

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Niraparib (Neubewertung nach Fristablauf (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom))

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juli 2021 (BAnz AT 27.08.2021 B5), wie folgt zu ändern:

I. I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Niraparib in der Fassung des Beschlusses vom 2. April 2020 (BAnz AT 11.05.2020 B4) zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 07.10.2020 B1) werden aufgehoben.

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

Niraparib

Beschluss vom: 15. Juli 2021

In Kraft getreten am: 15. Juli 2021

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. November 2017):

Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Olaparib
- oder
- beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber Olaparib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile im Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Indirekter Vergleich über den Brückenkomperator Placebo: Niraparib vs. Olaparib
 Studie NOVA: Niraparib vs. Placebo (Datenschnitte vom 01.10.2020 und 30.05.2016)
 Studie 19: Olaparib vs. Placebo (Datenschnitt vom 09.05.2016)
 Studie SOLO2: Olaparib vs. Placebo (Datenschnitt vom 19.09.2016 und 03.02.2020)

Mortalität

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (Datenschnitt)	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i></i>	
Gesamtüberleben					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-17) sofern nicht anders indiziert.

Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	372	35,6 [32,2; 40,6] 245 (65,9)	181	37,1 [29,9; 41,8] 120 (66,3)	1,01 [0,81; 1,27]; 0,903 ^a
NOVA (30.05.2016) ^b	372	n. e. 60 (16,1)	181	n. e. 35 (19,3)	0,73 [0,48; 1,13]; 0,155 ^a
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	29,8 [k. A.] 98 (72,1)	129	27,8 [k. A.] 112 (86,8)	0,73 [0,55; 0,95]; 0,021 ^c
SOLO2 (03.02.2020)	196	51,7 [41,5; 59,1] 116 (59,2)	99	38,8 [31,4; 48,6] 65 (65,7)	0,74 [0,54; 1,0] 0,054 ^d
Gesamt ^e					0,73 [0,60; 0,90]; 0,003
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^f :					
Niraparib vs. Olaparib (mit NOVA 01.10.2020)					— ^g
Niraparib vs. Olaparib (mit NOVA 30.05.2016)					1,00 [0,62; 1,61]; > 0,999

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)	
	keine verwertbaren Daten ^q
Symptomatik	
Gesundheitszu- stand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^h
FOSI	keine verwertbaren Daten ⁱ

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-O Gesamtscore	keine verwertbaren Daten ⁱ
-----------------------	---------------------------------------

Nebenwirkungen

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (Datenschnitt)	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	

		Patientinnen mit Ereignis n (%)		Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	0,1 [n. b.] 367 (100,0)	179	0,3 [0,2; 0,3] 172 (96,1)	-
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	0,1 [k. A.] 132 (97,1)	128	0,3 [k. A.] 119 (93,0)	-
SOLO2 (19.09.2016)	195	0,1 [k. A.] 192 (98,5)	99	0,2 [k. A.] 94 (94,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	43,2 [29,6; 70,9] 126 (34,3) ^k	179	n. e. 27 (15,1) ^k	2,14 [1,41; 3,25]; < 0,001 ^l
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	67,9 [k. A.] 31 (22,8)	128	42,0 [k. A.] 11 (8,6)	1,61 [0,79; 3,46]; 0,218 ^c
SOLO2 (19.09.2016)	195	n. e. 35 (17,9)	99	n. e. 8 (8,1)	1,64 [0,79; 3,84]; 0,234 ^d
Gesamt ^m					1,62 [0,94; 2,81]; 0,083
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^f :					
Niraparib vs. Olaparib					- ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	0,1 [n. b.] 367 (100,0)	179	0,3 [0,2; 0,3] 172 (96,1)	5,24 [3,79; 7,27]; < 0,001 ^l
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	0,1 [k. A.] 132 (97,1)	128	0,3 [k. A.] 119 (93,0)	1,88 [1,20; 3,01]; 0,013 ^c
SOLO2 (19.09.2016)	195	0,1 [k. A.] 192 (98,5)	99	0,2 [k. A.] 94 (94,9)	1,92 [1,17; 3,33]; 0,012 ^d
Gesamt ^m					1,90 [1,34; 2,68]; < 0,001

Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^f :					
Niraparib vs. Olaparib					2,76 [1,71; 4,44]; < 0,001 ^o
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	n. e. [58,4; n. b.] 67 (18,3)	179	n. e. 4 (2,2)	6,61 [2,40; 18,20]; < 0,001 ^l
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	n. e. 8 (5,9)	128	n. e. 2 (1,6)	1,96 [0,44; 13,68]; 0,528 ^c
SOLO2 (19.09.2016)	195	n. e. 21 (10,8)	99	n. e. 2 (2,0)	3,71; [1,07; 23,40]; 0,063 ^d
gesamt ^m					2,79 [0,89; 8,80]; 0,080
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^f :					
Niraparib vs. Olaparib					— ^g

- a. HR und dazugehöriges KI: Cox Proportional Hazards Model, stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten platinbasierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten platinbasierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten platinbasierten Therapie; p-Wert aus Log-Rank-Test
- b. Zusätzliche Betrachtung des primären Datenschnitts (30.05.2016) aufgrund der für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben im finalen Datenschnitt (01.10.2020;)
- c. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen durch den pU adjustiert für jüdische Abstammung (ja / nein), Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6–12 Monate vs. > 12 Monate) und objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell)
- d. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6–12 Monate vs. > 12 Monate)
- e. Eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt
- f. Indirekter Vergleich nach Bucher [52]
- g. Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie NOVA wird kein indirekter Vergleich berechnet
- h. Kein indirekter Vergleich möglich, da unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt in den Studien NOVA und SOLO2
- i. Kein indirekter Vergleich möglich, da auf der Olaparib-Kante nur Daten aus einer potenziell hochverzerrten Studie (Studie 19) vorliegen.
- j. Kein indirekter Vergleich möglich, da in der Studie NOVA die Subskalen der FACT-O nicht vollständig erhoben wurden, sondern lediglich die 8 Items zur Berechnung des Symptomscores FOSI vorlagen.
- k. Nicht tödliche SUEs; in der Studie gab es zusätzlich 3 (0,8 %) tödliche SUEs im Niraparib-Arm und keins im Placeboarm.
- l. Unstratifiziertes Cox Proportional Hazards Model; p-Wert aus Log-Rank-Test
- m. Metaanalyse mit festem Effekt (Ergebnisse wurden aus der Dossierbewertung A19-88 übernommen)
- n. Operationalisiert als CTCAE ≥ 3
- o. Eigene Berechnung; aufgrund der Größe des beobachteten Effekts im indirekten Vergleich, ist davon auszugehen, dass dieser nicht allein durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird
- p. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- q. Für den herangezogenen indirekten Vergleich (ohne die Studie Nora) liegen keine Berechnungen zum PFS vor.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; FOSI: FACT-Ovarian Symptom Index; k. A.: keine Angabe; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

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

ca. 700-1000 Patientinnen

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 (Wirkstoff: Niraparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juni 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zejula-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Niraparib	81.456,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Olaparib	69.059,30 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken