

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Niraparib (Zejula<sup>®</sup>)*

TESARO Bio Germany GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-18: Dosismodifizierungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen .....	29
Tabelle 1-19: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen .....	29

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Strukturformel von Niraparib .....	7

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRCA	Breast Cancer
CFI	Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life, Five-Dimensions
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian
FOSI	FACT Ovarian Symptom Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCAmut	germline Breast Cancer gene mutation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KM-Schätzer	Kaplan-Meier-Schätzer
LSM	Least Squares Mean (estimate)
NE	Nicht erreicht
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PARP	Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase
PFS1	Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression)
RR	Relative Risk (relatives Risiko)
SGB	Sozialgesetzbuch
TFST	Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
VAS	Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	TESARO Bio Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Leopoldstr. 37a 80802 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Joachim Borchardt-Wagner
<b>Position:</b>	Market Access Director DACH (Germany, Austria, Switzerland)
<b>Adresse:</b>	Leopoldstr. 37a 80802 München
<b>Telefon:</b>	+49 89 262058041
<b>Fax:</b>	-
<b>E-Mail:</b>	jborchardt@tesarobio.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	TESARO UK LIMITED
<b>Anschrift:</b>	55 Baker Street London W1U 7EU United Kingdom

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Niraparib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Zejula®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX54</b>

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Niraparib ist ein niedermolekularer Wirkstoff (Abbildung 1-1), der PARP (Poly-[ADP-Ribose-]Polymerase)-1 und PARP-2 selektiv und potent inhibiert.

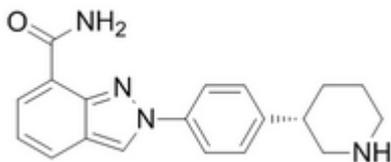


Abbildung 1-1: Strukturformel von Niraparib

Die PARP-Enzyme 1 und 2 sind bei der DNA-Reparatur von Bedeutung. Nach *in-vitro*-Studien scheint die Zytotoxizität von Niraparib auf eine Hemmung der enzymatischen Aktivität der PARP und eine vermehrte Bildung von Komplexen aus PARP und Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) zurückzugehen, die letztlich in einer DNA-Schädigung, Apoptose und Zelltod resultieren. Eine erhöhte Zytotoxizität von Niraparib wurde dabei in Tumorzelllinien sowohl mit als auch ohne Defizienz der BRCA (Breast Cancer)-1- und -2-Tumorsuppressorgene beobachtet. Niraparib vermindert das Tumorstwachstum sowohl bei Tumoren mit BRCA1- und -2-Mutation, Tumoren mit BRCA-Wildtyp, aber gleichzeitiger Defizienz von Genen der homologen Rekombination (HR) als auch bei Tumoren mit BRCA-

Wildtyp und ohne feststellbare HR-Defizienz (HRD).

Andere zugelassene Wirkstoffe für die Erhaltungstherapie sind Bevacizumab und Olaparib. Alle drei Wirkstoffe (Bevacizumab, Olaparib und Niraparib) gehören zu den zielgerichteten Therapeutika, die in spezifische Signalwege eingreifen und so das Tumorwachstum hemmen.

Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitor Bevacizumab hemmt die Angiogenese und reduziert so das Tumorwachstum. VEGF spielt vor allem in der Entwicklung und der pathologischen Angiogenese eine wichtige Rolle, es gibt aber auch Hinweise, dass VEGF im gesunden erwachsenen Organismus gebraucht wird. Dementsprechend zeigen sich beim Einsatz von VEGF-Inhibitoren zwar seltene, aber zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie beispielsweise Magen-Darm-Perforationen, Blutungen und arterielle Thromboembolien. Da Bevacizumab häufig bereits in der Primärtherapie in Kombination mit Platin-haltiger Chemotherapie eingesetzt wird und gemäß Zulassung in der Rezidiv- und Erhaltungstherapie nur bei Patientinnen mit einem ersten Platin-sensiblen oder -resistenten Rezidiv angewendet werden darf, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor behandelt worden waren, steht diese Behandlungsoption nicht allen Patientinnen zur Verfügung. Bevacizumab kann nicht als alleinige Monotherapie für die Erhaltungstherapie eingesetzt werden, sondern nur in Fortführung einer zuvor angewendeten Kombinations-Chemotherapie.

Sowohl Olaparib als auch Niraparib gehören zur Klasse der PARP-Inhibitoren, die durch Induktion tumorzellspezifischer synthetischer Letalität das Tumorwachstum hemmen. Jedoch ist Olaparib nur für Patientinnen mit nachgewiesener (somatischer oder Keimbahn-) BRCA-Mutation zugelassen. Der Einsatz von Olaparib im klinischen Alltag wird weiter dadurch limitiert, dass der Mutationsstatus nicht für alle Patienten verfügbar ist und Olaparib nur bei nachgewiesener BRCA-Mutation eine Therapieoption für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Platin-sensiblen Rezidiv darstellt.

Niraparib ist der bislang einzige PARP-Inhibitor, der in der Zulassungsstudie auch bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation eine antitumorale Wirkung zeigt. Es ist somit weder aufgrund der Studiendaten noch der erteilten Zulassung ein Nachweis einer BRCA-Mutation für die Behandlung notwendig. Während Olaparib nur für Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation zugelassen ist, bietet Niraparib Patientinnen mit Platin-sensiblen Rezidiv eines gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die auf eine Platin-haltige Therapie ansprechen, eine wichtige Behandlungsoption unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Zejula 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 Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.	16.11.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	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 Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Niraparib wurde bereits am 04.08.2010 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen. Am 04.12.2017 wurde die Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt. Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Niraparib durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Dossier dient der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.

Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V sind für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Die Bewertung wird anhand der Zulassungsstudie NOVA, die gegenüber Placebo durchgeführt wurde, vorgenommen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die dargestellte Evidenz für das Ausmaß des Zusatznutzens von Niraparib beruht auf der Phase-III-Studie NOVA. Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib in der 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 Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, untersucht.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Mortalität“**

*Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)*

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Die Analyse des OS zeigt in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) eine numerische Verbesserung des OS, die jedoch zum letzten Auswertungsstand vor Dossiereinreichung noch nicht die vom Gemeinsamen Bundesausschuss geforderte Schwelle der statistischen Signifikanz erreicht haben. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der laufenden Studie NOVA in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren über 80 % der Patienten noch am Leben. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben noch als unreif zu betrachten.

Die neu zu erwartenden Daten zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden im Rahmen der dafür vorgesehenen Möglichkeiten eingereicht.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Morbidität“**

*Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS1)*

Beim progressionsfreien Überleben handelte es sich um die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nachdem, was früher eintrat. Für beide Kohorten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des PFS1 unter der Behandlung mit Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das Hazard Ratio (HR) 0,27 (95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,173; 0,410]) bei einem p-Wert von  $< 0,0001$ , während das HR in der non-gBRCAmut-Kohorte bei 0,45 lag (95 %-KI [0,338; 0,607];  $p < 0,0001$ ). Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS1 beträgt in der gBRCAmut-Kohorte mit Niraparib 21,0 Monate, in der Vergleichsgruppe 5,5 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS1 um 15,5 Monate. In der non-gBRCAmut-Kohorte ist eine mediane Verlängerung des PFS1 um 5,4 Monate zu beobachten. Dabei beträgt das mediane PFS1 im Niraparib-Arm 9,3 Monate und im Vergleichsarm 3,9 Monate.

*Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (Progression-Free Survival 2, PFS2)*

Die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression ist die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach der nächsten Antikrebstherapie nach der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Mit  $p = 0,0062$  zeigte sich in der gBRCAmut-Kohorte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib (HR = 0,48; 95 %-KI [0,280; 0,821]). In der non-gBRCAmut-Kohorte ergab sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für Niraparib (HR = 0,69; 95 %-KI [0,494; 0,964];  $p = 0,0293$ ). PFS2 wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 72 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 57 % der Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Daher sind die Daten als noch unreif zu betrachten.

*Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST)*

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie war folgendermaßen definiert: Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tag der Aufnahme der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie. Es zeigte sich in beiden Kohorten eine signifikante Verbesserung der TFST unter der Behandlung mit Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das HR 0,31 (95 %-KI [0,205; 0,481];  $p < 0,0001$ ) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 0,55 (95 %-KI [0,412; 0,721];  $p < 0,0001$ ).

*Chemotherapie-freies Intervall (Chemotherapy-Free Interval, CFI)*

Unter dem Chemotherapie-freien Intervall wird die Zeit vom Ende der letzten Platin-basierten Therapie bis zum Beginn der nächsten Antikrebstherapie (ausgenommen Erhaltungstherapie) verstanden. Neben der statistisch signifikanten Verlängerung des PFS1 bietet Niraparib im Vergleich zu Placebo sowohl für Patienten in der gBRCAmut-Kohorte als auch für Patienten in der non-gBRCAmut-Kohorte eine klinisch bedeutsame sowie statistisch signifikante Verlängerung des CFI. Dadurch ergibt sich für die Patienten ein längerer Zeitraum ohne die Toxizitäten einer Chemotherapie.

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das HR 0,26 (95 %-KI [0,166; 0,409];  $p < 0,0001$ ) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 0,50 (95 %-KI [0,370; 0,666];  $p < 0,0001$ ).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS*

Die visuelle Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) des EQ-5D (European Quality of Life-Five Dimensions) dient zur Selbstberichterung des Wohlbefindens der Patienten zwischen 0 („schlecht“) und 100 („hervorragend“). Sie erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands unabhängig von den Antworten auf die fünf Dimensionen des Fragebogens EQ-5D. Es ergab sich in keiner der Kohorten ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Dies zeigt, dass Niraparib keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patienten hat.

*Gesundheitszustand mittels FOSI*

Der FOSI (FACT Ovarian Symptom Index) basiert auf einem Teil der Fragen des FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian)-Fragebogens und besteht aus acht validierten Items zur Messung der symptomatischen Reaktion auf Behandlungen des Ovarialkarzinoms. Es zeigte sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Dies zeigt, dass Niraparib keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patienten hat.

*Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI*

Es zeigte sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar.

**Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Sicherheit“**

Niraparib hat ein vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil. Hämatologische Nebenwirkungen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Diese traten vorwiegend in den ersten drei Zyklen der Behandlung auf und konnten durch Dosisreduktionen behandelt werden.

*Unerwünschte Ereignisse*

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das relative Risiko (Relative Risk, RR) 1,1 (95 %-KI [1,0; 1,1];  $p = 0,0455$ ) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 1,0 (95 %-KI [1,0; 1,1];

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

$p = 0,0455$ ). In der Studie NOVA zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das RR 2,9 (95 %-KI [1,4; 6,0];  $p = 0,0055$ ) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 1,7 (95 %-KI [1,1; 2,6];  $p = 0,0227$ ). In der Studie NOVA zeigte sich, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

*Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen*

Insgesamt brachen nur wenige Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Verum-Gruppe 14,7 %, Kontroll-Gruppe 2,2 %; bezogen auf die Safety-Population). Dies bestätigt die Tatsache, dass die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse durch Dosisreduktion sowie Behandlungsunterbrechung behandelt werden konnten. Ein Therapieabbruch aufgrund von Thrombozytopenie, Neutropenie sowie Anämie erfolgte nur bei 3,3 %, 1,9 % bzw. 1,4 % der Patienten.

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das RR 8,6 (95 %-KI [1,2; 63,1];  $p = 0,0342$ ) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 5,9 (95 %-KI [1,9; 18,8];  $p = 0,0026$ ).

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	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 Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Niraparib wurde bereits am 04.08.2010 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die EMA ausgewiesen. Am 04.12.2017 wurde die Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt. Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 Verfo des G-BA gilt der Zusatznutzen von Niraparib durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT sind nicht zu erbringen.

Das Dossier dient der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V sind für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Die Bewertung wird anhand der Zulassungsstudie NOVA, die gegenüber Placebo durchgeführt wurde, vorgenommen.

Zusammenfassend lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Niraparib für erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen, ableiten.

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

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

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

Die Zielpopulation umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.

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

Niraparib zeigt im Gegensatz zum bisher einzigen zugelassenen PARP-Inhibitor Olaparib Wirksamkeit bei allen Patientinnen des Indikationsgebietes, unabhängig von deren Mutationsstatus bezüglich BRCA1 und BRCA2. Niraparib ist somit zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung der einzige PARP-Inhibitor, dessen Einsatz gemäß der Zulassung eben gerade nicht an das Vorliegen einer BRCA-Mutation gebunden ist. Mit Niraparib besteht somit die Möglichkeit zur Behandlung bei allen Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom.

Niraparib ist der einzige derzeit zugelassene PARP-Inhibitor zur einmal täglichen Anwendung. Durch die Einmalgabe können Fatigue und Übelkeit als wichtige Nebenwirkungen reduziert werden. Als Klasseneffekt stellt bei allen PARP-Inhibitoren – sowohl im Hinblick auf die derzeit zugelassenen als auch auf die sich im Prozess der Zulassung befindenden – Fatigue eine belastende Nebenwirkung dar. Eine einmalige Gabe vor dem Schlafen verbessert die Beeinträchtigung durch diese Nebenwirkung. Da bei Niraparib nur eine Einmalgabe pro Tag erforderlich ist, kann der Einnahmezeitpunkt entsprechend festgelegt werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Niraparib hat ebenso ein minimales Potenzial für Arzneimittel-Wechselwirkungen und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Olaparib hingegen muss mindestens eine Stunde nach einer Mahlzeit eingenommen werden und nach Möglichkeit sollte weitere 2 Stunden danach nichts gegessen werden.

Die Dosierung von Niraparib beträgt 300 mg/Tag. Die Dosis kann basierend auf der Verträglichkeit mit Reduktionen auf 200 mg oder 100 mg pro Tag individualisiert werden. Im Studienprotokoll der Studie NOVA war eine entsprechende Reduktion basierend auf der Verträglichkeit bereits vorgesehen und wurde im Rahmen der Studie auch durch die Prüfarzte entsprechend umgesetzt. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass die durchschnittliche Dosis in der Studie NOVA über alle Patientinnen und Zyklen hinweg ca. 200 mg (194,98 mg) betrug. Da nur 13 % der Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht Niraparib in einer Dosis von 300 mg über Zyklus 3 hinaus erhielten, wurde eine retrospektive, multivariate Analyse zu prädiktiven Faktoren für eine mögliche Dosisreduktion durchgeführt. Die Faktoren Körpergewicht < 77 kg und/oder Thrombozytenzahl < 180.000/ $\mu$ l waren mit einer höheren Rate von unerwünschten Ereignissen vom Grad 3/4 assoziiert. Die Auswertung erfolgte basierend auf Quartilen mit 75 % der Patientinnen mit Körpergewicht < 77 kg und 25 % der Patientinnen mit Thrombozytenzahlen bei Studieneintritt < 180.000/ $\mu$ l. Dies ist konsistent mit der Zahl der Patientinnen, bei denen Dosisreduktionen in der Studie durchgeführt wurden. Somit ist zu erwarten, dass auch im Versorgungsalltag für einen Großteil der Patientinnen eine entsprechende Dosisreduktion als sehr wahrscheinlich anzusehen ist. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht < 58 kg kann gemäß Fachinformation sogar eine Anfangsdosis von 200 mg in Erwägung gezogen werden.

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen für die Erhaltungstherapie des rezidierten Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie – insbesondere für diejenigen Patientinnen ohne BRCA-Mutation oder mit unbekanntem Mutationsstatus. Niraparib stellt als insgesamt gut verträgliches Arzneimittel, das eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in allen Patientengruppen der Studie NOVA unabhängig vom Mutationsstatus gezeigt hat, einen Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs dar.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	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 Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	1 948 – 2 381
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Beträchtlich	1 948 – 2 381
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	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 Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	<b>1. Jahr:</b> 105.332,06 €	<b>1. Jahr:</b> 205.186.852,88 – 250.795.634,86 €
		<b>Folgejahre<sup>c</sup>:</b> 105.318,86 – 105.322,16 €	<b>Folgejahre<sup>c</sup>:</b> 205.161.139,28 – 250.772.062,96 €
		<i>Spanne:</i> <b>1. Jahr:</b> 105.332,06 – 157.601,06 €	<i>Spanne:</i> <b>1. Jahr:</b> 205.186.852,88 – 375.248.123,86 €
		<b>Folgejahre<sup>c</sup>:</b> 105.318,86 – 157.591,16 €	<b>Folgejahre<sup>c</sup>:</b> 205.161.139,28 – 375.224.551,96 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: In der Studie NOVA wurden sowohl bei den Patientinnen der gBRCAmut Kohorte sowie bei den Patientinnen der non gBRCAmut Kohorte Dosisanpassungen vorgenommen. Die durchschnittliche Dosis in der Studie NOVA betrug ca. 200 mg (194,98 mg). Ferner wird für Patientinnen mit einem Körpergewicht von unter 58 kg in der Fachinformation eine Anfangsdosis von 200 mg empfohlen. Es ist zu erwarten, dass auch in der Versorgungsrealität die reduzierte Dosierung von 200 mg regelhaft angewendet werden wird.

c: Nach dem 1. Jahr soll in periodischen Abständen eine Kontrolle des Blutbildes stattfinden. Dies wird im Regelfall alle 3 bis 6 Monate erfolgen.

gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>1. Jahr:</b> 205.186.852,88 – 250.795.634,86 €
<b>Folgejahre:</b> 205.161.139,28 – 250.772.062,96 €
<i>Spanne:</i> <b>1. Jahr:</b> 205.186.852,88 – 375.248.123,86 €
<b>Folgejahre:</b> 205.161.139,28 – 375.224.551,96 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	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 Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	<b>1. Jahr:</b> 105.332,06 €  <b>Folgejahre<sup>c</sup>:</b> 105.318,86 – 105.322,16 € <i>Spanne:</i> <b>1. Jahr:</b> 105.332,06 – 157.601,06 €  <b>Folgejahre<sup>c</sup>:</b> 105.318,86 – 157.591,16 €	<b>1. Jahr:</b> 205.186.852,88 – 250.795.634,86 €  <b>Folgejahre<sup>c</sup>:</b> 205.161.139,28 – 250.772.062,96 € <i>Spanne:</i> <b>1. Jahr:</b> 205.186.852,88 – 375.248.123,86 €  <b>Folgejahre<sup>c</sup>:</b> 205.161.139,28 – 375.224.551,96 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: In der Studie NOVA wurden sowohl bei den Patientinnen der gBRCAmut Kohorte sowie bei den Patientinnen der non gBRCAmut Kohorte Dosisanpassungen vorgenommen. Die durchschnittliche Dosis in der Studie NOVA betrug ca. 200 mg (194,98 mg). Ferner wird für Patientinnen mit einem Körpergewicht von unter 58 kg in der Fachinformation eine Anfangsdosis von 200 mg empfohlen. Es ist zu erwarten, dass auch in der Versorgungsrealität die reduzierte Dosierung von 200 mg regelhaft angewendet werden wird.</p> <p>c: Nach dem 1. Jahr soll in periodischen Abständen eine Kontrolle des Blutbildes stattfinden. Dies wird im Regelfall alle 3 bis 6 Monate erfolgen.</p> <p>gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>1. Jahr:</b> 205.186.852,88 – 250.795.634,86 €
<b>Folgejahre:</b> 205.161.139,28 – 250.772.062,96 €
<i>Spanne:</i> <b>1. Jahr:</b> 205.186.852,88 – 375.248.123,86 €
<b>Folgejahre:</b> 205.161.139,28 – 375.224.551,96 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

In der Fachinformation befinden sich zusammengefasst folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Zejula sollte von einem mit der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel vertrauten Arzt begonnen und überwacht werden.

#### Dosierung

Die Dosierung beträgt drei 100-mg-Hartkapseln einmal pro Tag, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 300 mg.

Patientinnen sollten aufgefordert werden ihre Dosis jeden Tag zur etwa gleichen Tageszeit einzunehmen. Die Einnahme unmittelbar vor dem Schlafengehen kann helfen, Übelkeit zu vermeiden.

Es wird empfohlen die Behandlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression fortzuführen.

#### *Versäumte Einnahme*

Wenn Patientinnen die Einnahme einer Dosis versäumt haben, sollten sie ihre nächste Dosis zum gewohnten, vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen.

#### *Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen*

Empfehlungen zum Umgang mit Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 1. Im Allgemeinen wird zunächst eine Unterbrechung der Einnahme empfohlen (jedoch nicht länger als über 28 aufeinanderfolgende Tage), um der Patientin zu erlauben, sich von der Nebenwirkung zu erholen. Danach kann die Behandlung in der gleichen Dosierung wiederaufgenommen werden. Bei erneutem Auftreten der Nebenwirkung wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bestehen Nebenwirkungen trotz Therapieunterbrechung von 28 Tagen weiterhin, wird das Absetzen von

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zejula empfohlen. Sind Nebenwirkungen mit diesen Maßnahmen einer Therapieunterbrechung und Dosisreduktion nicht beherrschbar, wird das Absetzen von Zejula empfohlen.

Dosisreduktionen können auf Grundlage von Nebenwirkungen vorgenommen werden. Als Dosisreduktion wird zunächst die Verminderung von drei Hartkapseln pro Tag (300 mg) auf zwei Hartkapseln pro Tag (200 mg) empfohlen. Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, kann eine zweite Dosisreduktion von zwei Hartkapseln pro Tag (200 mg) auf 1 Kapsel pro Tag (100 mg) durchgeführt werden.

Die empfohlenen Modifizierungen der Dosis bei Nebenwirkungen sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Tabelle 1-16: Dosismodifizierungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen

Nicht-hämatologische behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad $\geq 3$ nach CTCAE*, wenn eine Prophylaxe als nicht durchführbar angesehen wird oder die Nebenwirkung unter einer Behandlung persistiert	Erstmaliges Auftreten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis (200 mg/Tag).</li> </ul>
	Zweites Auftreten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis (100 mg/Tag).</li> </ul>
Behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad $\geq$ Grad 3 nach CTCAE, die unter der Therapie mit Zejula 100 mg/Tag über mehr als 28 Tage anhält	Abbrechen der Therapie.
* CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Tabelle 1-17: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen

Hämatologische Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Zejula vor allem in der Anfangsphase der Therapie beobachtet. Es wird daher empfohlen, im ersten Monat der Behandlung wöchentlich ein vollständiges Blutbild anzufertigen und die Dosis nach Bedarf anzupassen. Nach dem ersten Monat wird eine einmal monatliche Überwachung des vollständigen Blutbilds und danach in regelmäßigen Abständen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Auf Grundlage individueller Laborwerte kann auch im zweiten Monat der Behandlung eine wöchentliche Kontrolle notwendig werden.	
Hämatologische Nebenwirkungen, die eine Transfusion oder die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren erforderlich machen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patientinnen mit Thrombozytenzahlen <math>\leq 10.000/\mu\text{l}</math> sollte eine Thrombozytentransfusion in Erwägung gezogen werden. Wenn weitere Risikofaktoren für Blutungen bestehen, z. B. die gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulantien oder Thrombozytenfunktionshemmern, sollten die Unterbrechung dieser Behandlungen und/oder Thrombozytentransfusionen auch schon bei höheren Thrombozytenzahlen erwogen werden.</li> <li>• Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula sollte eine Dosisreduktion erfolgen.</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Thrombozytenzahl < 100.000/ $\mu$ l	<p>Erstmaliges Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenkonzentration <math>\geq</math> 100.000/<math>\mu</math>l.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in unveränderter oder reduzierter Dosis nach klinischem Ermessen.</li> <li>• Wenn die Thrombozytenzahlen zu irgendeinem Zeitpunkt &lt; 75.000/<math>\mu</math>l liegen, sollte die Wiederaufnahme in reduzierter Dosis erfolgen.</li> </ul>
	<p>Zweites Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenkonzentration <math>\geq</math> 100.000/<math>\mu</math>l.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung.</li> <li>• Wenn die Thrombozytenzahlen nicht innerhalb von 28 Tagen nach Unterbrechung der Therapie wieder auf akzeptable Werte ansteigen oder wenn bereits eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal pro Tag erfolgt ist, sollte die Therapie mit Zejula abgebrochen werden.</li> </ul>
Neutrophilenzahl < 1.000/ $\mu$ l oder Hämoglobinkonzentration < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Neutrophilenzahl auf <math>\geq</math> 1.500/<math>\mu</math>l oder der Hämoglobinkonzentration auf <math>\geq</math> 9 g/dl.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung.</li> <li>• Wenn die Neutrophilenzahl und/oder die Hämoglobinkonzentration nicht innerhalb von 28 Tagen nach Unterbrechung der Therapie wieder auf akzeptable Werte ansteigen oder wenn bereits eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal pro Tag erfolgt ist, sollte die Therapie mit Zejula abgebrochen werden.</li> </ul>
Gesicherte Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Zejula.</li> </ul>

*Patienten mit niedrigem Körpergewicht*

Etwa 25 % der Patientinnen in der NOVA-Studie wiesen ein Körpergewicht von weniger als 58 kg auf und etwa 25 % der Patientinnen wogen mehr als 77 kg. Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder 4 traten bei Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht häufiger auf (78 %), als bei Patientinnen mit hohem Körpergewicht (53 %). Nur 13 % der Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht erhielten Zejula in einer Dosis von 300 mg über Zyklus 3 hinaus. Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von weniger als 58 kg kann eine Anfangsdosis von 200 mg erwogen werden.

### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patientinnen ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Zum Einsatz bei Patientinnen ab dem 75. Lebensjahr stehen nur eingeschränkte Daten zur Verfügung.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patientinnen mit geringfügiger oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Daten für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse. Bei diesen Patientinnen sollte Zejula mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patientinnen mit geringfügiger oder moderater Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Daten für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion; bei diesen Patientinnen sollte Zejula mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

### *Patienten mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG-Klassifikation*

Für Patientinnen mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG-Klassifikation sind keine klinischen Daten verfügbar.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Niraparib bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Kapseln sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Die Kapseln sollten nicht zerkaut oder zerdrückt werden.

Zejula kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Hämatologische Nebenwirkungen

In der NOVA-Studie wiesen Patientinnen, die für eine Behandlung mit Zejula infrage kamen, folgende hämatologische Ausgangswerte vor der Therapie auf: absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1.500$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ; Thrombozytenzahl  $\geq 100.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$ , Hämoglobinkonzentration  $\geq 9$  g/dl. Bei mit Zejula behandelten Patientinnen wurden hämatologische Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie) beschrieben. In der NOVA-Studie kam es bei 48 von 367 Patientinnen (13 %) zu Blutungen bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. Alle Blutungen, die zusammen mit Thrombozytopenie auftraten, waren vom Schweregrad 1 oder 2, mit Ausnahme eines Ereignisses vom Schweregrad 3 mit Petechien und Hämatomen, das gleichzeitig mit einem schweren unerwünschten Ereignis einer Panzytopenie beobachtet wurde. Thrombozytopenien traten häufiger bei Patientinnen auf, deren Thrombozytenausgangswerte unter  $180 \times 10^9/\text{l}$  lagen. Bei etwa 76 % der Patientinnen mit geringen Thrombozytenzahlen zu Beginn der Zejula-Behandlung ( $< 180 \times 10^9/\text{l}$ ), kam es zu Thrombozytopenien aller Schweregrade und 45 % der Patientinnen entwickelten eine Thrombozytopenie vom Schweregrad 3 oder 4. Eine Panzytopenie wurde bei weniger als 1 % der Patientinnen, die Niraparib erhielten, beobachtet. Wenn bei einer Patientin schwere und anhaltende hämatologische Toxizitäten auftreten, einschließlich Panzytopenien, die sich nicht innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung zurückbilden, sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden.

Zur Überwachung aller klinisch relevanten Veränderungen der hämatologischen Parameter unter der Behandlung wird während des ersten Monats der Behandlung die einmal wöchentliche Anfertigung eines vollständigen Blutbilds empfohlen, gefolgt von monatlichen Kontrollen über die folgenden 10 Monate der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn schwere und anhaltende hämatologische Toxizitäten auftreten, die sich nicht innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung zurückbilden, sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden.

Wegen des Risikos einer Thrombozytopenie sollten Antikoagulanzen und Arzneimittel, die die Thrombozytenzahl vermindern, mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Myelodysplastisches Syndrom – akute myeloische Leukämie

Die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms bzw. einer akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML), einschließlich tödlich verlaufender Fälle, wurde bei einer geringen Zahl von Patientinnen unter Zejula oder Placebo beschrieben. In der internationalen Phase-III-Schlüsselstudie (ENGOT-OV16) war bei Patientinnen unter Niraparib die Häufigkeit von MDS/AML mit 1,4 % der von Patientinnen unter Placebo (1,1 %) vergleichbar. Insgesamt wurde ein MDS oder eine AML bei 7 von 751 Patientinnen (0,9 %) diagnostiziert, die Zejula in einer der klinischen Studien erhalten hatten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Dauer der Behandlung mit Zejula bei Patientinnen, die in der Folge ein MDS oder eine AML entwickelten, variierte zwischen 1 Monat und mehr als 2 Jahren. Die Fälle waren typisch für ein(e) sekundäre(s) MDS/AML in Assoziation mit einer antineoplastischen Therapie. Alle Patientinnen hatten mehrere Zyklen Platin-haltigen Chemotherapieregimes erhalten, und viele von ihnen waren auch mit weiteren DNA-schädigenden Substanzen und Bestrahlungen behandelt worden. Einige Patientinnen wiesen eine anamnestisch bekannte Knochenmarkdysplasie auf.

Wenn unter laufender Behandlung mit Zejula ein MDS und/oder eine AML diagnostiziert werden, sollte die Therapie abgebrochen und die Patientin adäquat behandelt werden.

Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen

Unter Behandlung mit Zejula wurden Hypertonien, einschließlich hypertensiver Krisen, beobachtet. Eine vorbestehende Hypertonie sollte adäquat beherrscht sein, bevor eine Behandlung mit Zejula begonnen wird. Der Blutdruck sollte unter der Behandlung mit Zejula im ersten Jahr monatlich und danach regelmäßig kontrolliert werden.

Eine Hypertonie sollte, wenn nötig, medikamentös mit antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln oder durch eine Anpassung der Dosis von Zejula behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Im klinischen Programm erfolgten bei den Patientinnen unter Behandlung mit Zejula Blutdruckmessungen an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus. In den meisten Fällen war eine Hypertonie mit Standard-Antihypertensiva mit oder ohne Dosisanpassungen von Zejula ausreichend beherrschbar (siehe Abschnitt 4.2). Bei hypertensiven Krisen oder wenn eine klinisch relevante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann, sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden.

Schwangerschaft – Kontrazeption

Zejula sollte während einer Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Das gilt auch für Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Zejula und für 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis keine sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden möchten (siehe Abschnitt 4.6). Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Lactose

Zejula Hartkapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Tartrazin (E 102)

Dieses Arzneimittel enthält Tartrazin (E 102), das allergische Reaktionen auslösen kann.

## Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Kombination von Niraparib mit Impfstoffen oder immunsuppressiv wirkenden Substanzen wurde nicht untersucht.

Die Daten zu Niraparib in Kombination mit anderen zytotoxisch wirkenden Arzneimitteln sind begrenzt. Daher ist bei Verwendung von Niraparib in Kombination mit Impfstoffen, Immunsuppressiva oder mit anderen zytotoxisch wirkenden Arzneimitteln Vorsicht angezeigt.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### Wirkung anderer Arzneimittel auf Niraparib

##### *Niraparib als Substrat von CYPs (CYP1A2 und CYP3A4)*

Niraparib ist *in vivo* ein Substrat von Carboxylesterasen (CEs) und UDP-Glucuronosyl-Transferasen (UGTs). Der oxidative Stoffwechsel von Niraparib ist *in vivo* minimal. Dosisanpassungen von Zejula sind nicht erforderlich, wenn gleichzeitig Arzneimittel eingenommen werden, für die eine Hemmung (z. B. Itraconazol, Ritonavir und Clarithromycin) oder Induktion von CYP-Enzymen (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin) bekannt ist.

##### *Niraparib als Substrat von Efflux-Transportern (P-gp, BCRP und MATE1/2)*

Niraparib ist ein Substrat des P-Glycoproteins (P-gp) und des *Breast Cancer Resistance Proteins* (BCRP). Wegen seiner hohen Permeabilität und Bioverfügbarkeit ist das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die die Transportproteine hemmen, jedoch unwahrscheinlich. Daher ist keine Dosisanpassung von Zejula erforderlich, wenn es in Kombination mit Arzneimitteln gegeben wird, für die eine Hemmung von P-gp (z. B. Amiodaron, Verapamil) oder BCRP (z. B. Osimertinib, Velpatasvir und Eltrombopag) bekannt ist.

Niraparib ist kein Substrat der Gallensalzexportpumpe (BSEP). Der wesentlich primäre Metabolit M1 ist kein Substrat von P-gp, BCRP oder BSEP. Niraparib ist kein Substrat von MATE 1 oder 2, wohingegen M1 ein Substrat beider Enzyme ist.

##### *Niraparib als Substrat der hepatischen Aufnahme-Transporter (OATP1B1, OATP1B3 und OCT1)*

Weder Niraparib noch M1 sind Substrate der Organo-Anion-Transporter 1B1 (OATP1B1) und 1B3 (OATP1B3) oder des Organo-Kation-Transporters 1 (OCT1). Dosisanpassungen von Zejula sind nicht erforderlich, wenn es in Kombination mit Arzneimitteln gegeben wird, für die eine Hemmung von OATP1B1 oder -1B3 (z. B. Gemfibrozil, Ritonavir) oder OCT1 (z. B. Dolutegravir) bekannt ist.

*Niraparib als Substrat der renalen Aufnahme-Transporter (OAT1, OAT und OCT2)*

Weder Niraparib noch M1 sind Substrate der Organo-Anion-Transporter 1 (OAT1) und 3 (OAT3) oder des Organo-Kation-Transporters 2 (OCT2). Dosisanpassungen von Zejula sind nicht erforderlich, wenn es in Kombination mit Arzneimitteln gegeben wird, für die eine Hemmung von OAT1 (z. B. Probenecid) oder OAT3 (z. B. Probenecid, Diclofenac) oder OCT2 (z. B. Cimetidin, Chinidin) bekannt ist.

*Wirkung von Niraparib auf andere Arzneimittel**Hemmung von CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4)*

Weder Niraparib noch M1 sind Inhibitoren eines aktiven, Substrate metabolisierenden CYP-Enzyms, insbesondere gilt das für CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5.

Obwohl keine Hemmung von CYP3A4 in der Leber zu erwarten ist, wurde die Möglichkeit einer Hemmung von CYP3A4 im Darm bei relevanten Niraparib-Konzentrationen nicht nachgewiesen. Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit aktiven Wirkstoffen kombiniert wird, deren Stoffwechsel CYP3A4-abhängig ist. Das gilt insbesondere bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Alfentanil, Ergotamin, Pimozid, Quetiapin und Halofantrin).

*Induktion von CYPs (CYP1A2 und CYP3A4)*

Weder Niraparib noch M1 sind *in vitro* Induktoren von CYP3A4. *In vitro* führt Niraparib in hohen Konzentrationen zu einer geringfügigen Induktion von CYP1A2; eine klinische Relevanz dieser Wirkung ist nicht vollständig auszuschließen. M1 ist kein Induktor von CYP1A2. Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit aktiven Wirkstoffen kombiniert wird, deren Stoffwechsel CYP1A2-abhängig ist. Das gilt insbesondere bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Clozapin, Theophyllin und Ropinirol).

*Hemmung von Efflux-Transportern (P-gp, BCRP, BSEP und MATE1/2)*

Niraparib ist kein Inhibitor von BSEP. Niraparib führt *in vitro* zu einer sehr schwachen Hemmung von P-gp-bzw. BCRP, mit einer  $IC_{50}$  von 161  $\mu$ M bzw. 5,8  $\mu$ M. Daher ist eine klinisch relevante Interaktion über eine Hemmung dieser Efflux-Transporters zwar unwahrscheinlich, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit Substraten von BCRP (Irinotecan, Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Methotrexat) kombiniert wird.

Niraparib ist ein Inhibitor von MATE1 und -2, mit einer  $IC_{50}$  von 0,18  $\mu$ M bzw.  $\leq 0,14$   $\mu$ M. Erhöhte Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind (z. B. Metformin), können nicht ausgeschlossen werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der wesentliche primäre Metabolit M1 scheint kein Inhibitor von P-gp, BCRP, BSEP oder MATE1/2 zu sein.

*Hemmung hepatischer Aufnahme-Transporter (OATP1B1, OATP1B3 und OCT1)*

Weder Niraparib noch M1 sind Inhibitoren der Organo-Anion-Transporter 1B1 (OATP1B1) oder 1B3 (OATP1B3).

*In vitro* ist Niraparib ein schwacher Inhibitor des Organo-Kation-Transporters 1 (OCT1), mit einer IC<sub>50</sub> von 34,4 µM. Es ist daher Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit aktiven Substanzen kombiniert wird, deren Aufnahme über OCT1 vermittelt wird, z. B. Metformin.

*Hemmung der renalen Aufnahme-Transporter (OAT1, OAT3 und OCT2)*

Weder Niraparib noch M1 hemmen den Organo-Anion-Transporter 1 (OAT1) oder 3 (OAT3) oder den Organo-Kation-Transporter 2 (OCT2).

Alle klinischen Studien wurden ausschließlich bei Erwachsenen durchgeführt.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten unter der Behandlung mit Niraparib nicht schwanger werden und zu Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Während der Therapie mit Zejula und für 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zum Einsatz von Niraparib bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurde nicht durchgeführt. Auf Grundlage seines Wirkungsmechanismus könnte Niraparib jedoch Schädigungen des Embryos oder des Fetus hervorrufen, einschließlich letaler Wirkungen und teratogener Effekte, wenn es Schwangeren gegeben wird. Zejula sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Niraparib oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Stillen ist während der Behandlung mit Zejula und für 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

Es gibt keine klinischen Daten zur Fertilität. Bei Ratten und Hunden wurde eine reversible Beeinträchtigung der Spermatogenese beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Zejula hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patientinnen, die Zejula einnehmen, kann es zu Asthenie, Ermüdung und Schwindelgefühl kommen. Patientinnen, bei denen diese Symptome auftreten, sollten bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

### **Überdosierung**

Es gibt keine spezifische Behandlung für den Fall einer Überdosierung mit Zejula und die Symptome einer Überdosis wurden nicht bestimmt. Beim Auftreten einer Überdosierung sollten Ärzte allgemein unterstützende Maßnahmen ergreifen und symptomatisch behandeln.

Neben den oben ausgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels sind ergänzend noch folgende Informationen zu beachten: Die Dosierung von Niraparib beträgt 300 mg/Tag. Die Dosis kann basierend auf der Verträglichkeit mit Reduktionen auf 200 mg oder 100 mg pro Tag individualisiert werden. Im Studienprotokoll der Studie NOVA war eine entsprechende Reduktion basierend auf der Verträglichkeit bereits vorgesehen und wurde im Rahmen der Studie auch durch die Prüfarzte entsprechend umgesetzt. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass die durchschnittliche Dosis in der Studie NOVA über alle Patientinnen und Zyklen hinweg ca. 200 mg (194,98 mg) betrug. Da nur 13 % der Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht Niraparib in einer Dosis von 300 mg über Zyklus 3 hinaus erhielten, wurde eine retrospektive, multivariate Analyse zu prädiktiven Faktoren für eine mögliche Dosisreduktion durchgeführt. Die Faktoren Körpergewicht < 77 kg und/oder Thrombozytenzahl < 180.000/ $\mu$ l waren mit einer höheren Rate von unerwünschten Ereignissen vom Grad 3/4 assoziiert. Die Auswertung erfolgte basierend auf Quartilen mit 75 % der Patientinnen mit Körpergewicht < 77 kg und 25 % der Patientinnen mit Thrombozytenzahlen bei Studieneintritt < 180.000/ $\mu$ l. Dies ist konsistent mit der Zahl der Patientinnen, bei denen Dosisreduktionen in der Studie durchgeführt wurden. Somit ist zu erwarten, dass auch im Versorgungsalltag für einen Großteil der Patientinnen eine entsprechende Dosisreduktion als sehr wahrscheinlich anzusehen ist. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht < 58 kg kann gemäß Fachinformation sogar eine Anfangsdosis von 200 mg in Erwägung gezogen werden.