

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Niraparib**

Vom 7. Juni 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Mai 2018 (BAnz AT 03.07.2018 B4), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Niraparib wie folgt ergänzt:**

## **Niraparib**

Beschluss vom: 7. Juni 2018

In Kraft getreten am: 7. Juni 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16.11.2017):**

ZeJula<sup>®</sup> wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Niraparib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35 a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Niraparib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung derzeit als nicht quantifizierbar ein.

**Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>: Studie NOVA, ITT-Population (Datenschnitt: 30.05.2016)**

	Interventionsgruppe Niraparib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) <sup>2</sup> [95 % KI]; Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95 % KI]; Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>3,4</sup> p-Wert <sup>5,6</sup> absolute Differenz (AD) <sup>7</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
gBRCAmut-Kohorte	138	n.b. [24,5; n. b.] 16 (11,6)	65	n.b. 8 (12,3)	HR: 0,91 [0,36; 2,28] p = 0,8346
non-gBRCAmut-Kohorte	234	n.b. [28,3; n. b.] 44 (18,8)	116	n.b. [20,2; n.b.] 27 (23,3)	HR: 0,74 [0,45; 1,20] p = 0,2181
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS1)					
gBRCAmut-Kohorte	138	21 [12,9; n.b.] 59 (42,8)	65	5,5 [3,8; 7,2] 44 (67,7)	HR: 0,27 [0,17; 0,41] p < 0,0001 AD = +15,5 Monate
non-gBRCAmut-Kohorte	234	9,3 [7,2; 11,2] 125 (53,4)	116	3,9 [3,7; 5,5] 88 (75,9)	HR: 0,45 [0,34; 0,61] p < 0,0001 AD = +5,4 Monate
<b>Lebensqualität</b> (es liegen keine geeigneten Daten vor)					

Abkürzungen: BRCA=breast cancer susceptibility gene; gBRCAmut=germline BRCA mutation; HR: Hazard Ratio; ITT=intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; PFS: progressionsfreies Überleben.

1 Ergebnisse aus der Nutzenbewertung des G-BA

2 schließt zensierte Beobachtungen mit ein

3 Cox Proportional Hazards Model

4 Nach Brookmeyer und Crowley mit log-log-Transformation

5 berücksichtigte Stratifizierungsfaktoren: Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platinbasierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), die Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platinbasierten Therapie (ja vs. nein) und das beste Ansprechen während der letzten Platinbasierten Therapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen)

6 Log-Rank-Test, (1-seitig, α = 0,025)

7 Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.

**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse<sup>8</sup> – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 30.05.2016)**

	Interventionsgruppe Niraparib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>9</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
gBRCAmut-Kohorte	136	136 (100)	65	61 (93,8)	n.d. <sup>10</sup>
non-gBRCAmut-Kohorte	231	231 (100)	114	110 (96,5)	n.d. <sup>10</sup>
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥3)					
gBRCAmut-Kohorte	136	108 (79,4)	65	14 (21,5)	3,7 [2,3;5,9] <sup>11</sup> , p < 0,0001
non-gBRCAmut-Kohorte	231	164 (71,0)	114	27 (23,7)	3,0 [2,1;4,2] <sup>11</sup> , p < 0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
gBRCAmut-Kohorte	136	42 (30,9)	65	7 (10,8)	2,9 [1,4;6,0] <sup>11</sup> , p = 0,0055
non-gBRCAmut-Kohorte	231	68 (29,4)	114	20 (17,4)	1,7 [1,1;2,6] <sup>11</sup> , p = 0,0227
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
gBRCAmut-Kohorte	136	18 (13,2)	65	1 (1,5)	8,6 [1,2;63,1] <sup>11</sup> , p = 0,0342
non-gBRCAmut-Kohorte	231	36 (15,6)	114	3 (2,6)	5,9 [1,9;18,8] <sup>11</sup> , p = 0,0026

8 Ergebnisse aus der Nutzenbewertung des G-BA

9 Relatives Risiko aufgrund der höheren Expositionsdauer in den Verumarmen im Vergleich zu den Placeboarmen verzerrt

10 Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.

11 Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers

	Interventionsgruppe Niraparib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] <sup>12</sup> p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (gemäß MedDRA-Preferred Term)					
<b>jede Myelosuppression</b> <sup>13, 14</sup>					
gBRCAmut-Kohorte	136	111 (81,6)	65	15 (23,1)	3,5 [2,3;5,6] p < 0,0001
non-gBRCAmut-Kohorte	231	168 (72,7)	114	18 (15,8)	4,6 [3,0;7,1] p < 0,0001
<b>Thrombozytopenie</b> <sup>15</sup>					
gBRCAmut-Kohorte	136	97 (71,3)	65	3 (4,6)	15,5 [5,1;46,9] p < 0,0001
non-gBRCAmut-Kohorte	231	128 (55,4)	114	7 (6,1)	9,0 [4,4;18,7] p < 0,0001
<b>Anämie</b> <sup>15</sup>					
gBRCAmut-Kohorte	136	71 (52,5)	65	5 (7,7)	6,8 [2,9;16] p < 0,0001
non-gBRCAmut-Kohorte	231	113 (48,9)	114	7 (6,1)	8,0 [3,8;16,5] p < 0,0001
<b>Leukopenie</b> <sup>15</sup>					
gBRCAmut-Kohorte	136	50 (36,8)	65	12 (18,5)	2,0 [1,1;3,5] p = 0,015
non-gBRCAmut-Kohorte	231	79 (34,2)	114	10 (8,8)	3,9 [2,1;7,2] p < 0,0001

12 Relatives Risiko aufgrund der höheren Expositionsdauer in den Verumarmen im Vergleich zu den Placeboarmen verzerrt

13 Beinhaltet Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Panzytopenie

14 Bei mehrfachen Ereignissen in den zugeordneten PT nur einmal gezählt

15 Abweichungen zu UE Angaben im Studienbericht nicht nachvollziehbar

	Interventionsgruppe Niraparib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] <sup>12</sup> p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (gemäß MedDRA-Preferred Term)					
<b>Neutropenie<sup>15</sup></b>					
gBRCAmut-Kohorte	136	42 (30,9)	65	6 (9,2)	3,4 [1,5;7,5] p = 0,003
non-gBRCAmut-Kohorte	231	69 (29,9)	114	5 (4,4)	6,8 [2,8;16,4] p < 0,0001
<b>Panzytopenie<sup>15</sup></b>					
gBRCAmut-Kohorte	136	3 (2,2)	65	0	n.b.
non-gBRCAmut-Kohorte	231	2 (0,9)	114	0	n.b.
<b>MDS / AML<sup>15</sup></b>					
gBRCAmut-Kohorte	136	3 (2,2)	65	1 (1,5)	1,4 [0,2;13,5] p = 0,753
non-gBRCAmut-Kohorte	231	2 (0,9)	114	1 (0,9)	1,0 [0,1;10,8] p = 0,991
<b>Fatigue<sup>15</sup></b>					
gBRCAmut-Kohorte	136	83 (61,0)	65	23 (35,4)	1,7 [1,2;2,5] p = 0,003
non-gBRCAmut-Kohorte	231	135 (58,4)	114	51 (44,7)	1,3 [1,0;1,7] p = 0,024
<b>Überdosierung</b>					
gBRCAmut-Kohorte	136	1 (0,7)	65	0	n.b.
non-gBRCAmut-Kohorte	231	1 (0,4)	114	0	n.b.

	Interventionsgruppe Niraparib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] <sup>12</sup> p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (gemäß MedDRA-Preferred Term)					
<b><i>Pneumonie</i></b> <sup>15</sup>					
gBRCAMut-Kohorte	136	k.A.	65	k.A.	n.b.
non-gBRCAMut-Kohorte	231	2 (0,9)	114	1 (0,9)	1,0 [0,1;10,8] p = 0,991

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; n.d.: nicht dargestellt; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

**Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad  $\geq 3$  gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz  $\geq 5$  % der Studie NOVA, Safety-Population**

MedDRA-Systemorganklasse <sup>16</sup> Preferred Term, n (%)	gBRCAMut-Kohorte n = 201			non-gBRCAMut-Kohorte n = 345		
	Niraparib n = 136	Placebo n = 65	RR [95 % KI] <sup>17</sup> p-Wert	Niraparib n = 231	Placebo N = 114	RR [95 % KI] <sup>17</sup> p-Wert
<b>Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems</b>	<b>78 (57,4)</b>	<b>1 (1,5)</b>	<b>37,3 [5,3;262,1] 0,003</b>	<b>107 (46,3)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>52,8 [7,5;373,5] p = 0,0001</b>
Anämie	45 (33,1)	0	n.b.	46 (19,9)	0	n.b.
Thrombozytopenie	42 (30,9)	1 (1,5)	n.b.	62 (26,8)	0	n.b.
Neutropenie	17 (12,5)	1 (1,5)	n.b.	24 (10,4)	0	n.b.
<b>Untersuchungen</b>	<b>30 (22,1)</b>	<b>2 (3,1)</b>	<b>7,2 [1,8;29,1] 0,006</b>	<b>52 (22,5)</b>	<b>7 (6,1)</b>	<b>3,7 [1,7;7,8] p = 0,0008</b>
Neutrophilenzahl verringert	13 (9,6)	1 (1,5)	n.b.	19 (8,2)	1 (0,9)	n.b.
Thrombozytenzahl verringert	11 (8,1)	0	n.b.	16 (6,9)	0	n.b.

16 Bei mehreren Ereignissen einer Studienteilnehmerin in einem bestimmten SOC oder PT wurde dies als einmaliges Ereignis im SOC oder PT gezählt.

17 Relatives Risiko aufgrund der höheren Expositionsdauer in den Verumarmen im Vergleich zu den Placeboarmen verzerrt

MedDRA-Systemorganklasse <sup>16</sup> Preferred Term, n (%)	gBRCAmut-Kohorte n = 201			non-gBRCAmut-Kohorte n = 345		
	Niraparib n = 136	Placebo n = 65	RR [95 % KI] <sup>17</sup> p-Wert	Niraparib n = 231	Placebo N = 114	RR [95 % KI] <sup>17</sup> p-Wert
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>16 (11,8)</b>	<b>4 (6,2)</b>	<b>1,9 [0,7;5,5] 0,229</b>	<b>15 (6,5)</b>	<b>12 (10,5)</b>	<b>0,6 [0,3;1,3] p = 0,192</b>
Übelkeit	7 (5,1)	2 (3,1)	n.b.	4 (1,7)	0	n.b.
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>14 (10,3)</b>	<b>3 (4,6)</b>	<b>2,2 [0,7;7,5] 0,194</b>	<b>25 (10,8)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>12,3 [1,7;89,9] p = 0,013</b>
Hypertension	11 (8,1)	3 (4,6)	n.b.	19 (8,2)	1 (0,9)	n.b.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>12 (8,8)</b>	<b>2 (3,1)</b>	<b>2,9 [0,7;12,4] 0,159</b>	<b>22 (9,5)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>10,9 [1,5;79,5] p = 0,019</b>
Fatigue	7 (5,1)	0	n.b.	14 (6,1)	0	n.b.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>7 (5,1)</b>	<b>1 (1,5)</b>	<b>3,4 [0,4;26,6] 0,254</b>	<b>8 (3,5)</b>	<b>6 (5,3)</b>	<b>0,7 [0,2;1,9] p = 0,428</b>

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 1900 bis 2400 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zejula<sup>®</sup> (Wirkstoff: Niraparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004249/WC500239289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004249/WC500239289.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Niraparib soll durch in der Therapie von Patienten mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.



#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Niraparib	145.293,99 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.05.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

#### II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. Juni 2018 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2020 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken