/Bevacizumab-Arm einen PARP-Inhibitor.

In der t*BRCA*m-Subgruppe wie randomisiert (241/806 Patientinnen) betrug das mediane PFS für den Olaparib/Bevacizumab-Arm 37,2 Monate vs. 22,0 Monate für den Placebo/Bevacizumab-Arm (HR = 0,34, 95 %-KI 0,23; 0,51) und für OS (DCO 22. März 2020) betrug die HR 0,68 (95 %-KI 0,40; 1,19).

Wirksamkeitsergebnisse der anderen Biomarker-Subgruppen-Analysen basierend auf retrospektiv getesteten Tumorproben sind in Tabelle 8 und Abbildung 7 auf Seite 17 dargestellt.

Adjuvante Behandlung von Keimbahn-BRCA-mutiertem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko
OlympiA

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib als adjuvante Behandlung bei Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn und HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die eine definitive lokale Behandlung und eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie abgeschlossen hatten, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen untersucht (OlympiA). Die Patienten mussten mindestens 6 Zyklen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie, die Anthracycline, Taxane oder beides enthielt, abgeschlossen haben. Eine vorhergehende Platintherapie gegen ein früheres Karzinom (z. B. Ovarialkarzinom) oder als adjuvante oder neoadjuvante Therapie beim Mammakarzinom war erlaubt. Patienten mit Mammakarzinom im Frühstadium und hohem Rezidivrisiko waren wie folgt definiert:

- Patienten, die zuvor eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten: Patienten mit entweder triple-negativem Mammakarzinom (*triple negative breast cancer,* TNBC) oder Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mussten zum Zeitpunkt der Operation ein invasives Residualkarzinom in der Brust und/oder in den resektierten Lymphknoten haben (*non-pathologic complete response*). Darüber hinaus mussten Hormonrezeptor-positive Patienten einen CPS&EG-*Score* ≥ 3 aufweisen basierend auf dem klinischen Stadium vor der Behandlung und dem pathologischen Stadium nach der Behandlung (*clinical and pathologic stage*, CPS), dem Östrogenrezeptor(ER)-Status und dem histologischen Grad, siehe Tabelle 9 auf Seite 17.
- Patienten, die zuvor eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten: Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mussten eine nodal-positive Erkrankung oder eine nodal-negative Erkrankung mit einem Primärtumor ≥ 2 cm gehabt haben; HR-positive, HER2-negative Patienten mussten zuvor ≥ 4 pathologisch bestätigte positive Lymphknoten haben.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder Olaparib 300 mg (2 × 150-mg-Tabletten) zweimal täglich (n = 921) oder Placebo (n = 915). Die Patienten wurden nach Hormonrezeptor-Status (HR-positiv/HER2-negativ versus TNBC), nach vorhergehender neoadjuvanter versus adjuvanter Chemotherapie und nach vorhergehender Platin-haltigen Therapie gegen das vorliegende Mammakarzinom stratifiziert (ja versus nein). Die Behandlung wurde bis zu ein Jahr lang oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt. Patienten mit HR-positiven Tumoren erhielten zudem eine endokrine Therapie.

Der primäre Endpunkt war das invasivkrankheitsfreie Überleben (*invasive disease free survival,* IDFS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs, wobei Rezidiv definiert ist als invasives lokoregionäres Rezidiv, Fernrezidiv, kontralaterales invasives Mammakarzinom, neues Karzinom oder Tod aufgrund jedweder Ursache. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren OS, Fernrezidivfreies Überleben (*distant disease free survival,* DDFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Nachweis des ersten Fernrezidivs beim Mammakarzinom), die Inzidenz neuer primärer kontralateraler Mammakarzinome (invasiv und nicht-invasiv), neues primäres Ovarialkarzinom, neues primäres Eileiterkarzinom und neues primäres Peritonealkarzinom sowie Patienten-berichtete Ergebnisse *(patient-reported outcomes,* PRO*)* anhand des FACIT-Fatigue- und des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens.

Tabelle 8 **Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für Patientinnen mit positivem Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) entweder definiert durch t*BRCA*m und/oder GIS bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinom-Patientinnen in PAOLA-1**

	t*BRCA*m*, [c] (n = 235)		GIS-positiv*, [d] (n = 152)		HRD-positiv* (n = 387)	
	Olaparib/ Bevacizumab	**Placebo/ Bevacizumab**	**Olaparib/ Bevacizumab**	**Placebo/ Bevacizumab**	**Olaparib/ Bevacizumab**	**Placebo/ Bevacizumab**
PFS, Beurteilung durch den Prüfarzt (46 % Datenreife) DCO 22. März 2019[a]						
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	44:158 (28)	52:77 (68)	43:97 (44)	40:55 (73)	87:255 (34)	92:132 (70)
Mediane Zeit (Monate)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
HR (95 %-KI)[b]	0,28 (0,19; 0,42)		0,43 (0,28; 0,66)		0,33 (0,25; 0,45)	
PFS2, Beurteilung durch den Prüfarzt (40 % Datenreife) DCO 22. März 2020						
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	44:158 (28)	37:77 (48)	41:97 (42)	33:55 (60)	85:255 (33)	70:132 (53)
Mediane Zeit (Monate)	NE	42,2	50,3	30,1	50,3	35,4
HR (95 %-KI)[b]	0,53 (0,34; 0,82)		0,60 (0,38; 0,96)		0,56 (0,41; 0,77)	
Interim OS (27 % Datenreife) DCO 22. März 2020						
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	31:158 (20)	23:77 (30)	30:97 (31)	19:55 (35)	61:255 (24)	42:132 (32)
Mediane Zeit (Monate)	NE	NE	NE	45,8	NE	NE
HR (95 %-KI)[b]	0,61 (0,36; 1,06)		0,84 (0,48; 1,52)		0,70 (0,47; 1,04)	

* Vorab geplante Subgruppe

[a] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen betrug der Anteil an Patientinnen, die nach 12 bzw. 24 Monaten progressionsfrei waren, 89 % bzw. 66 % für Olaparib/Bevacizumab versus 71 % bzw. 29 % für Placebo/Bevacizumab.

[b] Ein Wert < 1 bevorzugt Olaparib. Die Analyse wurde durchgeführt unter Verwendung des Cox-Regressions-Modells, stratifiziert nach dem Ergebnis der Erstlinientherapie beim *Screening* und dem t*BRCA*-Status beim *Screening*.

[c] t*BRCA*m-Status nach Myriad

[d] *Genomic instability score* (GIS) nach Myriad ≥ 42 (präspezifizierter *cut-off*)

KI Konfidenzintervall; HR Hazard Ratio; NE nicht erreicht

Abbildung 7 PAOLA-1: Kaplan-Meier-Plot des PFS bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom definiert als HRD-positiv in PAOLA-1 (46 % Datenreife – Beurteilung durch den Prüfarzt)

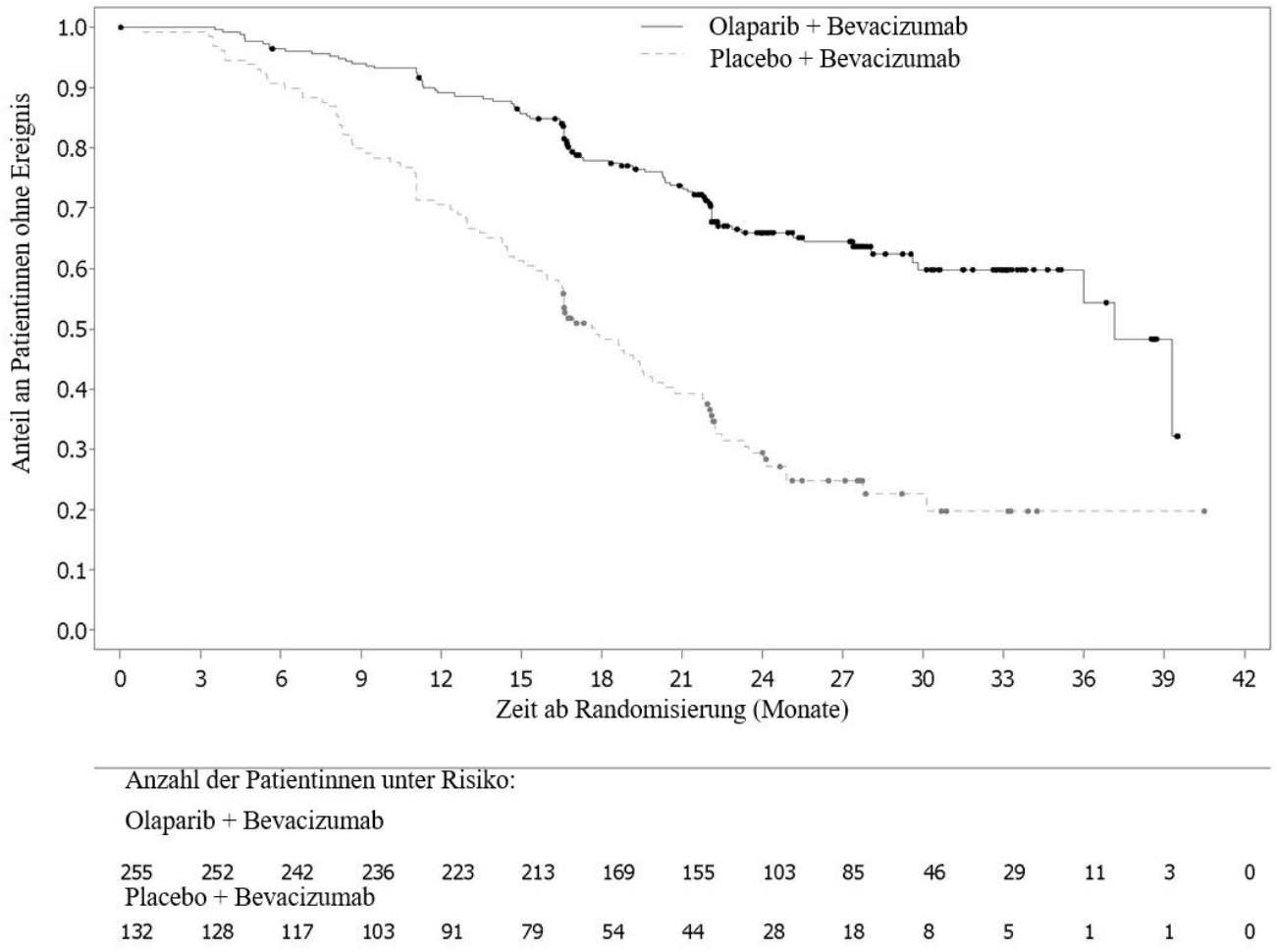


Tabelle 9 Stadium des frühen Mammakarzinoms, Rezeptor-Status und Einstufung des Grades als Anforderungen zum Einschluss in die Studie*

Stadium/Merkmal		Punkte
Klinisches Stadium (vor der Behandlung)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Pathologisches Stadium (nach der Behandlung)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Rezeptor-Status	ER-positiv	0
	ER-negativ	1
Nuklearer Grad	Nuklearer Grad 1 – 2	0
	Nuklearer Grad 3	1

* Ein Gesamtscore von ≥ 3 ist erforderlich für Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom.

Zum Nachweis der Eignung für die Studie wurde zentrale Testung durch Myriad oder, falls verfügbar, lokale g*BRCA*-Testung durchgeführt. Patienten, die auf Grundlage eines lokalen g*BRCA*-Testergebnisses in die Studie aufgenommen wurden, stellten eine Gewebeprobe zur retrospektiven konfirmatorischen Testung zur Verfügung. Von den 1836 in OlympiA aufgenommenen Patienten wurde bei 1623 der g*BRCA*m-Status durch zentrale Testung entweder prospektiv oder retrospektiv bestätigt.

Demografische und Baseline-Charakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen gut ausgewogen. Das mediane Alter betrug 42 Jahre. 67 % der Patienten waren Weiße, 29 % Asiaten und 2,6 % Schwarze. Zwei Patienten (0,2 %) im Olaparib-Arm und vier Patienten (0,4 %) im Placebo-Arm waren männlich. 61 % der Patientinnen waren prämenopausal. 89 % der Patienten hatten einen ECOG-*Performance*-Status von 0 und 11 % hatten einen ECOG PS von 1. 82 % der Patienten hatten TNBC und 18 % hatten eine HR-positive Erkrankung. 50 % der Patienten hatten zuvor eine neoadjuvante und 50 % hatten zuvor eine adjuvante Chemotherapie erhalten. 94 % der Patienten erhielten Anthracyclin und Taxan. Insgesamt 26 % der Patienten hatten zuvor eine Platin-haltige Therapie gegen das Mammakarzinom erhalten. In den Olaparib- bzw. Placebo-Armen erhielten 87 % bzw. 92 % der Patienten mit HR-positiver Erkrankung gleichzeitig eine endokrine Therapie. Insgesamt erhielten 89,5 % der Patienten mit HR-positiver Erkrankung eine endokrine Therapie, diese umfasste Letrozol (23,7 %), Tamoxifen (40,9 %), Anastrozol (17,2 %) oder Exemestan (14,8 %).

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, indem sie eine statistisch signifikante Verbesserung des IDFS im Olaparib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zeigte. 284 Patienten hatten IDFS-Ereignisse, das entsprach 12 % der Patienten im Olaparib-Arm (Fernrezidiv 8 %, lokal/regional 1,4 %, kontralaterales invasives Mammakarzinom 0,9 %, primäre maligne Zweittumoren außerhalb der Brust 1,2 %, Tod 0,2 %) und 20 % der Patienten im Placebo-Arm (Fernrezidiv 13 %, lokal/regional 2,7 %, kontralaterales invasives Mammakarzinom 1,3 %, primäre maligne Zweittumoren außerhalb der Brust 2,3 %, Tod 0 %). Es wurde ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung des DDFS im Olaparib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm beobachtet. Bei

der darauffolgenden geplanten OS-Analyse wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des OS im Olaparib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm beobachtet. Die Wirksamkeitsergebnisse im FAS sind in Tabelle 10 und in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt.

Siehe Tabelle 10 und Abbildung 8 sowie Abbildung 9 auf Seite 19

gBRCA1/2-mutiertes, HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom
Studie OlympiAD (D0819C00003)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib bei Patienten mit g*BRCA1/2*-Mutationen und einem HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinom wurden in einer randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie (OlympiAD) untersucht. In dieser Studie wurden 302 Patienten mit einer dokumentierten pathogenen oder vermutlich pathogenen g*BRCA*-Mutation im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Lynparza (300 mg [zwei 150-mg-Tabletten] zweimal täglich) oder eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Capecitabin 42 %, Eribulin 35 % oder Vinorelbin 17 %) bis zur Progression oder einer inakzeptablen Toxizität. Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen wurden entweder mittels eines Keimbahn-Tests im Blut über einen lokalen Test oder über eine zentrale Testung durch Myriad identifiziert. Eine Stratifizierung der Patienten erfolgte auf Basis der folgenden Merkmale: vorherige Chemotherapieregime bei metastasiertem Mammakarzinom (ja/nein), Hormonrezeptor(HR)-positiv versus triple-negativ (TNBC), vorherige Platintherapie bei Mammakarzinom (ja/nein). Primärer Endpunkt war das PFS, beurteilt durch eine verblindete, unabhängige, zentrale Auswertung (*blinded independent central review, BICR*) unter Verwendung von RECIST 1.1. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte schlossen PFS2, OS, objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) und HRQoL ein.

Die Patienten mussten eine Behandlung mit einem Anthrazyklin (außer kontraindiziert) und einem Taxan entweder im (neo) adjuvanten oder metastasierten *Setting* erhalten haben. Patienten mit HR+ (ER- und/oder PgR-positiven) Tumoren mussten mindestens eine endokrine Therapie (adjuvant oder bei Metastasen) erhalten haben und unter dieser Therapie eine Krankheitsprogression erfahren haben, oder eine Erkrankung aufweisen, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes nicht für eine endokrine Therapie infrage kam. Eine vorherige Platintherapie bei metastasiertem Mammakarzinom war erlaubt, sofern es während der Therapie zu keiner Krankheitsprogression gekommen war und im (neo)adjuvanten *Setting*, sofern die letzte Dosis mindestens 12 Monate vor der Randomisierung gegeben wurde. Eine vorhergehende Behandlung mit einem PARP-Inhibitor, einschließlich Olaparib, war nicht erlaubt.

Demografie- und Baseline-Charakteristika waren im Allgemeinen ausgewogen zwischen dem Olaparib-Arm und dem Vergleichsarm (siehe Tabelle 11 auf Seite 19).

Als nachfolgende Therapie erhielten 0,5 % bzw. 8 % der Patienten im Olaparib-Arm bzw. im Vergleichsarm einen PARP-Inhibitor; 29 % bzw. 42 % der Patienten erhielten nachfolgend eine Platintherapie.

Für mit Olaparib-behandelte Patienten wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS, dem primären Wirksamkeitsendpunkt, verglichen mit den Patienten des Vergleichsarms gezeigt (siehe Tabelle 12 auf Seite 20 und Abbildung 10 auf Seite 21).

In allen präspezifizierten Patienten-Subgruppen wurden konsistente Ergebnisse verzeichnet (siehe Abbildung 11 auf Seite 21). Die Subgruppen-Analysen zeigten einen PFS-Vorteil für Olaparib im Vergleich zum Vergleichsarm sowohl für die TNBC-Patienten-Subgruppe (HR 0,43; 95 %-KI: 0,29–0,63, n = 152) als auch für die HR+-Patienten-

Tabelle 10 Wirksamkeitsergebnisse für die adjuvante Behandlung von Patienten mit Keimbahn-*BRCA*-mutiertem Mammakarzinom im Frühstadium in der OlympiA-Studie

	Olaparib 300 mg bd (N = 921)	Placebo (N = 915)
IDFS (15 % Datenreife) – DCO 27. März 2020		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
HR (99,5 %-KI)[a]	0,58 (0,41; 0,82)	
p-Wert (zweiseitig)[b]	0,0000073	
Prozentualer Anteil (95 %-KI) der Patienten mit invasiv-krankheitsfreiem Überleben nach 3 Jahren[c]	86 (83, 88)	77 (74, 80)
DDFS (13 % Datenreife) – DCO 27. März 2020		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	89:921 (10)	152:915 (17)
HR (99,5 % KI)[a]	0,57 (0,39; 0,83)	
p-Wert (zweiseitig)[b]	0,0000257	
Prozentualer Anteil (95 %-KI) der Patienten mit Fernrezidiv-freiem Überleben nach 3 Jahren[c]	88 (85, 90)	80 (77, 83)
OS (10 % Datenreife) – DCO 12. Juli 2021		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	75:921 (8)	109:915 (12)
HR (98,5 %-KI)[a]	0,68 (0,47; 0,97)	
p-Wert (zweiseitig)[b]	0,0091	
Prozentualer Anteil (95 %-KI) der nach 3 Jahren noch lebenden Patienten[c]	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Prozentualer Anteil (95 %-KI) der nach 4 Jahren noch lebenden Patienten[c]	90 (87, 92)	86 (84, 89)

[a] Basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressions-Modell bedeutet ein Wert < 1 ein geringeres Risiko unter Olaparib im Vergleich zum Placeboarm.
[b] p-Wert aus einem stratifizierten *Log-Rank-Test*.
[c] Die prozentualen Anteile werden anhand von KM-Schätzern berechnet.
bd = zweimal täglich; KI = Konfidenzintervall; DDFS = Fernrezidiv-freies Überleben (*distant disease free survival*); IDFS = invasiv-krankheitsfreies Überleben (*invasive disease free survival*); KM = Kaplan-Meier; OS = Gesamtüberleben.

Abbildung 8 Kaplan-Meier-Plot für das IDFS bei adjuvanter Behandlung von Patienten mit Keimbahn-*BRCA*-mutiertem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko in der OlympiA-Studie

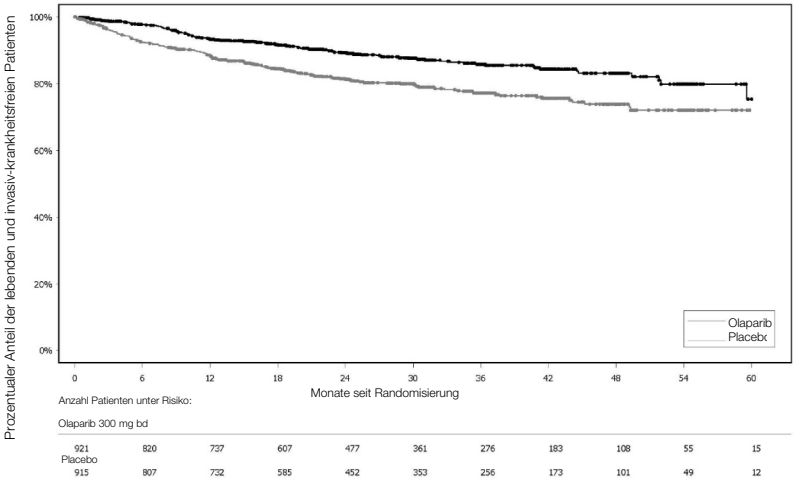


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Plot für OS bei adjuvanter Behandlung von Patienten mit Keimbahn-*BRCA*-mutiertem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko in der OlympiA-Studie

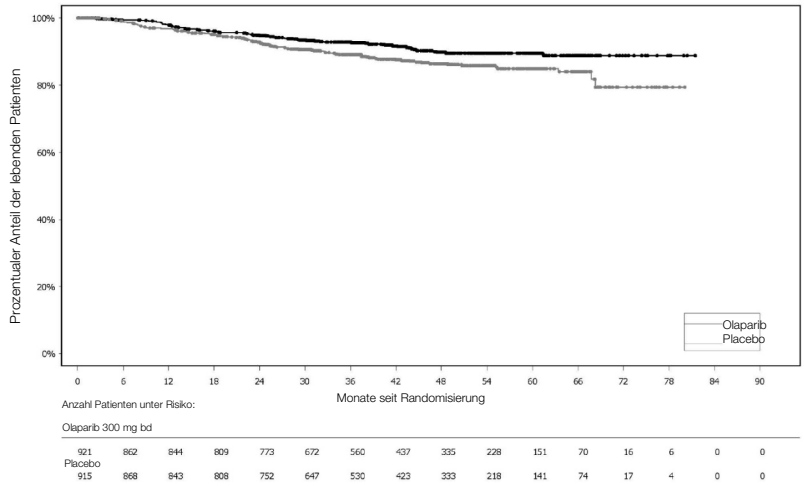


Tabelle 11 Demografie- und Baseline-Charakteristika von Patienten der OlympiAD-Studie

	Olaparib 300 mg bd n = 205	**Chemotherapie n = 97**
Alter - Jahre (Median)	44	45
Geschlecht (%)		
Frauen	200 (98)	95 (98)
Männer	5 (2)	2 (2)
Ethnische Herkunft (%)		
Kaukasier	134 (65)	63 (65)
Asiaten	66 (32)	28 (29)
Andere	5 (2)	6 (6)
ECOG-*Performance*-Status (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Allgemeine Klassifizierung der Erkrankung		
Metastasiert	205 (100)	97 (100)
Lokal fortgeschritten	0	0
Neu diagnostiziertes metastasiertes Mammakarzinom (%)	26 (13)	12 (12)
Hormonrezeptor-Status (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
g*BRCA*-Mutations-Typ (%)		
g*BRCA1*	117 (57)	51 (53)
g*BRCA2*	84 (41)	46 (47)
g*BRCA1* und g*BRCA2*	4 (2)	0
≥ 2 Metastasenlokalisationen (%)	159 (78)	72 (74)
Metastasenlokalisationen (%)		
Ausschließlich Knochen	16 (8)	6 (6)
Andere	189 (92)	91 (94)
Messbare Erkrankung, beurteilt durch BICR (%)	167 (81)	66 (68)
Progrediente Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (%)	159 (78)	73 (75)
Tumor-Grad bei Diagnose		
Gut differenziert (G1)	5 (2)	2 (2)
Mäßig differenziert (G2)	52 (25)	23 (24)
Schlecht differenziert (G3)	108 (53)	55 (57)
Undifferenziert (G4)	4 (2)	0
Nicht beurteilbar (GX)	27 (13)	15 (16)
Fehlend	9 (4)	2 (2)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 20

Subgruppe (HR 0,82; 95 %-KI: 0,55 – 1,26, n = 150).

In einer *post-hoc*-Analyse der Subgruppe von Patienten, die während der Chemotherapie (keine Platintherapie) nicht progredient waren, betrug das mediane PFS im Olaparib-Arm (n = 22) 8,3 Monate (95 %-KI 3,1 – 16,7) und 2,8 Monate (95 %-KI 1,4 – 4,2) im Chemotherapie-Arm (n = 16) mit einer HR von 0,54 (95 %-KI 0,24 – 1,23). Die Patientenzahl ist jedoch zu gering, um aussagekräftige Schlussfolgerungen in Bezug auf die Wirksamkeit für diese Subgruppe zu ziehen.

Sieben männliche Patienten wurden randomisiert (5 im Olaparib-Arm und 2 im Vergleichsarm). Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse hatte ein Patient im Olaparib-Arm ein bestätigtes partielles Ansprechen mit einer Dauer des Ansprechens von 9,7 Monaten. Im Vergleichsarm gab es kein bestätigtes Ansprechen.

Siehe Abbildung 12 auf Seite 22

Die OS-Analyse von Patienten ohne vorherige Chemotherapie gegen das metastasierte Mammakarzinom zeigte mit einer HR von 0,45 (95 %-KI 0,27 – 0,77) einen Vorteil für diese Subgruppe, während für die Subgruppe mit weiteren Therapielinien die HR die 1 schnitt.

Erhaltungstherapie nach Erstlinienbehandlung bei Keimbahn-BRCA-mutiertem metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas:
POLO-Studie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib als Erhaltungstherapie wurden in einer randomisierten (3:2), doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie an 154 Patienten mit Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas hatten, untersucht. Die Patienten erhielten entweder Lynparza 300 mg (2 × 150-mg-Tabletten) zweimal täglich (n = 92) oder Placebo (n = 62) bis zur radiologisch nachgewiesenen Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die Erkrankung durfte während einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient sein; die Patienten mussten mindestens 16 Wochen lang eine kontinuierliche Platin-haltige Behandlung erhalten haben. Die Platintherapie konnte danach jederzeit aufgrund inakzeptabler Toxizität abgesetzt und die Behandlung mit den übrigen Arzneimitteln gemäß dem geplanten Regime bzw. bis zur inakzeptablen Toxizität infolge der anderen Komponente(n) fortgeführt werden. Patienten, die das vollständige Platin-haltige Chemotherapie-Regime bis zur Progression vertrugen, blieben in dieser Studie unberücksichtigt. Die Erhaltungstherapie wurde im Zeitraum von 4 bis 8 Wochen nach der letzten Dosis der Komponente(n) der Erstlinien-Chemotherapie begonnen, sofern kein Nachweis einer Progression vorlag und Toxizitäten aufgrund vorheriger Antikrebstherapien auf CTCAE-Grad 1 zurückgegangen waren, mit Ausnahme von Alopezie, peripherer Neuropathie des Grades 3 und einem Hb-Wert ≥ 9 g/dl.

Fortsetzung der Tabelle

	Olaparib 300 mg bd n = 205	Chemotherapie n = 97
Anzahl vorherige Chemotherapie-Linien für metastasiertes Mammakarzinom (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Vorherige Platin-haltige Therapie (%)	55 (27)	21 (22)
nur im (neo)adjuvanten *Setting*	12 (6)	6 (6)
nur metastasiertes *Setting*	40 (20)	14 (14)
im (neo)adjuvanten und metastasierten *Setting*	3 (1)	1 (1)
Vorherige Anthrazyklin-Behandlung		
im (neo)adjuvanten *Setting*	169 (82)	76 (78)
metastasiertes *Setting*	41 (20)	16 (17)
Vorherige Taxan-Behandlung		
im (neo)adjuvanten *Setting*	146 (71)	66 (68)
metastasiertes *Setting*	107 (52)	41 (42)
Vorherige Anthrazyklin- und Taxan-Behandlung	204 (99,5)	96 (99)

Tabelle 12 Zusammenfassung der Hauptergebnisse für die Wirksamkeit bei Patienten mit g*BRCA1/2*-mutiertem, HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom in der OlympiAD-Studie

	Olaparib 300 mg bd	Chemotherapie
PFS (77 % Datenreife) – DCO 09. Dezember 2016		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Mediane Zeit (Monate) (95 %-KI)	7,0 (5,7–8,3)	4,2 (2,8–4,3)
HR (95 %-KI)	0,58 (0,43–0,80)	
p-Wert (2-seitig)[a]	p = 0,0009	
PFS2 (65 % Datenreife) – DCO 25. September 2017[b]		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Mediane Zeit (Monate) (95 %-KI)	12,8 (10,9–14,3)	9,4 (7,4–10,3)
HR (95 %-KI)	0,55 (0,39–0,77)	
p-Wert (2-seitig)[a]	p = 0,0005	
OS (64 % Datenreife) – DCO 25. September 2017		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Mediane Zeit (Monate) (95 %-KI)	19,3 (17,2–21,6)[c]	17,1 (13,9–21,9)
HR (95 %-KI)	0,90 (0,66–1,23)	
p-Wert (2-seitig)[a]	p = 0,5131	
Bestätigte ORR – DCO 09. Dezember 2016		
Anzahl Patienten mit objektivem Ansprechen: Gesamtanzahl Patienten mit messbarer Erkrankung (%)	87:167 (52)[d]	15:66 (23)
95 %-KI	44,2–59,9	13,3–35,7
DOR – DCO 09. Dezember 2016		
Median, Monate (95 %-KI)	6,9 (4,2; 10,2)	7,9 (4,5; 12,2)

[a] Basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.
[b] *Post-hoc*-Analyse.
[c] Die mediane Nachbeobachtungszeit der zensierten Patienten betrug 25,3 Monate für Olaparib versus 26,3 Monate für den Vergleichsarm.
[d] Bestätigtes Ansprechen (durch BICR) war definiert als dokumentiertes Ansprechen (CR/PR), bestätigt durch wiederholte Bildgebung mindestens 4 Wochen nach dem Besuch, an dem das Ansprechen erstmals festgestellt wurde. Im Olaparib-Arm sprachen 8 % der Patienten mit messbarer Erkrankung vollständig an versus 1,5 % der Patienten des Vergleichsarms; 74/167 (44 %) der Patienten im Olaparib-Arm sprachen partiell an versus 14/66 (21 %) Patienten des Chemotherapie-Arms. In der TNBC-Patienten-Subgruppe betrug die bestätigte ORR 48 % (41/86) im Olaparib-Arm und 12 % (4/33) im Vergleichsarm. In der HR+-Patienten-Subgruppe betrug die bestätigte ORR 57 % (46/81) im Olaparib-Arm und 33 % (11/33) im Vergleichsarm.

bd Zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; DOR: *Duration of Response* (Dauer des Ansprechens); DCO: *Data cut off* (Datenschnitt); HR: Hazard-Ratio; HR+: Hormonrezeptor positiv; ORR: *Objective response rate* (objektive Ansprechrate); OS: *Overall survival* (Gesamtüberleben); PFS: *Progression-free survival* (progressionsfreies Überleben); PFS2: *Time to second progression or death* (Zeit bis zur zweiten Progression oder Tod); TNBC: triple-negativer Brustkrebs.

Einunddreißig Prozent (31 %) der Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn wurden durch vorangegangene lokale Testergebnisse und 69 % der Patienten mittels zentraler Testung identifiziert. Im Olaparib-Arm wiesen 32 % der Patienten eine *BRCA1*-Mutation in der Keimbahn, 64 % eine *BRCA2*-Mutation in der Keimbahn und 1 % sowohl *BRCA1*- als auch *BRCA2*-Mutationen in der Keimbahn auf. Im Placebo-Arm wiesen 26 % der Patienten eine *BRCA1*-Mutation in der Keimbahn, 73 % eine *BRCA2*-Mutation in der Keimbahn und kein Patient sowohl *BRCA1*- als auch *BRCA2*-Mutationen in der Keimbahn auf. Der *BRCA*m-Status aller Patienten, die unter Verwendung vorangegangener lokaler Testergebnisse identifiziert worden waren, wurde durch zentrale Testung bestätigt, sofern dort Proben zur Verfügung standen. Achtundneunzig Prozent (98 %) der Patienten wiesen eine pathogene Mutation und 2 % eine vermutlich pathogene Mutation auf. *Large Rearrangements* in den *BRCA1/2*-Genen wurden bei 5,2 % (8/154) der randomisierten Patienten nachgewiesen.

Demografie- und Baseline-Charakteristika waren im Allgemeinen ausgewogen zwischen dem Olaparib-Arm und dem Placebo-Arm. Das mediane Alter betrug in beiden Armen 57 Jahre; 30 % der Patienten im Olaparib-Arm waren ≥ 65 Jahre verglichen mit 20 % im Placebo-Arm. Achtundfünfzig Prozent (58 %) der Patienten im Olaparib-Arm und 50 % der Patienten im Placebo-Arm waren männlich. Im Olaparib-Arm waren 89 % der Patienten Weiße und 11 % waren Nichtweiße; im Placebo-Arm waren 95 % der Patienten Weiße und 5 % waren Nichtweiße. Die meisten Patienten hatten einen ECOG-*Performance*-Status von 0 (71 % im Olaparib-Arm und 61 % im Placebo-Arm). Insgesamt wiesen 72 % der Patienten vor Beginn der Chemotherapie Metastasen in der Leber, 10 % Metastasen in der Lunge und 50 % Metastasen an anderen Stellen auf. Die mediane Zeit von Erstdiagnose bis zu Randomisierung betrug in beiden Armen 6,9 Monate (Bereich 3,6 bis 38,4 Monate).

Insgesamt erhielten 75 % der Patienten FOLFIRINOX mit einer medianen Anzahl von 9 Zyklen (Bereich 4-61); 8 % erhielten FOLFOX oder XELOX, 4 % erhielten GEMOX und 3 % erhielten Gemcitabin plus Cisplatin; die verbleibenden 10 % der Patienten erhielten andere Chemotherapie-Regime. Die Dauer der Erstlinien-Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung betrug 4 bis 6 Monate, > 6 bis < 12 Monate bzw. ≥ 12 Monate bei 77 %, 19 % bzw. 4 % der Patienten im Olaparib-Arm und bei 80 %, 17 % bzw. 3 % der Patienten im Placebo-Arm, wobei die Zeit von der letzten Dosis der Komponente(n) der Erstlinien-Chemotherapie bis zum Beginn der Studienbehandlung in beiden Armen ungefähr 1 Monat betrug. Als bestes Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie zeigten 7 % der Olaparib-Patienten und 5 % der Placebo-Patienten ein vollständiges Ansprechen, 44 % der Olaparib-Patienten und 44 % der Placebo-Patienten sprachen partiell an und 49 % der Olaparib-Patienten und 50 % der Placebo-Patienten

Abbildung 10 OlympiAD: Kaplan-Meier-Plot für PFS gemäß BICR bei Patienten mit g*BRCA1/2*-mutiertem, HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom (77 % Datenreife) DCO 9. Dezember 2016

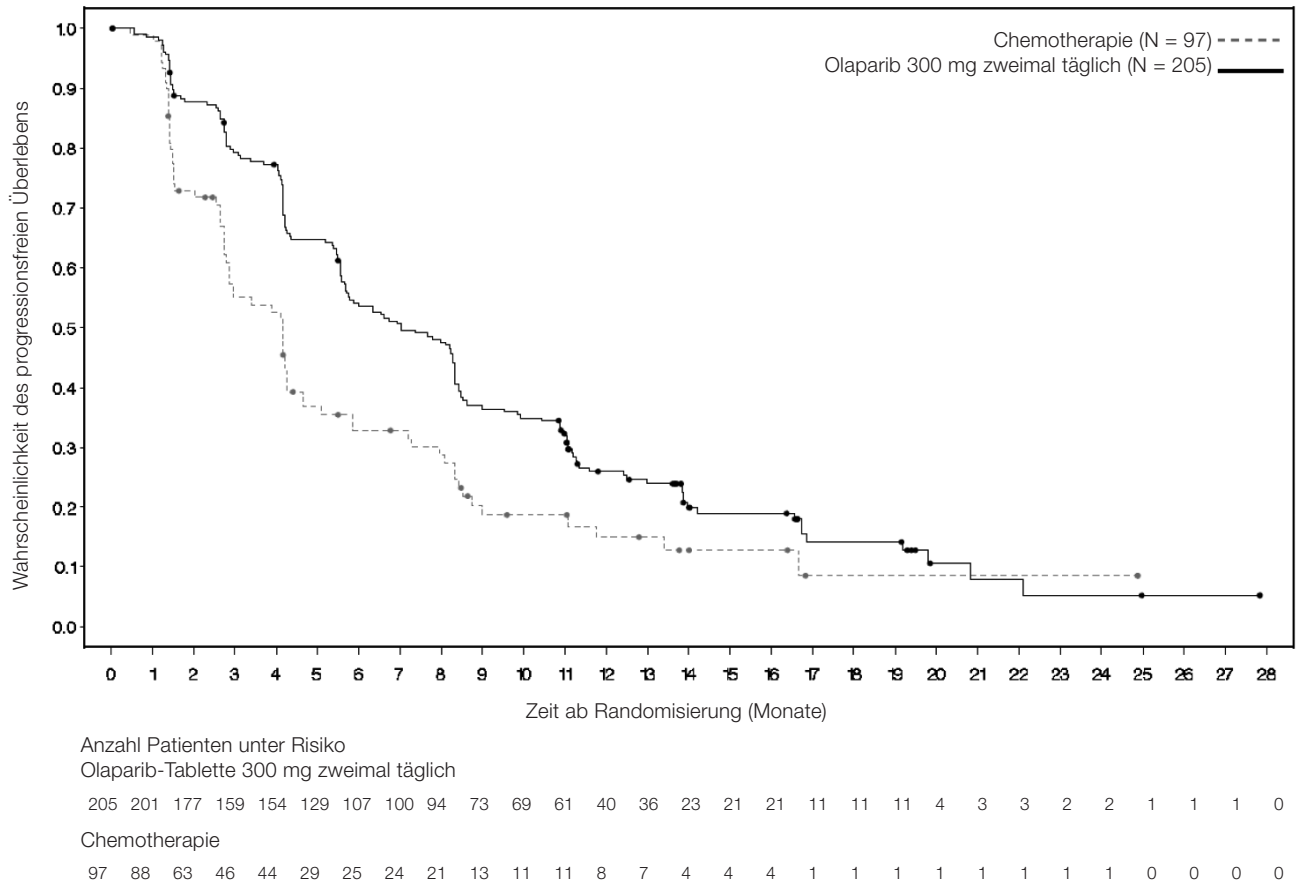
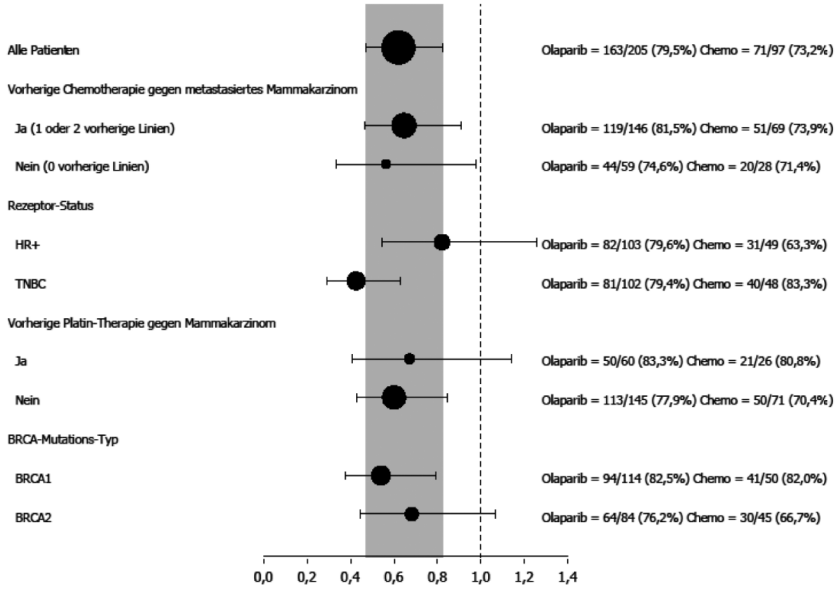


Abbildung 11 PFS (BICR), *Forest-Plot* mit präspezifizierten Subgruppen



zeigten eine stabile Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde eine messbare Erkrankung bei 85 % bzw. 84 % der Patienten im Olaparib- bzw. Placebo-Arm berichtet. Die mediane Zeit vom Beginn der Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie bis zur Randomisierung betrug 5,7 Monate (Bereich 3,4 bis 33,4 Monate).

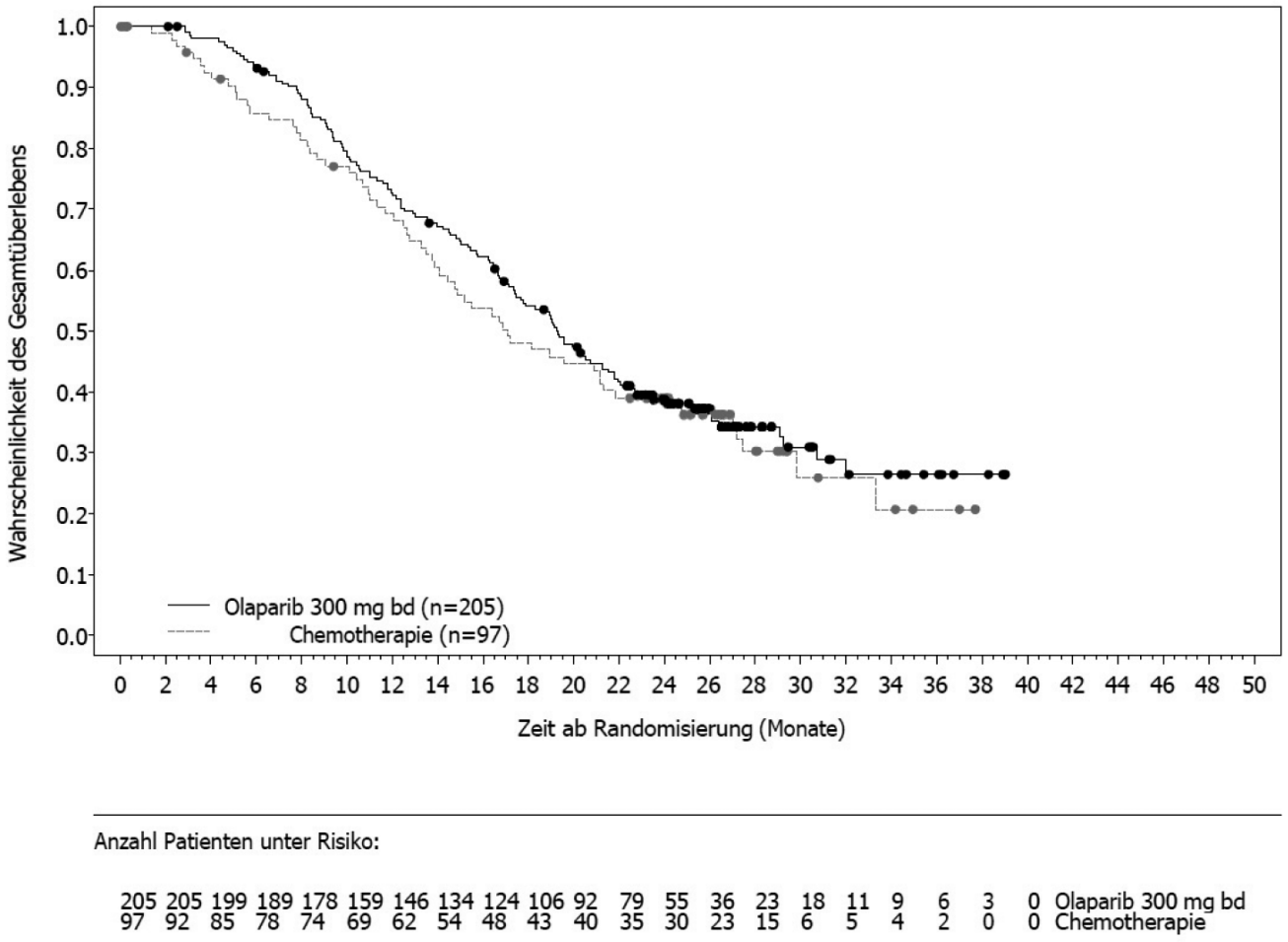
Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse erhielten 33 % der Patienten im Olaparib-Arm und 13 % im Placebo-Arm weiterhin Studienmedikation. Neunundvierzig Prozent (49 %) der Patienten im Olaparib-Arm und 74 % im Placebo-Arm erhielten eine Folgetherapie. Zweiundvierzig Prozent (42 %) der Patienten im Olaparib-Arm und 55 % im Placebo-Arm erhielten eine Platin-haltige Folgetherapie. Ein Prozent (1 %) der Patienten im Olaparib-Arm und 15 % im Placebo-Arm erhielten einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie. Von den 33 (36 %) bzw. 28 (45 %) der Patienten, die eine erste Platin-haltige Folgetherapie erhielten, wurde im Olaparib- bzw. im Placebo-Arm bei 8 vs. 6 Patienten eine stabile Erkrankung berichtet, während 1 vs. 2 Patienten ein Ansprechen zeigten.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression, beurteilt durch ein BICR unter Verwendung der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1, die zur Beurteilung von Patienten ohne Nachweis einer Erkrankung modifiziert wurden, oder bis zum Tod. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben (OS), die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder Tod (PFS2), die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Antikrebstherapie oder Tod (TFST), objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DoR), Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL).

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS für Olaparib im Vergleich zu Placebo (Tabelle 13). Die BICR-Beurteilung des PFS war mit der Beurteilung durch den Prüfarzt konsistent.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse für das OS betrug der Prozentsatz an Patienten,

Abbildung 12 OlympiAD: Kaplan-Meier-Plot für OS von Patienten mit g*BRCA1/2*-mutiertem HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom (64 % Datenreife) DCO 25. September 2017



die noch lebten und nachbeobachtet wurden, 28 % im Olaparib-Arm und 18 % im Placebo-Arm.

Siehe Tabelle 13 sowie Abbildung 13 und Abbildung 14 auf Seite 23

BRCA1/2-mutiertes metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom: PROfound-Studie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib wurde bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie untersucht. Die Studie beurteilte die Wirksamkeit von Lynparza im Vergleich zu einer neuen hormonellen Substanz (*new hormonal agent*, NHA), wahlweise Enzalutamid oder Abirateronacetat, welche vom Prüfarzt bestimmt wurde.

Bei den Patienten musste es nach vorangegangener NHA-Therapie zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms und/oder CRPC zur Krankheitsprogression gekommen sein. Für den Einschluss in Kohorte A mussten die Patienten pathogene oder vermutlich pathogene Mutationen entweder in *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genen aufweisen. Patienten mit *ATM*-Mutationen wurden ebenfalls in Kohorte A randomisiert, aber ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis konnte für diese Subpopulation der Patienten nicht gezeigt werden. Patienten

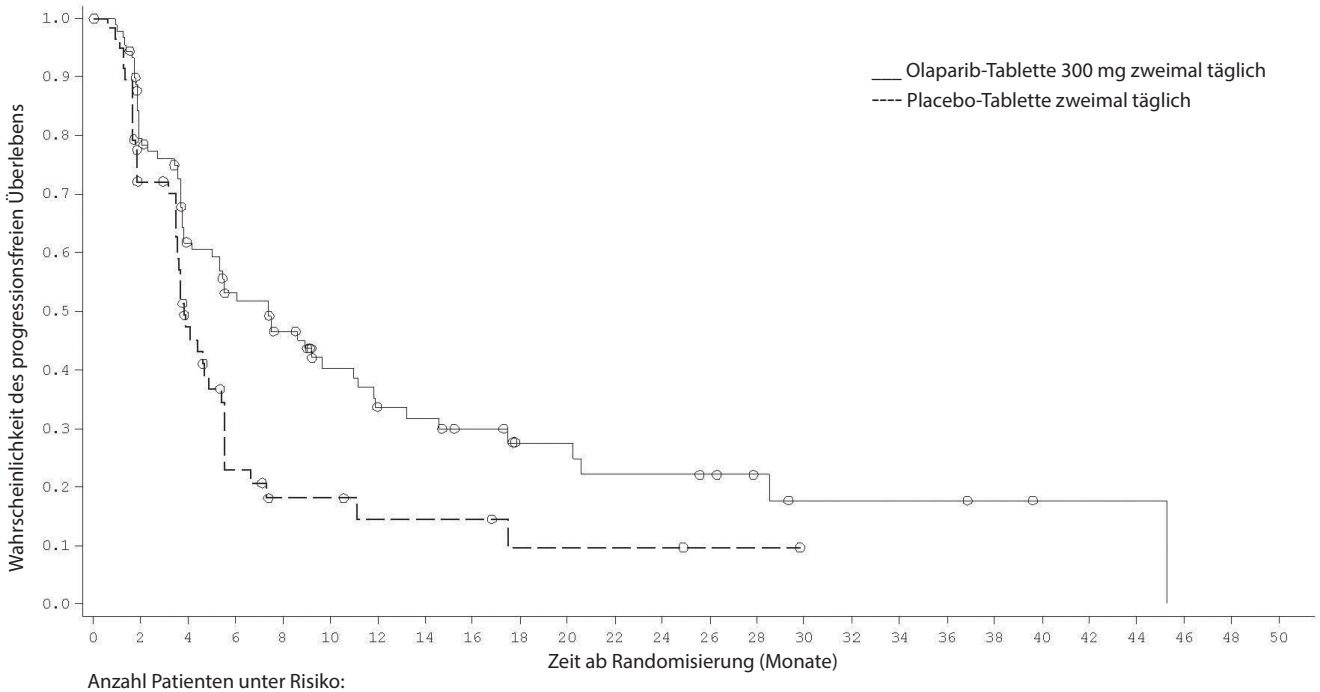
Tabelle 13 Wirksamkeitsergebnisse für Patienten mit g*BRCA*m metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas in der POLO-Studie

	Olaparib 300 mg bd	Placebo
PFS (68 % Datenreife)[a, b] (BICR, DCO 15. Januar 2019)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Mediane Zeit, Monate (95 %-KI)	7,4 (4,14 – 11,01)	3,8 (3,52 – 4,86)
HR (95 %-KI)[c, d]	0,53 (0,35 – 0,82)	
p-Wert (2-seitig)	p = 0,0038	
OS (70 % Datenreife)[e] (DCO 21. Juli 2020)		
Anzahl Ereignisse/Gesamtanzahl Patienten (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Mediane Zeit (Monate) (95 %-KI)	19,0 (15,28 – 26,32)	19,2 (14,32 – 26,12)
HR (95 %-KI)[d]	0,83 (0,56 – 1,22)	
p-Wert (2-seitig)	p = 0,3487	

[a] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen betrug der Anteil an Patienten, die nach 12 bzw. 24 Monaten lebten und progressionsfrei waren, 34 % bzw. 22 % für Olaparib vs. 15 % bzw. 10 % für Placebo.
[b] Für PFS betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für zensierte Patienten 9,1 Monate im Olaparib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[c] Ein Wert < 1 bevorzugt Olaparib.
[d] Die Analyse wurde mittels Log-Rank-Test durchgeführt.
[e] Für OS betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für zensierte Patienten 31,3 Monate im Olaparib-Arm und 23,9 Monate im Placebo-Arm.

bd zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio;* OS: *Overall survival* (Gesamtüberleben); PFS: *Progression-free survival* (Progressionsfreies Überleben).

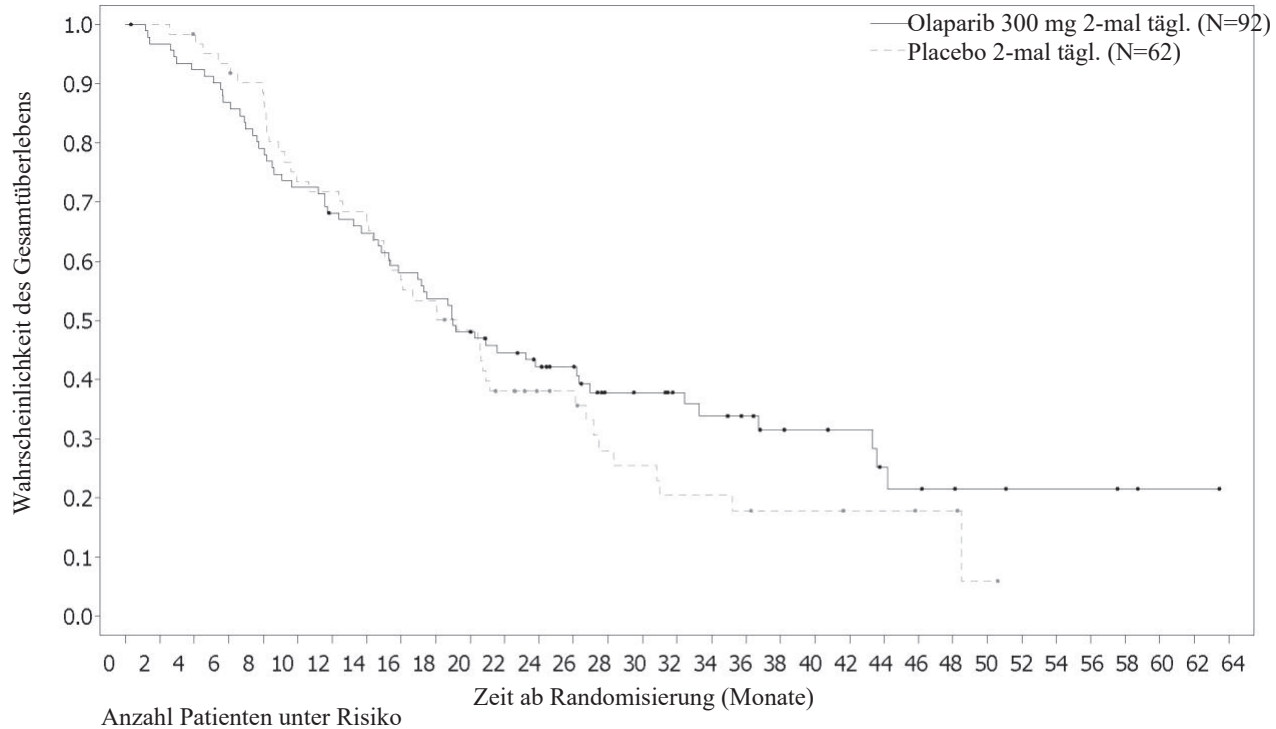
Abbildung 13 POLO: Kaplan-Meier-Plot für PFS von Patienten mit g*BRCA*m metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas (68 % Datenreife – BICR, DCO 15. Januar 2019)



Anzahl Patienten unter Risiko:

Olaparib-Tablette 300 mg zweimal täglich	92	69	50	41	34	24	18	17	14	10	10	8	8	7	5	3	3	3	3	2	1	1	1	0
Placebo-Tablette zweimal täglich	62	39	23	10	6	6	4	4	4	2	2	2	2	1	1	0								

Abbildung 14 POLO: Kaplan-Meier-Plot für OS von Patienten mit g*BRCA*m metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas (70 % Datenreife, DCO 21. Juli 2020)



Anzahl Patienten unter Risiko

Olaparib 300 mg zweimal täglich	92	88	84	79	72	66	61	58	52	48	43	38	34	31	23	22	19	17	15	12	11	10	7	6	5	4	3	3	3	2	1	1	0
Placebo zweimal täglich	62	62	60	57	53	44	43	40	34	32	28	21	17	16	11	10	8	8	7	6	6	5	5	4	4	1	0	0	0	0	0	0	0

mit Mutationen in anderen Genen wurden in Kohorte B randomisiert.

In dieser Studie wurden 387 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Olaparib (300 mg [2 × 150-mg-Tablette] zweimal täglich) oder das Vergleichspräparat. In Kohorte A waren 245 Patienten (162 Olaparib und 83 Vergleichspräparat) und in Kohorte B waren 142 Patienten (94 Olaparib und 48 Vergleichspräparat). Die Patienten wurden stratifiziert nach vorangegangener Anwendung von Taxanen und nach Vorliegen einer messbaren Erkrankung. Die Therapie wurde bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. Patienten, die für das Vergleichspräparat randomisiert wurden, erhielten die Möglichkeit, nach bestätigter radiologischer BICR-Progression auf Olaparib zu wechseln. Patienten, in deren Tumoren *BRCA1*m- oder *BRCA2*m-Mutationen festgestellt wurden, wurden basierend auf prospektiver zentraler Testung eingeschlossen, mit Ausnahme von 3 Patienten die basierend auf einem lokalen Testergebnis eingeschlossen wurden. Von den 160 Patienten in der PROfound-Studie mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation wurden 114 Patienten retrospektiv getestet, um zu bestimmen, ob die identifizierte *BRCA1/2*-Mutation ihren Ursprung in der Keimbahn hatte oder somatischen Ursprungs war. Innerhalb dieser Patientengruppe wurden 63 *BRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn-Blutprobe identifiziert, wodurch ermittelt wurde, dass der Ursprung in der Keimbahn war. Die verbliebenen 51 Patienten hatten eine im Tumor nachgewiesene *BRCA1/2*-Mutation, die in der Keimbahn-Blutprobe nicht nachgewiesen wurde, womit die *BRCA1/2*-Mutation somatischen Ursprungs war. Für die verbliebenen 46 Patienten ist unbekannt, ob der Ursprung somatisch oder in der Keimbahn war.

Demografie- und Baseline-Charakteristika waren für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen zwischen Olaparib- und Vergleichsarm insgesamt gut ausgewogen. Das mediane Alter betrug 68 Jahre bzw. 67 Jahre im Olaparib- bzw. im Vergleichsarm. Die vorangegangene Therapie im Olaparib-Arm war 71 % Taxane, 41 % Enzalutamid, 37 % Abirateronacetat und 20 % sowohl Enzalutamid als auch Abirateronacetat. Die vorangegangene Therapie im Vergleichsarm war 60 % Taxane, 50 % Enzalutamid, 36 % Abirateronacetat und 14 % sowohl Enzalutamid als auch Abirateronacetat. Achtundfünfzig Prozent (58 %) der Patienten im Olaparib-Arm und 55 % im Vergleichsarm hatten bei Eintritt in die Studie eine messbare Erkrankung. Der Anteil der Patienten mit Metastasen in den Knochen, in Lymphknoten, in den Atemwegen und in der Leber betrug im Olaparib-Arm jeweils 89 %, 62 %, 23 % bzw. 12 % und im Vergleichsarm jeweils 86 %, 71 %, 16 % bzw. 17 %. Die meisten Patienten hatten in beiden Behandlungsarmen den ECOG-*Performance*-Status 0 oder 1 (93 %). Die Schmerzscores bei Baseline (BPI-SF stärkste Schmerzen) betrugen 0 – < 2 (52 %), 2 – 3 (10 %) oder > 3 (34 %) im Olaparib-Arm und 0 – < 2 (45 %), 2 – 3 (7 %) oder > 3 (45 %) im Vergleichsarm. Der mediane PSA-Wert bei Baseline betrug 57,48 µg/l im Olaparib-Arm und 103,95 µg/l im Vergleichsarm.

Der primäre Endpunkt der Studie war das radiologisch progressionsfreie Überleben (*radiological progression free survival*, rPFS) in Kohorte A, beurteilt durch BICR unter Verwendung von RECIST 1.1 (Weichteilgewebe) sowie durch die *Prostate Cancer Working Group* (PCWG3) (Knochen). Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die objektive Ansprechrate (ORR), bestätigt durch BICR, rPFS durch BICR, die Zeit bis zur Schmerzprogression (*time to pain progression*, TTPP) und das Gesamtüberleben (OS).

Die Studie zeigte in Kohorte A eine statistisch signifikante Verbesserung beim durch BICR beurteilten rPFS und in der finalen OS-Analyse für Olaparib gegenüber dem Vergleichsarm.

Die Ergebnisse für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen sind in Tabelle 14 dargestellt. Für *BRCA1/2*m-Patienten gab es eine statistisch signifikante Verbesserung beim durch BICR beurteilten rPFS für den Olaparib-Arm vs. den Arm mit NHA nach Wahl des Prüfarztes. Die finale OS-Analyse zeigte für *BRCA1/2*-Patienten eine nominal statistisch signifikante Verbesserung des OS für Patienten randomisiert auf Lynparza vs. den Vergleichsarm.

Siehe Tabelle 14, Abbildung 15 und Abbildung 16 auf Seite 25

Therapie von Patienten im mCRPC-Erstlinien-Setting

PROpel

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib wurden bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie untersucht, in der die Wirksamkeit von Lynparza (300 mg [2 × 150-mg-Tabletten] zweimal täglich) in Kombination mit Abirateron (1000 mg [2 × 500-mg-Tabletten] einmal täglich) gegenüber einem Vergleichsarm mit Placebo plus Abirateron bewertet wurde. In beiden Armen erhielten die Patienten zusätzlich Prednison oder Prednisolon 5 mg zweimal täglich.

In die Studie wurden 796 Patienten randomisiert (1:1-Randomisierung; 399 erhielten Olaparib/Abirateron und 397 erhielten Placebo/Abirateron), bei denen ein histologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata sowie eine Metastasierung nachgewiesen worden waren, und die im mCRPC-*Setting* therapienaiv bezüglich einer vorherigen Chemotherapie oder eines NHA waren. Metastasierung war definiert als mindestens eine dokumentierte metastasierte Läsion entweder in einem Knochen- oder in einem CT/MRT-Scan. Eine Behandlung mit NHAs (mit Ausnahme von Abirateron) vor dem mCRPC-Stadium war erlaubt, sofern es während der Therapie nicht zu einer PSA-Progression (klinisch oder radiologisch) gekommen war und die Therapie mindestens 12 Monate vor der Randomisierung beendet wurde. Eine Therapie mit Antiandrogenen der ersten Generation (z. B. Bicalutamid, Nilutamid, Flutamid) war ebenfalls erlaubt, sofern eine Auswaschzeit von 4 Wochen eingehalten wurde. Eine Behandlung mit Docetaxel war im Rahmen einer neoadjuvanten/adjuvanten Therapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sowie im Stadium des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) erlaubt, solange während oder unmittelbar nach einer solchen Therapie keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression auf-

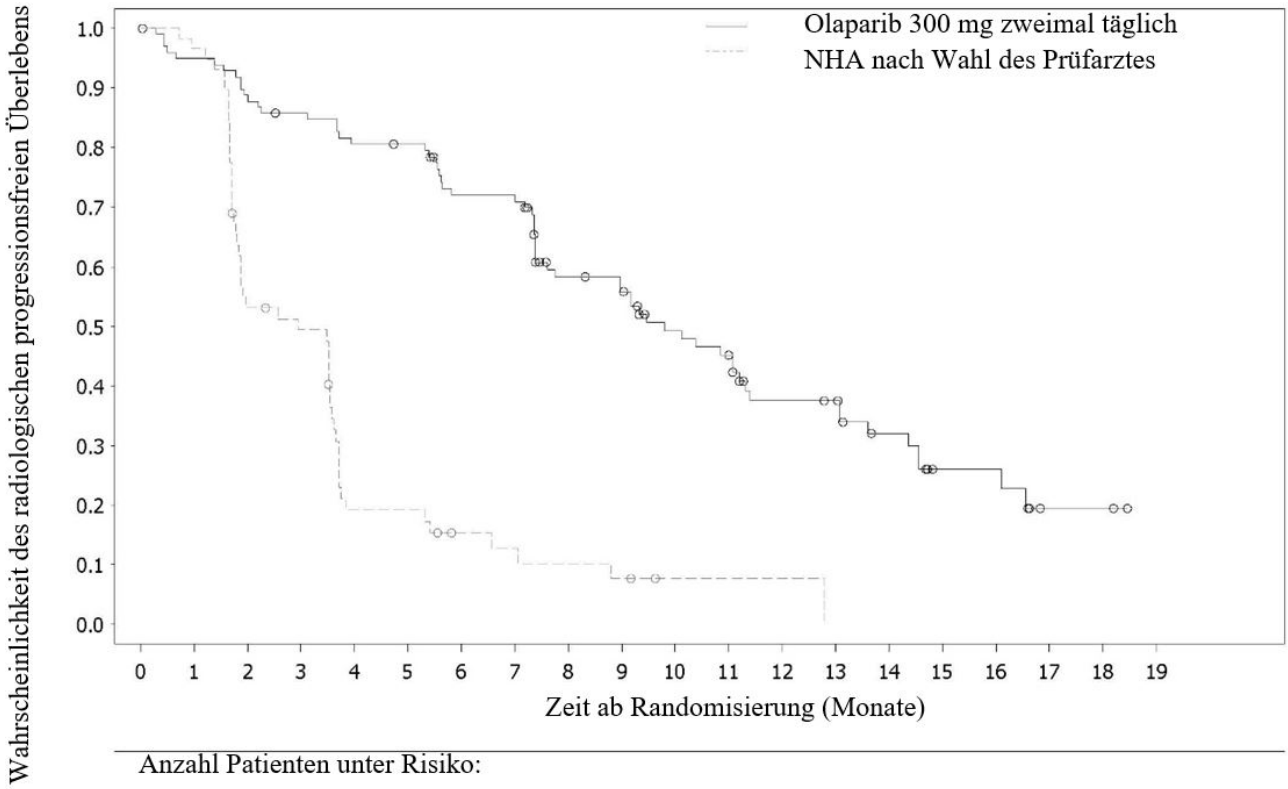
Tabelle 14 Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für Patienten mit *BRCA1/2*-mutiertem mCRPC in der PROfound-Studie

	Olaparib 300 mg bd (N = 102)	NHA nach Wahl des Prüfarztes (N = 58)
rPFS durch BICR[a,b,c] DCO 4. Juni 2019		
Anzahl Ereignisse/Gesamtanzahl Patienten (%)	62:102 (61)[c]	51:58 (88) [c]
Medianes rPFS (95 %-KI) [Monate]	9,8 (7,6; 11,3)	3,0 (1,8; 3,6)
HR (95 %-KI)[d]	0,22 (0,15; 0,32)	
Bestätigte ORR durch BICR		
Anzahl Patienten mit objektivem Ansprechen/ Gesamtanzahl Patienten mit messbarer Erkrankung bei Baseline (%)	25:57 (44)	0:33 (0)
Odds Ratio (95 %-KI)	NB (NB; NB)	
OS DCO 20. März 2020		
Anzahl Ereignisse/Gesamtanzahl Patienten (%)	53:102 (52)	41:58 (71)
Median OS (95 %-KI) [Monate]	20,1 (17,4; 26,8)	14,4 (10,7; 18,9)
HR (95 %-KI)	0,63 (0,42; 0,95)	

[a] Nicht kontrolliert auf Multiplizität.
[b] rPFS 71 % Datenreife
[c] Das HR mit dem 95 %-KI wurde mittels einer Cox-Regression berechnet unter Adjustierung für die Variablen Behandlung, weiteren Faktoren und der Interaktion zwischen Behandlung und weiteren Faktoren.

bd zweimal täglich; BICR verblindete, unabhängige, zentrale Auswertung; KI Konfidenzintervall; HR Hazard Ratio; NB nicht berechenbar; NHA *new hormonal agent*; ORR objektive Ansprechrate; OS Gesamtüberleben; rPFS radiologisch progressionsfreies Überleben

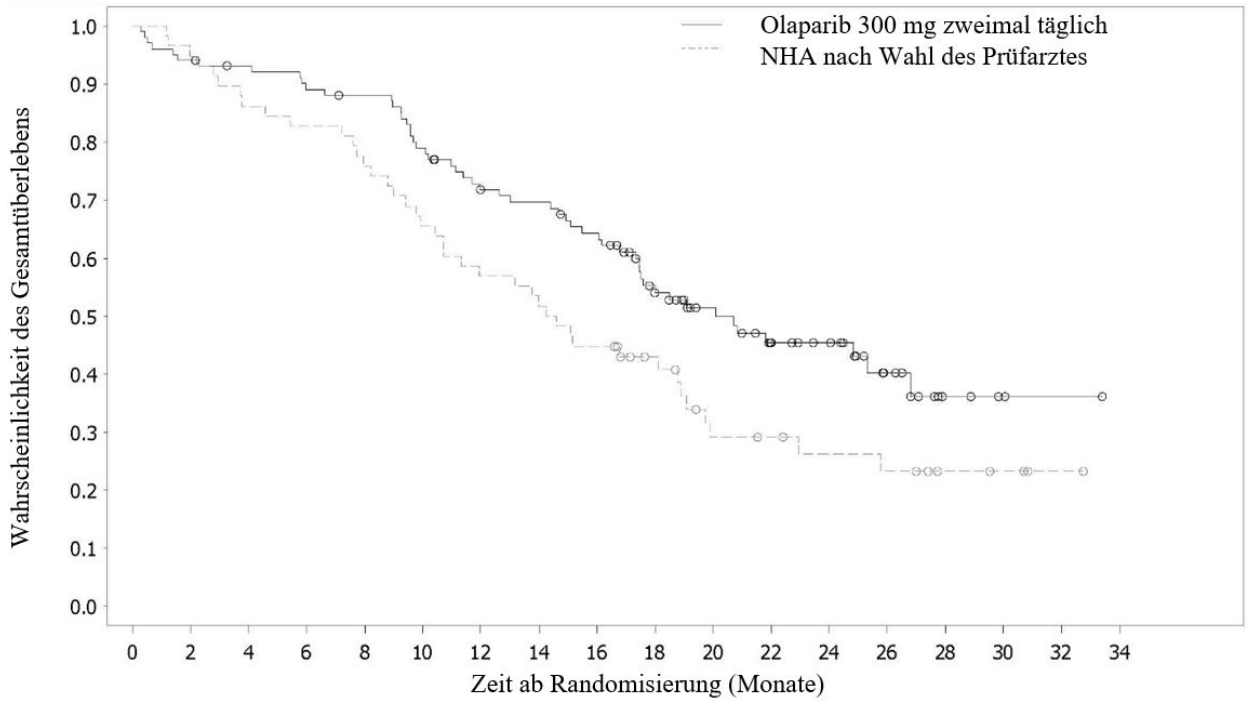
Abbildung 15 ***BRCA1/2*m-Patienten: Kaplan-Meier-Plot für rPFS (nach BICR)**



Anzahl Patienten unter Risiko:

Olaparib 300 mg zweimal täglich	102	93	87	83	78	77	67	66	48	45	36	33	23	22	16	8	8	2	2	0
NHA nach Wahl des Prüfarztes	58	56	30	27	10	10	6	5	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 16 ***BRCA1/2*m-Patienten: Kaplan-Meier-Plot für OS**



Anzahl Patienten unter Risiko:

Olaparib 300 mg zweimal täglich	102	96	93	89	87	78	68	66	60	46	35	27	22	12	4	2	1	0
NHA nach Wahl des Prüfarztes	58	55	50	48	44	38	33	30	26	20	12	11	9	8	5	3	1	0

traten. Alle Patienten erhielten ein GnRH-Analogon oder hatten sich einer bilateralen Orchiektomie unterzogen. Die Patienten wurden stratifiziert nach Metastasen (nur Knochen, viszeral oder andere) und Docetaxel-Therapie im mHSPC-Stadium (ja oder nein). Die Therapie wurde bis zur radiologischen Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt.

Demografische und Baseline-Charakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgewogen. Das mediane Alter der Patienten betrug 69 Jahre und die Mehrheit (71 %) der Patienten waren in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre. Einhundertneunundachtzig Patienten (24 %) hatten im mHSPC-Stadium eine vorherige Therapie mit Docetaxel erhalten. Insgesamt hatten 434 (55 %) der Patienten Knochenmetastasen (Metastasen im Knochen und keine anderen Fernmetastasen), 105 (13 %) Patienten hatten viszerale Metastasen (Fernmetastasen im Weichgewebe in einem Organ, z. B. Leber, Lunge) und 257 (32 %) Patienten hatten andere Metastasen (dies konnte beispielsweise Patienten umfassen mit Metastasen in Knochen und fernen Lymphknoten oder Patienten, bei denen nur ferne Lymphknoten betroffen waren). In beiden Armen hatten die meisten Patienten (70 %) den ECOG-*Performance*-Status 0. In der Olaparib-Gruppe waren 103 (25,8 %) Patienten und in der Placebo-Gruppe 80 (20,2 %) Patienten symptomatisch. Symptomatische Patienten waren charakterisiert durch einen *Score* von ≥ 4 beim Item #3 des *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) und/oder Opiat-Gebrauch bei Baseline.

Der Einschluss der Patienten basierte nicht auf dem Biomarker-Status. Der HRR-Gen-Mutationsstatus wurde retrospektiv durch ctDNA- und Tumorgewebe-Tests beurteilt, um die Kontinuität des Behandlungseffekts der FAS-Population zu bewerten. Von den getesteten Patienten wurden 198 bzw. 118 mittels ctDNA bzw. Tumorgewebe als HRRm bewertet. Die Verteilung der HRRm-Patienten war zwischen den beiden Armen gut ausgewogen.

Der primäre Endpunkt war das rPFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur radiologischen Progression basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt unter Verwendung der RECIST) 1.1 und der PCWG-3-Kriterien (Knochen). Der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Weitere sekundäre Endpunkte umfassten PFS2, TFST und HRQoL.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, indem sie eine statistisch signifikante Verbesserung des Risikos für eine radiologische Krankheitsprogression oder Tod für Olaparib/Abirateron im Vergleich zu Placebo/Abirateron basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt nachwies, mit HR 0,66; 95 %-KI 0,54; 0,81; p < 0,0001; medianes rPFS 24,8 Monate im Olaparib/Abirateron-Arm vs. 16,6 Monate im Placebo/Abirateron-Arm. Die Beurteilung des rPFS durch den Prüfarzt wurde durch eine verblindete, unabhängige, zentrale, radiologische (BICR-)Kontrolle unterstützt. Die Sensitivitätsanalyse des rPFS durch BICR stimmte mit der Prüfarzt-basierten Analyse überein: HR 0,61; 95 %-KI 0,49; 0,74; p < 0,0001; medianes rPFS 27,6 Monate im Olaparib/Abirateron-Arm vs. 16,4 Monate im Placebo/Abirateron-Arm.

Die Ergebnisse der Subgruppen waren konsistent mit den Gesamtergebnissen für Olaparib/Abirateron im Vergleich zu Placebo/Abirateron in allen vordefinierten Subgruppen, einschließlich der Patienten mit oder ohne Taxan-Vorbehandlung im mHSPC-Stadium, Patienten mit unterschiedlicher metastasierter Erkrankung bei Studienbeginn (nur Knochen vs. viszeral vs. andere) und Patienten mit oder ohne HRRm (Abbildung 19 auf Seite 29).

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 15, Tabelle 16 auf Seite 27 und Abbildung 17 und Abbildung 18 auf Seite 28 zusammengestellt.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lynparza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung des Ovarialkarzinoms (mit Ausnahme von Rhabdomyosarkomen und Keimzelltumoren) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Olaparib bei der 300-mg-Dosierung in Tablettenform wird durch eine apparente Plasma-Clearance von ~ 7 l/h charakterisiert, ein apparentes Verteilungsvolumen von ~ 158 l und eine terminale Halbwertszeit von 15 Stunden. Bei Mehrfachdosierung wurde eine AUC-Anreicherung von 1,8 beobachtet und die PK schien in einem geringen Ausmaß zeitabhängig zu sein.

Resorption
Nach einer oralen Anwendung von Olaparib in Tablettenform (2 × 150 mg) vollzieht sich die Resorption rasch mit mittleren Spitzenplasmakonzentrationen, die typischerweise 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht werden.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verlangsamte die Rate (t_{max} verzögert um 2,5 Stunden und C_{max} reduziert um ca. 21 %), beeinträchtigte das Ausmaß der Resorption von Olaparib jedoch nicht signifikant (AUC erhöhte sich um 8 %). Demzufolge kann Lynparza unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung
Die *in vitro*-Plasmaproteinbindung beträgt ungefähr 82 % bei 10 µg/ml, was ungefähr C_{max} entspricht.

In vitro war die humane Plasmaproteinbindung von Olaparib dosisabhängig; die gebundene Fraktion betrug ungefähr 91 % bei 1 µg/ml und reduzierte sich auf 82 % bei 10 µg/ml und auf 70 % bei 40 µg/ml. In Lösungen von gereinigtem Eiweiß betrug die an Albumin gebundene Olaparib-Fraktion unabhängig von den Olaparib-Konzentrationen ca. 56 %. Bei Verwendung des gleichen *Assays* betrug die an saures Alpha-1-Glykoprotein gebundene Fraktion 29 % bei 10 µg/ml mit der Tendenz einer abnehmenden Bindung bei höheren Konzentrationen.

Biotransformation
In vitro waren CYP3A4/5 nachweislich die Enzyme, die hauptsächlich für den Metabolismus von Olaparib verantwortlich sind (siehe Abschnitt 4.5).

Nach oraler Gabe von ^{14}C-Olaparib an Patientinnen machte unverändertes Olaparib den Hauptanteil der im Plasma zirkulierenden Radioaktivität aus (70 %). Dies war auch die Hauptkomponente, die sowohl im Urin als auch in den Fäzes gefunden wurde

Tabelle 15 Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für die Behandlung von Patienten mit mCRPC in der PROpel-Studie

	Olaparib/ Abirateron N = 399	Placebo/ Abirateron N = 397
rPFS (Beurteilung durch den Prüfarzt) (50 % Datenreife) (DCO 30. Juli 2021)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	168:399 (42,1)	226:397 (56,9)
Mediane Zeit (95 %-KI) (Monate)	24,8 (20,5; 27,6)	16,6 (13,9; 19,2)
HR (95 %-KI)[a]	0,66 (0,54; 0,81)	
p-Wert[b]	< 0,0001	
Zwischenanalyse OS (40 % Datenreife) (DCO 14. März 2022)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	148:399 (37,1)	171:397 (43,1)
Mediane Zeit (95 %-KI) (Monate)	NB (NB; NB)	NB (NB; NB)
HR (95 %-KI)[a]	0,83 (0,66; 1,03)	
p-Wert[b]	p = 0,1126	
% lebende Patienten nach 36 Monaten (95 %-KI)[c]	57,1 (50,6; 63,0)	51,6 (45,5; 57,3)

[a] HR und KI wurden unter Verwendung eines Cox-Regressions-Modells berechnet, adjustiert für die in der primären Pooling-Strategie gewählten Variablen: Metastasen, Docetaxel-Therapie im mHSPC-Stadium. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Ein HR-Wert < 1 bevorzugt Olaparib 300 mg bd.
[b] Der zweiseitige p-Wert wurde anhand eines Log-Rank-Tests berechnet, der nach den gleichen in der primären Pooling-Strategie ausgewählten Variablen stratifiziert wurde.
[c] Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

Tabelle 16 rPFS-Subgruppen-Analyse gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt – PROpel (DCO 30. Juli 2021)

	Olaparib/ Abirateron	Placebo/ Abirateron
Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt		
Aggregierte HRRm-Subgruppen-Analysen [a]		
HRRm	**N = 111**	**N = 115**
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	43:111 (38,7)	73:115 (63,5)
Median (Monate)	NB	13,86
Hazard Ratio (95 %-KI) [b]	0,50 (0,34; 0,73)	
Non-HRRm	**N = 279**	**N = 273**
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	119:279 (42,7)	149:273 (54,6)
Median (Monate)	24,11	18,96
Hazard ratio (95 %-KI) [b]	0,76 (0,60; 0,97)	
Aggregierte *BRCA*m-Subgruppen-Analysen [a]		
***BRCA*m**	**N = 47**	**N = 38**
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	14:47 (29,8)	28:38 (73,7)
Median (Monate)	NB	8,38
Hazard Ratio (95 %-KI) [b]	0,23 (0,12; 0,43)	
Non-*BRCA*m	**N = 343**	**N = 350**
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patienten (%)	148:343 (43,1)	194:350 (55,4)
Median (Monate)	24,11	18,96
Hazard Ratio (95 %-KI) [b]	0,76 (0,61; 0,94)	

[a] Aggregierte Subgruppen wurden von ctDNA- und gewebebasierten Gruppierungen abgeleitet.

[b] Die Analyse wurde unter Verwendung eines Cox-Regressions-Modells mit Termen für die Behandlungsgruppe, den Subgruppenfaktor sowie die Interaktion von Behandlung und Subgruppe durchgeführt. Das Konfidenzintervall wurde mittels *Profile-Likelihood*-Methode berechnet. Eine HR < 1 bevorzugt Olaparib 300 mg zweimal täglich.

(15 % bzw. 6 % der Dosis). Olaparib wird extensiv verstoffwechselt. Die Verstoffwechselung war hauptsächlich auf Oxidationsreaktionen zurückzuführen, wobei eine Anzahl der entstandenen Komponenten danach einer Glukuronid- bzw. Sulfatkonjugation ausgesetzt waren. Im Plasma, im Urin und in den Fäzes wurden jeweils bis zu 20, 37 und 20 Metaboliten nachgewiesen, wobei deren Hauptanteil < 1 % der dosierten Substanz repräsentierte. Ein Piperazin-3-ol-Anteil mit geöffnetem Ring und zwei monooxygenierte Metaboliten (jeder ~ 10 %) waren die beiden hauptsächlich zirkulierenden Komponenten, wobei einer der monooxygenierten Metaboliten auch der Hauptmetabolit in den Exkrementen war (6 % bzw. 5 % der Radioaktivität im Urin und in den Fäzes).

In vitro führte Olaparib zu einer geringen/keiner Hemmung von UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 oder der CYP-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 2E1. Es ist nicht davon auszugehen, dass es ein klinisch signifikanter zeitabhängiger Inhibitor eines dieser CYP-Enzyme ist. Olaparib inhibierte UGT1A1 *in vitro*, PBPK-Simulationen lassen jedoch darauf schließen, dass dies keine klinische Bedeutung hat. *In vitro* ist Olaparib ein Substrat für den Effluxtransporter P-gp, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass dies eine klinische Bedeutung hat (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro-Daten zeigen außerdem, dass Olaparib kein Substrat für OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP oder MRP2 ist, und dass es kein Inhibitor von OATP1B3, OAT1 oder MRP2 ist.

Elimination
Nach einer Einmalgabe von ^{14}C-Olaparib wurden ~ 86 % der dosierten Radioaktivität innerhalb einer 7-tägigen Sammelperiode zurückgewonnen, davon ~ 44 % im Urin und ~ 42 % in den Fäzes. Der Hauptanteil des Materials wurde als Metaboliten ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen
In populationsbasierten PK-Analysen waren Patientenalter, Geschlecht, Körpergewicht, Tumorlokalisation oder ethnische Herkunft (einschließlich weißer und japanischer Patienten) keine signifikanten Kovariaten.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) war, verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion, die AUC um 24 % und die C_{max} um 15 % erhöht. Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosis-Anpassung von Lynparza erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) war, verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion, die AUC um 44 % und die C_{max} um 26 % erhöht. Für Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird eine Anpassung der Lynparza-Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen keine Daten vor.

Beeinträchtigung der Leberfunktion
Verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A) die AUC um 15 % und C_{max} um 13 % erhöht und bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation B) ist die AUC um 8 % erhöht und C_{max} um 13 % verringert. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Anpassung der Lynparza-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Für Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche
Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Olaparib bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mehrfachdosen-Toxizität
Im Rahmen von Mehrfachdosen-Toxizitätsstudien mit Ratten und Hunden von bis zu 6 Monaten Dauer wurden tägliche orale Olaparib-Dosen gut vertragen. Das hauptsächliche Zielorgan in Bezug auf Toxizität war bei beiden Spezies das Knochenmark mit damit verbundenen Veränderungen der peripheren hämatologischen Parameter. Diese Veränderungen waren innerhalb von 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung reversibel. Bei Ratten wurden auch minimale degenerative Effekte auf den Gastrointestinaltrakt beobachtet. Diese Befunde traten unterhalb der humantherapeutischen Exposition auf. Studien mit humanen Knochenmarkszellen zeigten in *ex-vivo-Assays* ebenfalls, dass die direkte Exposition gegenüber Olaparib zur Toxizität in Knochenmarkszellen führen kann.

Genotoxizität
Olaparib zeigte kein mutagenes Potenzial, war aber *in vitro* in Säugetierzellen klastogen. Bei oraler Gabe an Ratten induzierte Olaparib Mikronuclei im Knochenmark. Diese Klastogenität ist konsistent mit der bekannten Pharmakologie von Olaparib und weist auf eine potenzielle Genotoxizität beim Menschen hin.

Karzinogenität
Karzinogenitätsstudien wurden mit Olaparib nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität
Im Rahmen einer Fertilitätsstudie mit weiblichen Ratten, bei der Ratten den Wirkstoff bis zur Implantation erhielten, wurde zwar bei einigen Tieren ein verlängerter Sexualzyklus beobachtet, das Paarungsverhalten und die Trächtigkeitsrate waren aber nicht beeinträchtigt. Es zeigte sich jedoch eine leichte Reduktion des embryo-fetalen Überlebens.

Abbildung 17 PROpel: Kaplan-Meier-Plot für rPFS (Beurteilung durch den Prüfarzt)

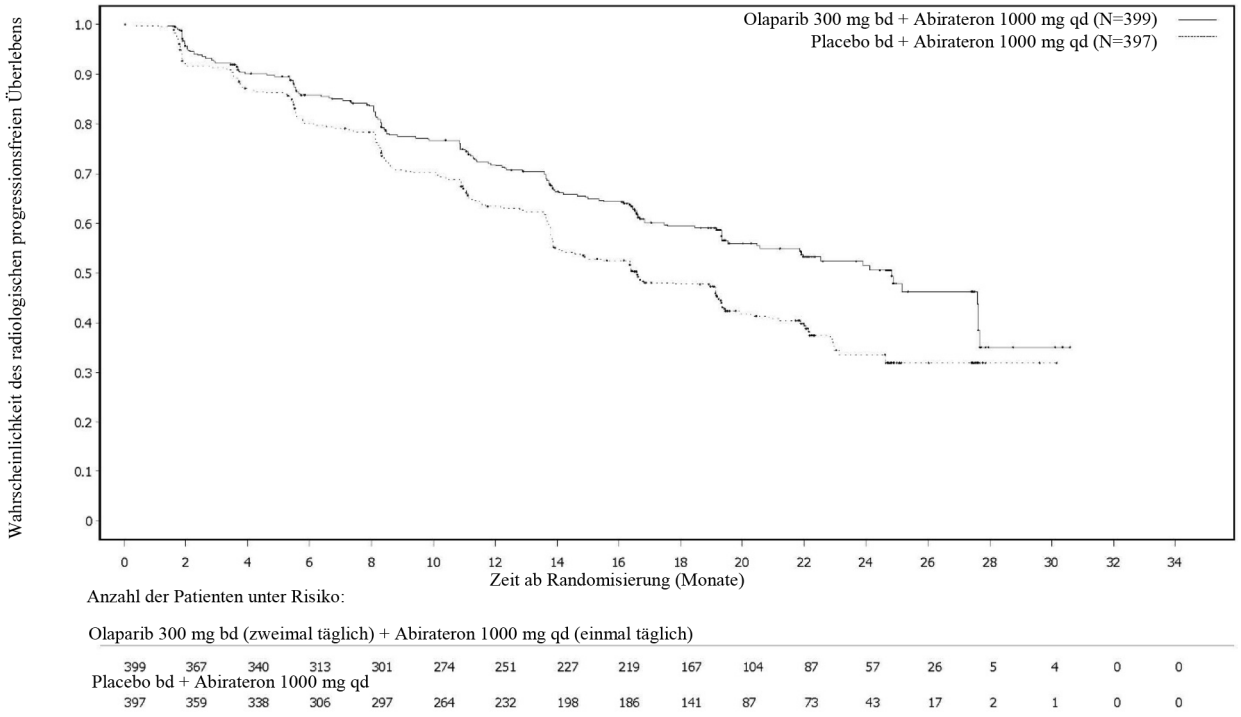
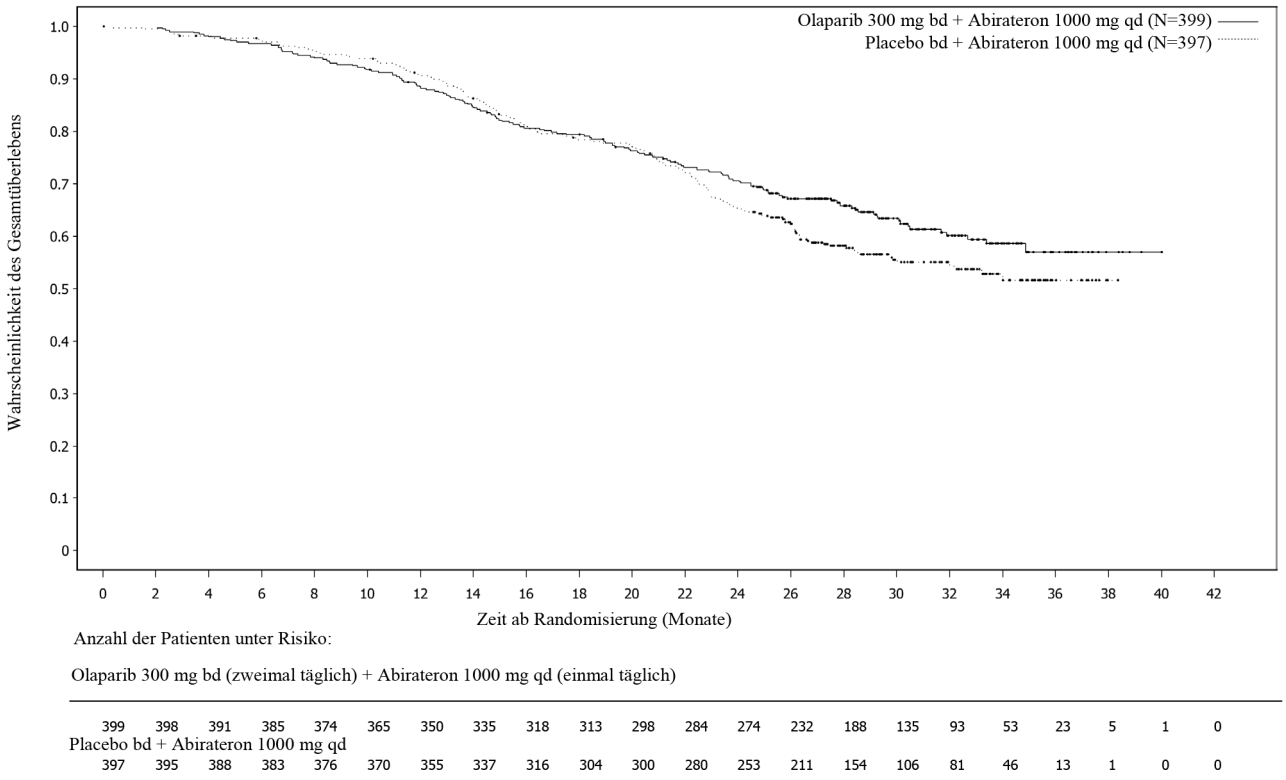


Abbildung 18 PROpel: Kaplan-Meier-Plot für OS



Im Rahmen von Studien zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten und in Dosen, die keine signifikante Toxizität beim Muttertier induzierten, führte Olaparib zu einem reduzierten embryo-fetalen Überleben, zu einem reduzierten fetalen Gewicht und zu fetalen Entwicklungsanomalien, einschließlich schwerer Fehlbildungen der Augen (z. B. Anophthalmus, Mikrophthalmus), Fehlbildungen der Wirbelsäule/Rippen sowie viszeraler und skelettaler Anomalien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Copovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mannitol (Ph. Eur.)
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Filmüberzug
Hypromellose
Macrogol (400)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 150-mg-Tabletten)

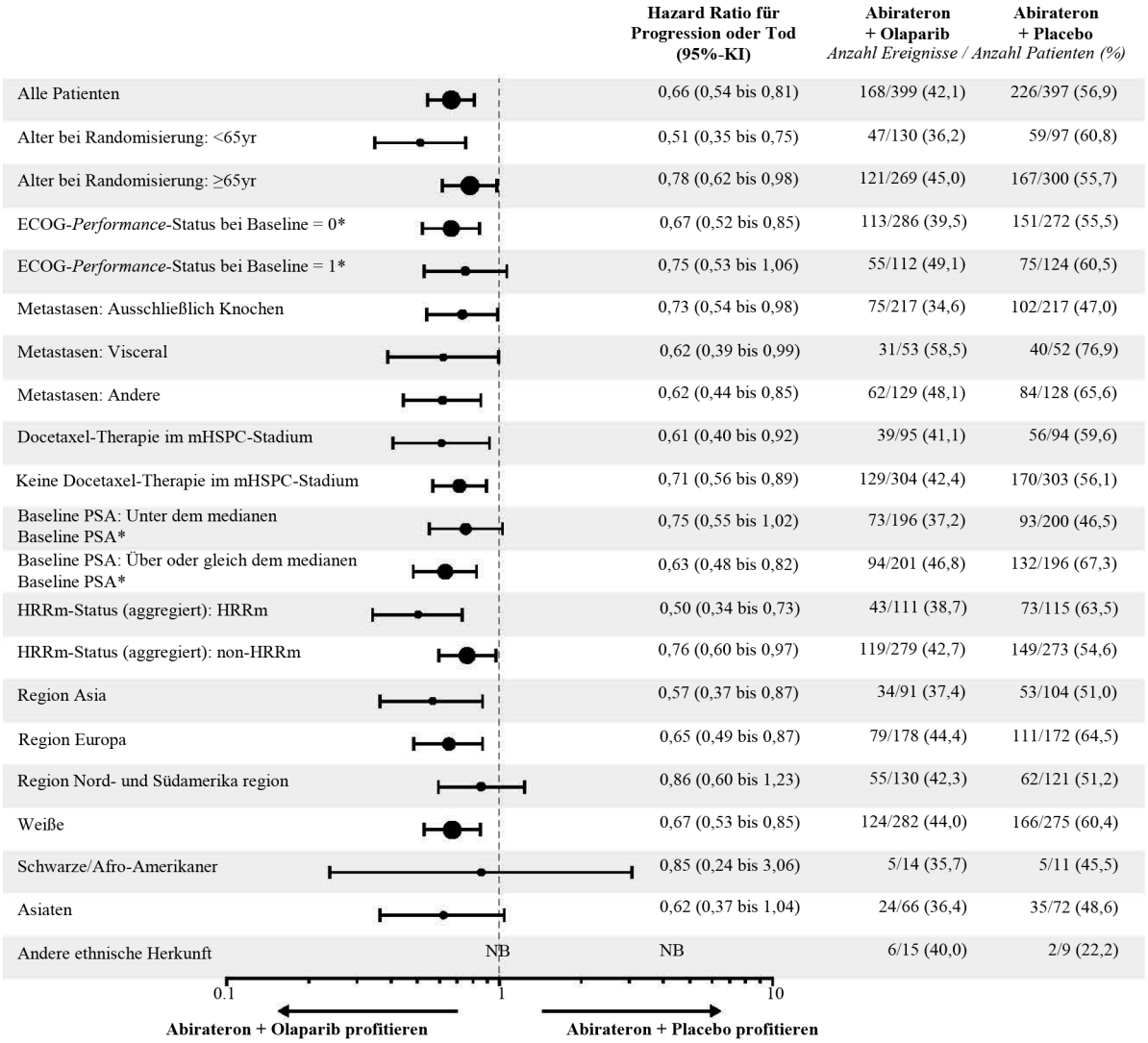
6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Abbildung 19 PROpel: *Forest-Plot* der Subgruppenanalyse für rPFS (Beurteilung durch den Prüfarzt)



Jede Subgruppenanalyse wurde unter Verwendung eines Cox-Regressions-Modells mit Termen für die Behandlungsgruppe, den Faktor sowie die Interaktion von Behandlung und Faktor durchgeführt. Eine Hazard Ratio < 1 impliziert ein geringeres Progressionsrisiko unter Olaparib. Die Größe eines Kreises ist proportional zu der Anzahl der Ereignisse.
*Patienten ohne Baseline-Beurteilung sind ausgeschlossen. KI: Konfidenzintervall, ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; HRRm: homologe Rekombinationsreparatur-Genmutation; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NB: nicht berechenbar; PSA: Prostata-spezifisches Antigen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu unperforierte Blisterpackung mit 8 Filmtabletten.

Packungsgrößen:
56 Filmtabletten (7 Blisterpackungen).
Bündelpackung, die 112 (2 Packungen mit 56) Filmtabletten enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/002 56 Filmtabletten (100 mg)
EU/1/14/959/003 112 Filmtabletten (2 Packungen mit 56) (100 mg)
EU/1/14/959/004 56 Filmtabletten (150 mg)
EU/1/14/959/005 112 Filmtabletten (2 Packungen mit 56) (150 mg)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Dezember 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. Oktober 2019

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen mit 112 Filmtabletten (bestehend aus 2 Packungen mit je 56 Filmtabletten)

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt